

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2005 Том X №4

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ
вул. Дзержинського, 9
редакція журналу
"Медичні перспективи"
Дніпропетровська державна
медична академія

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

medpers@dma.dp.ua

Засновник
Дніпропетровська державна медична академія

Реєстраційне свідоцтво
серія KB №1721 від 24.10.1995р.
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради
Дніпропетровської державної медичної академії
(протокол № 4 від 29.12.2005р.)

Постановою президії ВАК України журнал
"Медичні перспективи" включено до переліку
видань, в яких можуть публікуватися основні
результати дисертаційних робіт
(Бюл. ВАК України №4, 1999р.)

Підписано до друку 29.12.2005р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 10,0
Зам. № 185 Тираж 300 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
К.Д. Дука, **В.О. Козлов** (куратор розділу
"Теоретична медицина"), **В.М. Лехан** (куратор
розділу "Профілактична медицина"),
О.Є. Лоскутов, **О.В. Люлько** (заступник
головного редактора), **І.С. Мащенко**,
Т.О. Перцева, **Л.В. Усенко** (куратор розділу
"Клінічна медицина")

Склад редакційної ради

В.В. Абрамов (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**
(Київ), **І.М. Бондаренко** (Дніпропетровськ),
О.З. Бразалук (Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),
Г.М. Кременчуцький (Дніпропетровськ),
В.Й. Мамчур (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**
(Москва), **П.О. Неруш** (Дніпропетровськ), **Радд**
Полік (Великобританія), **В.О. Потапов**
(Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк** (Київ),
Ю.М. Степанов (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),
Тоні Хью Меррі (Великобританія),
М.Г. Шандала (Москва),
Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпропетровськ),
Х.-В. Шпрингорум (Німеччина),
К. Штайнбрюк (Німеччина),
Л.М. Юр'єва (Дніпропетровськ)

Літературні редактори **Т.А. Крищенко**,
І.М. Клименко

Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет

Л.М. Григорчук

Макетування та друкування

виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДДМА

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Мамчур В.Й., Шаламай А.С., Старченко М.Г., Кравченко К.О., Чернов Є.О. Використання нових лікарських форм кверцетину для профілактики доксорубіцинової кардіоміопатії в експерименті
Шпонька І.С., Дорохова О.В., Шпонька О.В. Прогностичне та діагностичне значення експресії маркерів біологічних властивостей тканин при диспластичних та неопластичних процесах шийки матки
Макаренко О.В., Мамчур В.Й. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Дзяк Г.В., Васильєва Л.І., Хорсун А.Т., Белозерова Т.Ю., Петренко В.Г. Відкрите клінічне дослідження ефективності і безпеки дженерику аторвастатина - Торвадака у лікуванні хворих з коронарною хворобою серця, що перенесли процедуру ревааскуляризації міокарду
Перцева Т.О., Гарагуля Г.А. Гормональний профіль жінок, що хворіють на хронічне обструктивне захворювання легень
Потабашний В.А. Особливості лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з ішемічною хворобою серця і артеріальною гіпертензією в поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень
Дзяк Г.В., Кошка Т.О. Використання ноліпрелу у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію
Курята О.В., Карапетян К.Г., Лисенко А.О. Клінічна ефективність, вплив на гемодинаміку і безпечність антагоніста кальцію нового покоління фелодипіну у хворих на артеріальну гіпертензію
Богацька К.Є., Дмитриченко В.В. Досвід застосування ступеневої терапії гафифлоксацином у хворих із негоспітальною пневмонією
Курята О.В., Хайкал Д.У. Ліпідний профіль та рівень С-реактивного протеїну у хворих із хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на програмному гемодіалізі
Перцева Т.О., Мироненко О.В. Місце антагоністів кальцію у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень
Шушляпін О.І., Кононенко Л.Г., Міщенко Л.Л., Золотайкіна В.І. Діагностика, диференційна діагностика й оцінка деяких патогенетичних і терапевтичних підходів при гібернації міокарда як одному з «особливих ішемічних синдромів»
Перцева Т.О., Кіреєва Т.В., Гуржій О.В. Використання методики діагностики порушень мукоциліарного кліренсу для оцінки ефективності антигомтоксичної терапії у хворих на хронічний бронхіт
Петров О.С. Клініко-нейродинамічні зіставлення стану нервової системи у хворих на гіпотиреоз
Дудукіна С.О. Стан симпато-адреналової, гістамінергичної та серотонінергичної систем у хворих з атеросклерозом магістральних артерій голови
Агафонова І.О., Ходжасва О.О., Маляренко С.Т., Волкова І.С., Хлизіна К.Т., Симонова Т.Л., Агафонова Т.В. Імуномікробіологічні аспекти хронічної рецидивної кропив'янки та ангіоневротичного набряку
Перцева Т.О., Попович Я.В. Негоспітальна пневмонія. Визначення тяжкості перебігу та факторів, що сприяють госпіталізації хворих

CONTENTS

THEORETICAL MEDICINE

- 4 **Mamchur V.I., Shalamay A.S., Starchenko M.H., Kravchenko K.O., Chernov Eu.O.** Use of new medicinal forms of quercetin for prophylaxis of doxorubicin cardiomyopathy in experiment
8 **Shponka I.S., Dorokhova O.V., Shponka O.V.** Prognostic and diagnostic significance of expression of markers of tissue biological properties in displastic and neoplastic processes of uterine cervix
16 **Makarenko O.V., Mamchur V.I.** Study of analgesic and antiinflammatory activity of the new norbornen derivatives

CLINICAL MEDICINE

- 21 **Dzyak H.V., Vasylyeva L.I., Khorsun A.T., Belozerova T.Yu., Petrenko V.H.** Open clinical investigation of Torvadac, efficacy and safety of atorvastatin generics in treatment of patients with coronary heart disease who underwent myocardium revascularization procedure
26 **Pertseva T.O., Harahulya H.A.** Hormone profile of women with chronic obstructive pulmonary disease
30 **Potabashniy V.A.** Peculiarities of treatment of chronic heart failure associated with ischemic heart disease and arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease
36 **Dzyak H.V., Koshka T.O.** Use of Noliprel in patients with mild-to moderate hypertension
41 **Kuryata O.V., Karapetyan K.H., Lysenko A.O.** Clinical efficacy, effect on hemodynamics and safety of felodipine, calcium antagonist of a new generation in arterial hypertension patients
46 **Bohatska K.Eu., Dmytrychenko V.V.** Experimental use of progressive gatifloxacin therapy in patients with community acquired pneumonia
49 **Kuryata O.V., Khaikal D.U.** Lipid profile and C-reactive protein level in patients with chronic renal failure staying on programmed hemodialysis
56 **Pertseva T.O., Myronenko O.V.** Role of calcium antagonists in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease
61 **Shushlyapyn O.I., Kononenko L.H., Mischenko L.L., Zolotaykina V.I.** Diagnostics, differential diagnostics and assessment of some pathogenetic and therapeutic approaches in myocardium gibernation which is one of "specific ischemic syndromes"
66 **Pertseva T.O., Kireyeva T.V., Hurzhiy O.V.** Use of procedure of diagnostics disorders of mucociliary clearance for assessment of antihomotoxic therapy efficacy in chronic bronchitis patients
70 **Petrov O.S.** Clinico-neurodynamic correlations of nervous system state in hypothyroid patients
74 **Dudukina S.O.** State of sympatho-adrenal, histaminoreactive and serotoninergetic systems in patients with atherosclerosis of major head arteries
78 **Ahafonova I.O., Khodzhaeva O.O., Malyarenko S.T., Volkova I.S., Khlyzina K.T., Symonova T.L., Ahafonova T.V.** Immunomicrobiologic aspects of a chronic relapsing urticaria and angioneurotic edema
82 **Pertseva T.O., Popovych Ya.V.** Community acquired pneumonia. Definition of severity course and the factors which contribute for patients' hospitalization

-
- | | |
|--|---|
| <p>Трифонов Ю.П., Бойко М.І. Вільнорадикальні процеси в спермі чоловіків з екскреторно-токсичною неплідністю до та після лікування</p> <p>Клименко В.І. Емоційні стреси як чинник ризику хвороб системи кровообігу</p> <p>Святенко Т.В. Роль фактору некрозу пухлин у розвитку червоного плоского лишая</p> <p>Македонський І.О. Аналіз можливих чинників порушень функції сечо-статевої системи при аноректальних аномаліях</p> <p>Ковач І.В. Стан неспецифічної резистентності в порожнині рота у дітей з хронічним катаральним гінгівітом</p> <p>Суремко М.С., Біла-Попович Г.С., Литвин К.Ю., Підкопаяв В.С., Канюк Л.І. Плазмаферез у комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити на тлі наркозалежності</p> <p>Абрамов В.В., Шевченко І.М. Динаміка показників фізичного та біологічного розвитку юних спортсменок у процесі занять складнокоординаційними видами спорту</p> <p>Чава О.В., Савченко В.М. Система показників дослідження для оцінки ефективності санаторно-курортного лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень</p> <p>Казимирко Н.К., Ляпін В.П. Стан системи ейкозаноїдів та енергетичного обміну у борців залежно від кваліфікаційної категорії</p> <p>Мокія-Сербіна С.О., Литвинова Т.В. Особливості імунітету при персистуючій інфекції у дітей, хворих на бронхіальну астму, що одержують превентивну базисну терапію</p> <p style="text-align: center;">ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА</p> <p>Риженко С.А., Сухачев В.А. Державна санітарно-епідеміологічна служба на шляху до Світової організації торгівлі</p> <p>Крупка Н.О., Крупка Н.М. Гігієнічна оцінка забруднення атмосферного повітря викидами Жидачівського целюлозно-паперового комбінату</p> <p>Щудро С.А. Динаміка захворюваності підлітків Дніпропетровської області</p> <p style="text-align: center;">СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА</p> <p>Зюков О.Л. Задоволеність онкологічних хворих якістю медичної допомоги в хірургічних стаціонарах</p> <p>Біляєв С.Г., Назаренко Л.Г., Коровай С.М. Соціальні аспекти материнського та батьківського тютюнопаління</p> <p style="text-align: center;">НАШІ ЮВІЛЯРИ</p> <p>Професор Попова К.В.
(до 80-річчя від дня народження)</p> <p>Професор Шостакович-Корецька Л.Р.</p> <p>Професор Науменко Л.Ю.
(до 55-річчя від дня народження)</p> <p>Професор Березнюк В.В.
(до 50-річчя від дня народження)</p> <p style="text-align: center;">РЕЦЕНЗІЇ</p> <p>Родіонова В.В. Рецензія на статтю професора С.І. Ткач "К вопросу классификации интоксикации свинцом и его соединениями" // Проблемы медичної науки та освіти.- 2005.-№1.- С.62-66.</p> | <p>85 Tryfonova Yu.P., Boyko M.I. Free-radical processes in the sperm of males with excretory-toxic infertility before and after treatment</p> <p>87 Klymenko V.I. Emotional stresses as risk factors of blood circulation diseases</p> <p>91 Svyatenko T.V. Role of tumor necrosis factor in development of lichen planus</p> <p>94 Makedonsky I.O. Analysis of possible risk factors of urogenital system disorders in anorectal anomalies</p> <p>98 Kovach I.V. State of nonspecific resistance in oral cavity of children with chronic catarrhal gingivitis</p> <p>103 Suremenko M.S., Bila-Popovych H.S., Lytvyn K.Yu., Pidkopayev V.S., Kanyuk L.I. Plasmapheresis in a complex treatment of patients with hepatitis on a background of narcotics-dependence</p> <p>106 Abramov V.V., Shevchenko I.M. Dynamics of physical and biological development indices in young female athletes in the process of going in for complex coordinated kinds of sport</p> <p>109 Chava O.V., Savchenko V.M. System of investigation data for assessment of health-resort treatment efficacy of chronic obstructive pulmonary diseases patients</p> <p>114 Kazymyrko N.K., Lyapin V.P. State of eicosanoids system and that of energy exchange in wrestlers depending on qualification category</p> <p>118 Mokiya-Serbina S.O., Lytvynova T.V. Specific features of immunity in persistent infection in bronchial asthma children who undergo preventive basic therapy</p> <p style="text-align: center;">PREVENTIVE MEDICINE</p> <p>125 Ryzhenko S.A., Sukhachev V.A. State sanitary-epidemiologic service on the way to World Trade Organization</p> <p>128 Krupka N.O., Krupka N.M. Hygienic assessment of atmospheric air contamination with emissions of Zhidachiv pulp and paper mill</p> <p>132 Shchudro S.A. Dynamics of adolescents' morbidity rate living in Dnipropetrovsk region</p> <p style="text-align: center;">SOCIAL MEDICINE</p> <p>139 Zyukov O.L. Satisfaction of oncologic patients with quality of medical aid in surgical in-patient departments</p> <p>144 Bilyaev S.H., Nasarenko L.H., Korovay S.M. Social aspects of mother's and father's tobacco-smoking</p> <p style="text-align: center;">OUR HEROES OF THE DAY</p> <p>148 Professor Popova K.V.
(his 80-th birthday)</p> <p>150 Professor Shostakovych-Koretska L. R.</p> <p>152 Professor Naumenko L.Yu.
(his 55-th birthday)</p> <p>154 Professor Bereznyuk V.V.
(his 50-th birthday)</p> <p style="text-align: center;">REVIEWS</p> <p>156 Rodionova V.V. Review on the article by Professor S.I.Tkach "On the problem of intoxication with lead and its compounds" // Problems of medical science and education.- 2005. – N1.- P.62-66</p> |
|--|---|

УДК: 616.12 – 008: 615.45-084

**В.Й. Мамчур,
А.С. Шаламай,
М.Г. Старченко,
К.О. Кравченко,
Є.О. Чернов**

ВИКОРИСТАННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ КВЕРЦЕТИНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ДОКСОРУБЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології та клінічної фармакології
(зав. – д. мед. наук, проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова: Корвітин[®], таблетки кверцетину для розжовування, перекисне окиснення ліпідів, лактатдегідрогеназа, експериментальна доксорубцинова кардіоміопатія, кардіопротекція
Key words: corvitin, quercetin chewing tablets, peroxide oxidation of lipids, lactatdehydrogenase, experimental doxorubicin-induced cardiomyopathy, cardioprotection

Резюме. В експерименті вивчено вплив препаратів кверцетину – Корвітина[®] і таблеток кверцетину для розжовування на рівень перекисного окислення ліпідів в печінці та міокарді, на активність лактатдегідрогенази в сироватці крові щурів при моделюванні хронічної кардіоміопатії з допомогою доксорубцину. Показано наявність кардіопротекторних властивостей препаратів кверцетину. Маркерами антиоксидантної системи були СОД і каталаза, маркером утворення перекисного окислення ліпідів було зниження накоплення МДА в гомогенатах серця, головного мозку та печінки. Підвищення активності ферментів антиоксидантної системи та зниження накоплення МДА в сироватці та гомогенатах печінки, головного мозку та серця свідчувало про кардіопротекторні властивості Корвітина[®] і таблеток кверцетину, так як антрациклінові антибіотики є індукторами вільнорадикального окислення, яке грає важливу роль в патогенезі антрациклінових кардіоміопатій. Фермент ЛДГ, а також його серцева фракція ЛДГ 1, являються позивними маркерами пошкодження міокарда, використовувалися нами як показники ефективності профілактики та комплексної терапії Корвітином[®] і таблетками кверцетину антрациклінової кардіоміопатії.

Summary. In the experiment an impact of quercetin preparations – corvitin and corvitin chewing tablets on peroxide oxidation of lipids (POL) level in the liver and myocardium, on lactatdehydrogenase activity in blood serum of rats while modeling chronic cardiomyopathy through doxorubicin was studied. The availability of cardioprotective properties of quercetin preparations was shown. COD and katalasa were the markers of antioxidant systems, decrease of MDA accumulation in cardiac, brain and liver homogenates were the markers of POL depression. Increase of activity of antioxidant system ferments and decrease of MDA accumulation in the serum and cardiac, liver and brain homogenates testified to the cardioprotective properties of corvitin and corvitin chewing tablets, as antracyclin antibiotics are the inductors of free-radical oxidation which plays an important role in antracyclin cardiomyopathies pathogenesis. LDG ferment and its cardiac fraction LDG 1 – the late markers of myocard lesion were used as indices both of prophylaxis efficacy and complex therapy of antracyclin cardiomyopathy with corvitin and quercetin tablets.

Антрациклінові антибіотики є компонентами більшості схем поліхіміотерапії, які використовуються в онкології. Основні ускладнення від їхнього застосування пов'язані з токсичним впливом на серце. Внаслідок кардіотоксичної дії антрациклінових антибіотиків застійна серцева недостатність (СН) є тяжким патологічним станом, єдиним способом лікування якого часто буває тільки трансплантація серця. Смертність від кардіальних причин серед пацієнтів, які отримують антрацикліни, складає 0,6-1%, а у випадку розвитку в них застійної СН – 60-79% [6], що й

зумовлює необхідність розробки ефективних методів терапії цієї патології.

Враховуючи, що провідним патогенетичним механізмом кардіотоксичної дії антрациклінів вважається активація процесів вільнорадикального окиснення, більшість дослідників вивчає ефективність антиоксидантів у запобіганні викликаним цими цитостатиками кардіальним ускладненням. Однак не кожний антиоксидант виявляється ефективним для профілактики антрациклінових ушкоджень серця. Кардіопротектори, які використовуються з цією метою,

повинні відповідати наступним вимогам:

- вводиться до або одночасно з цитостатичними препаратами;
- запобігати або знижувати їх токсичність;
- не пошкоджувати нормальні клітини організму;
- не знижувати протипухлинний ефект цитостатиків [7].

Ми використали для дослідження препарати кверцетину виробництва ЗАТ НВЦ „Борщівський ХФЗ”, Україна – Корвітин[®] (ін’екційна форма) і таблетки кверцетину для розжовування.

Тривалий час використання численних корисних фармакологічних властивостей кверцетину в клінічній практиці обмежувалось низькою біодоступністю існуючих лікарських форм даного препарату. Низька біодоступність була зумовлена слабкою розчинністю цих лікарських форм у воді і, відповідно, у біологічних рідинах організму. Тому в ряді країн і, перш за все, в Україні проведена робота по створенню нових лікарських форм кверцетину. При цьому для підвищення розчинності, біологічної доступності та біологічної активності кверцетину використовувались різні модифікатори розчинності. Корвітин[®] - ліофілізований порошок, який є комплексом кверцетину з полівінілпіролідом. Літературні дані переконливо підтверджують його позитивний ефект при гострому інфаркті міокарда та променевому ураженні [2,9]. Потужний вплив на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз також є підставою розглянути Корвітин[®] як кардіопротекторний засіб при експериментальній антрацикліновій кардіоміопатії.

Мета дослідження – вивчення кардіопротекторних властивостей препаратів кверцетину при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії і розробка найбільш оптимальної ступеневої схеми терапії та профілактики даної патології серцево-судинної системи. В даній роботі розглянуто вплив препаратів кверцетину на стан ПОЛ (у головному мозку, міокарді і печінці) і на активність лактатдегідрогенази (у крові), в інших роботах, поданих до друку, ми аналізували власні результати дослідів: вплив препаратів на фізичну працездатність, рухово-дослідницьку та емоційну активність щурів, на фізіологічні функції міокарда і на стан серцевого м’язу за патоморфологічними даними.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведено на 18 білих щурах-самцях масою 180±20 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Тварин було розділено на 3 групи. Інтактні щури – I група. Модель серцевої патології ство-

рювали внутрішньочеревинним введенням доксорубіцину 1 раз на тиждень протягом 36 діб у дозі 10 мг/кг [4] (II група). Тваринам третьої групи на тлі моделювання доксорубіцинової кардіоміопатії щодня протягом 42 діб вводили препарати кверцетину у дозі 5 мг/кг маси експериментальних тварин за розробленою нами схемою:

1-е введення доксорубіцину → 1-4 доба внутрішньочеревинне введення Корвітину[®] → 5-7 доба перехід на внутрішньошлункове введення таблеток кверцетину → 2, 3, 4, 5, 6-е введення доксорубіцину → схема повторюється.

Після закінчення досліду тварин декапітували. Об’єктами біохімічних досліджень були сироватка крові, а також гомогенати головного мозку, міокарда і печінки щурів. Гомогенізацію та центрифугування проводили в умовах холоду. В цитозольній фракції визначали вміст одного з продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду (МДА) [1] і активність ферменту антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД) [12].

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові визначали за допомогою біотестів виробництва АТ «Реагент» (Україна).

Одержані результати піддавали стандартній статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента [8]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Кверцетин не тільки нейтралізує вільні радикали і стабілізує клітинні мембрани, антиоксидантний ефект його зумовлений і властивістю активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму (СОД, каталаза та ін.) [2, 13].

Наші дослідження показали, що моделювання хронічної серцевої недостатності за допомогою доксорубіцину спричиняє різку активацію ліпопероксидації як в головному мозку, так і в міокарді і в печінці щурів, про що свідчить зниження синтезу СОД та підвищення вмісту МДА (табл. 1).

Згідно з нашими результатами, у інтактних щурів отримали наступні показники активності СОД: у головному мозку – 0,0143, у міокарді – 0,011, у печінці – 0,022 акт.од./мг білка, що свідчить про нормальний стан ПОЛ в організмі тварин. Активність СОД різко пригнічується в групі контролю (кардіоміопатія) у порівнянні з інтактними щурами. Значне зниження активності СОД відбувається у міокарді (на 42,73%), дещо менше у головному мозку (на 37,06%) і у печінці (на 18,18%).

Таблиця 1

Дослідження інтенсивності процесів ПОЛ при експериментальній антрацикліновій кардіоміопатії та корекції препаратами кверцетину

Показники ПОЛ	Об'єкт дослідження	Стат. показ-ник	Інтактні щури	Кардіоміопатія (контроль)	Кардіоміопатія+ препарати кверцетину
СОД	Головний мозок	M ± m	0,0143±0,0027	0,009±0,0009	0,0205±0,0030*
	Міокард	M ± m	0,0110±0,0034	0,0063±0,0024	0,0113±0,0026*
	Печінка	M ± m	0,0220±0,0049	0,0180±0,0037	0,0260±0,0066
МДА	Головний мозок	M ± m	0,0195±0,0026	0,0246±0,0031	0,0213±0,0026
	Міокард	M ± m	0,0203±0,0025	0,0303±0,0037	0,0210±0,0016
	Печінка	M ± m	0,0116±0,0026	0,0091±0,0020	0,0070±0,0004

Примітка: * – p < 0,05 – порівняно з показниками контролю, СОД – акт.од./мг білка; МДА – нМоль/мг білка

На 42-у добу хронічного експерименту у групі щурів, яким на фоні моделювання кардіоміопатії вводили препарати кверцетину, активність СОД зростає найбільше у головному мозку – на 127,77% (p < 0,05), в міокарді – на 79,36% (p < 0,05), у печінці – на 44,44% вище контрольного значення (табл. 1, рис.).

У інтактних щурів отримали наступні показники кількості МДА: у головному мозку – 0,0195, у міокарді – 0,0203, у печінці – 0,0116 нМоль/мг білка. Кількість МДА зростає у групі контролю (кардіоміопатія) у порівнянні з інтактними щурами. Значне зростання накопичення МДА саме в міокарді (на 49%) можна пояснити

тропністю доксорубіцину до кардіоліпіну, який являє собою фосфоліпід мітохондріальних мембран кардіоміоцитів. При цьому вважають, що мітохондрії є тими органелами, в яких при активації ПОЛ зароджується ланцюг подальших молекулярних розладів. Мітохондрії кардіоміоцитів здатні легко віддавати неспарені електрони доксорубіцину, тобто відбувається „несанкціоноване витікання” електронів із дихального ланцюга, що спричиняє активний синтез синглетного кисню за участю екзогенної НАДФ-дегідрогенази, новий витік активації ланцюгових вільнорадикальних процесів ПОЛ та пригнічення енергетичного метаболізму в міокарді [1, 3].

Таблиця 2

Дослідження активності ЛДГ та ЛДГ₁ у сироватці крові щурів при антрацикліновій кардіоміопатії та корекції препаратами кверцетину

Об'єкт дослідження	Стат. показ-ник	Інтактні щури	Кардіоміопатія (контроль)	Кардіоміопатія+ препарати кверцетину
ЛДГ	M ± m	7,20±0,28	4,51±0,18	6,35±0,26
ЛДГ ₁	M ± m	1,32±0,39	1,68±0,70	1,31±0,55
Доля ЛДГ ₁	%	18,33%	37,25%	20,63%
от ЛДГ (%)	% откл. от К			-44,62%

Примітка: * – p < 0,05 – порівняно з показниками контролю, ЛДГ, ЛДГ₁ – мкмоль/год×мл

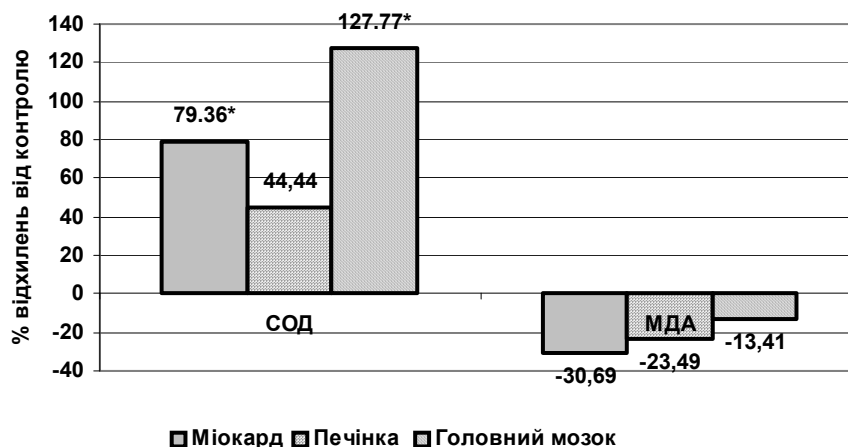
При призначенні препаратів кверцетину вміст МДА в міокарді тварин знижується на 30,69%, у печінці – на 23,49%, у головному мозку – на

13,41% (рис.) у порівнянні з контрольною групою (кардіоміопатія).

Згідно з даними літератури [5], активність

ЛДГ збільшується при інфаркті міокарда, некротичних ураженнях нирок, гепатиті, панкреатиті, злоякісних новоутвореннях, лейкозах, гемолітичній та серпоподібноклітинній анеміях, інфекційному мононуклеозі, прогресуючій м'язовій дистрофії. Підвищення загальної активності ЛДГ при інфаркті міокарда зумовлено збільшенням активності її ізоферменту ЛДГ₁. Разом із тим, відомо про випадки, коли загальна активність

ЛДГ при інфаркті міокарда залишається в межах норми або незначно збільшується за рахунок компенсаторного перерозподілу активностей інших її ізоферментів у відповідь на збільшення активності ЛДГ₁. Тому найбільш показовими в діагностиці патології серця є методи, які дозволяють визначити активність окремих ізоферментів ЛДГ, до того ж вони мають органоспецифічність.



Порівняльний вплив препаратів кверцетину на інтенсивність процесів ПОЛ за умов доксорубіцинової кардіоміопатії

Тому у наших дослідженнях ми визначили активність ЛДГ, ЛДГ₁ (серцевої фракції) і частку ЛДГ₁ від ЛДГ загальної (табл. 2). Згідно з нашим дослідженням, частка серцевої фракції ЛДГ₁ від загальної ЛДГ зростає у щурів із кардіоміопатією вдвічі у порівнянні з інтактними щурами. У лікувально-профілактичній групі частка серцевої фракції ЛДГ₁ від загальної ЛДГ знижується у порівнянні з контролем на 44,62%, тобто токсичний ефект доксорубіцину знижується при корекції Корвітином[®] і таблетками кверцетину.

ВИСНОВКИ

1. Корвітин[®] і таблетки кверцетину, які застосовуються з першого дня введення доксо-

рубіцину, мають виражені антиоксидантні властивості.

2. Зниження частки серцевої фракції ЛДГ₁ від загальної ЛДГ у лікувально-профілактичній групі свідчить про захисну дію препаратів кверцетину.

3. Корвітин[®] і таблетки кверцетину можуть бути рекомендовані у подальшому для клінічного застосування як антиоксиданти з властивістю виявляти кардіопротекторні властивості при кардіоміопатії, зумовленій протипухлинним антибіотиком антрациклінового ряду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С.41-46.
2. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекомендації / Максютин Н. П., Мойбенко О.О., Пархоменко О. М. та ін. – К., 2000. – 13 с.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. –

- М.: Наука, 1972. – 252 с.
4. Вплив нікотинаміду на перекисне окислення ліпідів при моделюванні доксорубіцинової хронічної кардіоміопатії / Нагорна О.О., Чекман І.С., Горчакова Н.О. та ін. // Ліки. – 2004. – №1-2. – С.116-119.
5. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии. – Одесса: 1994. – 415 с.
6. Диагностика антрациклиновых повреждений сердца / Н.Т.Ватулин, Н.В.Калинкина, Е.В.Кетинг и др. // Укр.ревматол. журн. – 2001. – №1. – С.11-17.

7. Коваленко В.Н., Калинкина Н.В., Ватулин Н.Т. Повреждение сердца цитостатиками. – Донецк: УкрНТЭК, 2002. – 349с.

8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2001.- 408 с

9. Максютин Н. П., Мойбенко А. А., Пилипчук Л.Б. Корвитин для инъекций – кардиопротектор нового поколения // Материалы конф. «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармации». – С.Пб., 1999. – С. 130.

10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.

Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова.-К.: Вид. дім "Авіцена", 2002.-155с.

11. Повреждения сердца, вызванные применением антрациклинов. Новые данные / Ватулин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинкина Н.В. и др. // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т.3, №4. – С.229-235.

12. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 678-681.

13. Hollman P., van Trijp J.M.P., Buysman M.N. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 418, N 1-2. – P. 152-156.



УДК 618.146-006:616-008.9:577.218-037-07

І.С. Шпонька*,
О.В. Дорохова*,
О.В.Шпонька**

ПРОГНОСТИЧНЕ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТКАНИН ПРИ ДИСПЛАСТИЧНИХ ТА НЕОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ШИЙКИ МАТКИ

Дніпропетровська державна медична академія

кафедра патологічної анатомії*

(зав. - д. мед. н., проф. І.С. Шпонька)

Поліклініка Дніпропетровської державної медичної академії**

Ключові слова: рак шийки матки, дисплазії шийки матки, імуногістохімія, тканинні маркери, віруси папіломи людини

Key words: uterine cervix cancer, cervical intraepithelial dysphasia, immunohistochemistry, tissue markers, human papilloma viruses

Резюме. В работе рассматриваются актуальные вопросы использования маркеров биологических свойств тканей, таких как p16, p53, Ki-67, cyclin-D1, при диспластических и неопластических процессах шейки матки. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность каждого маркера и определена сфера их возможного использования. Рассматриваются теоретические вопросы онкогенеза при персистирующей инфекции вирусом папилломы человека высокой степени риска. Детально была рассмотрена клиническая ценность определения белка p16. Были определены 2 варианта окрашивания p16 - фокальный и диффузный – и была подчеркнута значимость именно диффузного варианта для ранней диагностики диспластических и неопластических процессов шейки матки. В аспекте практического использования иммуногистохимии в данной области подчеркнута важность исследования целого комплекса маркеров, таких как p16, p53, Ki-67, cyclin-D1, с обязательным изучением экспрессии p16, показывающего запуск онкогенного потенциала вирусов папилломы человека высокой степени риска в эпителии шейки матки и Ki-67, универсального маркера пролиферации.

Summary. The actual questions of usage of markers of biological tissue properties, such as p16, p53, Ki-67, cyclin-D1 in dysplastic and neoplastic processes of uterine cervixes are reviewed in this article. The diagnostic and prognostic value of each marker is discussed and the area of their possible usage is determined. Theoretical problems of oncogenesis in persistent infection with a high risk human papilloma viruses are discussed. Clinical value of determination of protein p16 staining is reviewed in detail. Two different types of p 16 staining – focal and diffuse were assessed, the significance

namely of diffuse type for early diagnostics of dysplastic and neoplastic processes of uterine cervixes epithelium was pointed out. In the aspect of practical usage of immunohistochemistry in the given area, the importance of assessment of the whole complex of markers, such as p16, p53, Ki-67, cyclin-D1 with mandatory analysis of p16 expression, showing initiation of oncogenic expression of high risk human papilloma viruses and Ki-67 – a universal marker of proliferation, is underlined.

Рак шийки матки (РШМ) залишається однією з найбільш розповсюджених форм новоутворень, займаючи 7-е місце серед усіх злоякісних пухлин і 3-є місце серед усіх раків жінок (після раку молочної залози і товстої кишки). РШМ складає 9,8% усіх раків у жінок. За даними Міжнародного агентства по вивченню раку, щорічно у світі реєструється 371 000 нових випадків РШМ і щорічно від нього умирають 190 тис жінок [5]. Більшість випадків РШМ (78%) зустрічається в країнах, що розвиваються, де він складає 15% від усіх раків у жінок і є другою з найбільш частих причин смерті від новоутворень, тоді як у розвинених країнах він складає тільки 4,4% від нових випадків раку.

Ступінь поширення пухлинного процесу має основне значення у визначенні прогнозу захворювання. За даними В.І. Чисова [2], п'ятирічна виживаність при лікуванні хворих із дисплазіями шийки матки складає 100%, преінвазивним раком - 99,1%, мікроінвазивним раком - 96,8%. При інвазивному раці ці результати істотно нижче. Наведені дані з великою переконливістю показують першочергове значення ранньої діагностики і своєчасного лікування хворих із дисплазіями і преінвазивними раками, що є реальним та найбільш ефективним способом вторинної профілактики інвазивного РШМ.

РШМ є однією з нозологічних форм злоякісних новоутворень, що задовольняють усім вимогам для проведення популяційного скринінгу. Це захворювання широко розповсюджене і є важливою проблемою охорони здоров'я, має надійно розпізнавану преклінічну фазу і тривалий період розвитку. Існують широкі можливості для подальшої верифікації діагнозу і методи ефективного лікування, і, нарешті, використовується скринінг-тест із цитологічного дослідження мазків, взятих із екзоцервіксу та цервікального каналу. Широке та якісне використання цитологічного методу обстеження жінок дає, у певній мірі, гарантовані результати виявлення хворих із передраком і початковими стадіями раку, що зумовлює можливість лікування хворих "менш радикальними" методами, скоротити терміни їх лікування, знизити випадки інвалідизації і смертності, що має також економічний ефект.

Незважаючи на існування певних стандартів,

цитологічний скринінг із ПАП-тестом має істотні обмеження. Метод має високу специфічність, але також досить низьку чутливість і відтворюваність із численними помилково негативними та помилково позитивними результатами (до 20 %, внаслідок суб'єктивних морфологічних критеріїв, які використовуються для розпізнавання і підрахунку дискаріотичних клітин). Ці обмеження при застосуванні традиційної цервікальної цитології приводять до невиправданих витрат при некоректному застосуванні лікувальних заходів, психологічного стресу жінок, які одержали помилково позитивні чи помилково негативні результати, та зумовлюють необхідність пошуку та поліпшення діагностичних засобів для скринінгу патології шийки матки [4].

Дослідження останнього часу довели взаємозв'язок між персистуючою інфекцією, що викликана вірусами папіломи людини високого ступеня ризику, і розвитком інтрацервікальних неоплазій. Досягнутий істотний науковий прогрес у розумінні молекулярних механізмів розвитку раку шийки матки. Використання молекулярних біомаркерів, таких як p16, p53, циклін D1, Ki-67 і білків родини-mcm як варіант визначення й інтерпретації диспластичних клітин, дозволяє значно зменшити "людський фактор", властивий при стандартному морфологічному підході. Завдяки використанню прогностичних маркерів можна відбирати контингент хворих із підвищеним ризиком розвитку інвазивного раку, що значно знизить вартість подальших діагностичних чи терапевтичних процедур, маючи на увазі, що більшість цервікальних інтраепітеліальних неоплазій легкого та середнього ступеня (CIN I та II) регресують спонтанно.

Віруси папіломи людини (HPV) складають своєрідну групу ДНК-вірусів, які характеризуються тропізмом до епітелію і викликають субклінічні форми інфекції, що, однак, може приводити до такого серйозного наслідку, як рак шийки матки [9, 17, 29]. Тому не випадково одним із найважливіших досягнень у вивченні етіології раку прийнято вважати встановлення факту причинного зв'язку між HPV-інфекцією і РШМ [46]. У наш час вживаються значні зусилля, спрямовані на пошук нових методів ранньої і точної діагностики передпухлинних і пухлинних захво-

рювань шийки матки, для більш раннього та менш радикального лікування цієї групи хворих [16], а також методи діагностики інфекції, що викликана HPV високого ступеня ризику, для створення ефективних профілактичних і лікувальних вакцин проти даної групи вірусів [6, 8, 9].

При РШМ у 90-100% випадків у пухлинному матеріалі виявляється ДНК HPV, у той час як середня інфікованість у популяції здорових жінок не перевищує 5-20% [8]. Дослідження останніх років показали, що 95% неоплазм шийки матки містять різновиди HPV, що належать до так званих типів "високого ризику" (HPV 16, 18, 31, 33 та 45).

Не викликає сумнівів, що висновок про етіологічну роль HPV при РШМ має не тільки важливе теоретичне, але також і безпосереднє практичне значення. По-перше, стає актуальним формування груп ризику, у які, насамперед, повинні попадати постійні носительки HPV-інфекції, у той час як різноманітні соціально-економічні фактори, яким раніше давали провідну роль, повинні розглядатися як другорядні. По-друге, основні превентивні заходи повинні бути спрямовані на боротьбу з HPV-інфекцією, і саме в цьому контексті варто розглядати впровадження в дану галузь сучасних технологій.

Варто підкреслити, що, незважаючи на високу потенційну небезпеку, HPV є умовними патогенами. Носійство HPV свідчить не про злоскісний процес як такий, а про багаторазово підвищений ризик виникнення останнього [9]. Фактори, що модифікують патогенність HPV і, як наслідок, провокують пухлинний ріст у інфікованих жінок, залишаються невідомими. На думку деяких авторів, діагностика HPV-інфекції має високу клінічну значущість та дозволяє окреслити групу онкологічного ризику, тобто виявити серед здорових жінок тих, кому в першу чергу необхідне проведення активних, комплексних заходів, спрямованих на профілактику і ранню діагностику РШМ [13, 26].

Ведуча роль у канцерогенному процесі належить білкам E1, E2, E6 і E7. Процес реалізації туморогенного потенціалу HPV складається з декількох послідовних генетичних подій. Імовірно, як ініціюючі фактори виступають мутації в різних ділянках гена E1, що у нормі відповідає за епісомальний статус HPV-ДНК. У результаті ушкодження E1 відбувається інтеграція генома HPV у хромосоми клітини-хазяїна. Процес вбудовування генома HPV може супроводжуватися інактивацією ще одного вірусного гена - E2. У результаті втрати функціональної активності

гена E2 збільшується експресія генів E6 і E7, що безпосередньо запускають процеси пухлинної трансформації. Онкогенні властивості продуктів E6 і E7 зумовлені їх здатністю утворювати комплекси з негативними регуляторами клітинного росту - білками p53 (для E6) і Rb (для E7) [20, 42]. Білки E6 і E7 різних типів HPV можуть відрізнятися один від одного за своїми біохімічними властивостями і трансформуючим потенціалом.

Білок E6 HPV-16 ініціює низку важливих процесів, що зумовлюють клітинну іморталізацію. Оскільки E6 є одним із найбільш ранніх генів, які експресуються в ході HPV-інфекції, він створює умови для більш інтенсивної продукції вірусних часток у клітині. Ці зміни внутрішньоклітинного середовища включають пригнічення апоптозу внаслідок деградації білка p53, блокування транскрипції ряду клітинних генів, а також подовження тривалості життя клітин за рахунок активації теломерази.

Білок E7 відіграє найбільш важливу роль у трансформації клітин. Описані різні шляхи взаємодії E7 із клітинними білками, багато з яких належать до факторів, що регулюють проліферацію клітин [22]. E7 прискорює перехід клітини з G1 у S фазу і взаємодіє з білками роду RB-супресора деацетилазами гістонів, транскрипційним фактором AP-1, циклізалежними кіназами і CDK-інгібіторами. Ці взаємодії пояснюють здатність E7 стимулювати проліферацію клітин, а також викликати їх іморталізацію.

Отже, біологічні властивості і молекулярна структура HPV-білків вивчені досить повно, проте конкретні шляхи реалізації канцерогенного ефекту вірусу вимагають подальшого уточнення.

Основний шлях передачі генітальної HPV-інфекції - статеві контакти. Потрапляючи в організм, HPV локалізується в базальному клітинному шарі епітелію, що являє собою популяцію клітин, які активно діляться. В ході епітеліальної диференціації геном папіломавірусів проходить усі стадії продуктивної інфекції і завершується в зрілих кератиноцитах. Така форма інфекції приводить до цитопатичних ефектів, що виявляється у формі койлоцитозу, гострих кондилом і т.п. [3]. Як показують численні епідеміологічні дослідження, у більшості випадків спостерігається досить тривала персистенція HPV-ДНК у клітинах базального шару епітелію [15]. Подальша динаміка HPV-інфекції може реалізуватися або в її регресії, тобто елімінації вірусного пулу клітин, або, навпаки, у прогресії, що супроводжується включенням HPV-ДНК у клітинний геном і появою характерних для злоскісної

трансформації морфологічних змін епітелію [18]. Прогресія клітин, уражених вірусом папіломи людини високого ступеня ризику (HPV), у інвазивну карциному – дуже тривалий, стадійний процес, що займає щонайменше 10-15 років [18, 19]. Слід зазначити той дуже важливий факт, що на будь-якому етапі цей процес може перерватися завдяки активації противірусного імунітету, апоптозу чи спонтанної регресії. Так, 91 % CIN низького ступеня, що виявлялися у мазках молодих жінок, регресують у межах 36 місяців, і тільки 3 % прогресують до дисплазій більш тяжкого ступеня [1].

З того часу, як було показано, що віруси папіломи людини високого ступеня ризику зумовлюють розвиток раку шийки матки, вірусологічні тести неодноразово пропонувалися як поліпшені методи для відбору жінок із високим ризиком подальшої прогресії передракових захворювань. Однак через відносно високу стривальність HPV інфекції у жінок без диспластичних ушкоджень (50 % усіх цитологічно непідозрілих жінок) [38] і незначного відсотку жінок, у яких ця інфекція приводить до клінічно вираженої цервікальної дисплазії (приблизно 10 %), виникли сумніви щодо ефективності HR-HPV-тестів як первинного методу відбору до групи ризику. Це посилювалося психологічними проблемами для жінок, які отримували позитивний результат без явних клінічних ознак дисплазії. Дослідження останнього часу чітко продемонстрували, що тести на HPV високоінформативні для жінок із сумнівною цитологією [38], доцільні при скринінгу жінок вікової групи старше тридцяти років. У молодих жінок (до 30 років) розповсюдженість HPV інфекції занадто висока, щоб виправдати використання вірусних тестів як метода відбору у початковій скринінговій схемі. Не можна не відзначити, що жоден із цих тестів не може надійно диференціювати транзиторий процес і хронічну інфекцію. Через це, коли тести для виявлення вірусів папіломи людини використовуються на популяції з низьким ризиком розвитку пухлинних захворювань, вони показують низьку специфічність у виявленні злоякісних захворювань. Використання ж їх тільки в зазначених вікових групах чи з додатковими тестами, такими як цитологічне чи гістологічне дослідження, приводить до відносно високої специфічності з високою чутливістю, що відбито в недавніх змінах до скринінгових рекомендацій.

Молекулярні маркери, що вказують на конверсію HPV інфікованих клітин у диспластичні клітини, ймовірно, поліпшать і чутливість, і специфічність засобів для скринінга раку шийки

матки [44, 45] і в такий спосіб оптимізують клінічну терапію. Початкові спроби виділити продукти вірусних генів не довели користі через низький рівень експресії цих генів навіть у перетворених клітинах, гетерогенність антитіл усіх типів HPV, експресію цих генів також у проміжних чи поверхневих клітинах в ушкодженнях, що вказують на гостру інфекцію HPV, а не на дисрегульовану експресію вірусних онкогенів в епітеліальних базальних клітинах.

Цитологічні і гістологічні дослідження із застосуванням біомаркерів мають дві важливі переваги: по-перше, це значно зменшує скринінговий час, указуючи на дискаріотичні клітини, що розширює локаторну можливість скринінга. Також це зменшує кількість клітин, необхідних для оцінки. Крім того, використання біомаркерів дозволяє зменшити суб'єктивність оцінки процесу, показуючи саме ті клітини, що є важливими для прогнозу та постановки діагнозу, а саме - експресують онкоген, чи клітини з порушенням будови хромосом, наприклад, з анеуплоїдією, що морфологічно нелегко розпізнати [12], [13].

У зв'язку з цим увагу дослідників, як можливий біомаркер, привернув білок p16INK4a, що представляє собою інгібітор циклінзалежних кіназ Cdk 4,6 [30, 32]. У нормальних, недиспластичних клітинах, білок p16INK4a експресується на дуже низькому рівні і не визначається імуногістохімічним методом [36, 37, 40]. Даний білок, що є негативним регулятором проліферації клітин, бере участь у сигнальному шляху Cdk-Rb-E2F, що контролює перехід клітини з фази G₁ у S-фазу клітинного циклу [30]. Як і інші супресори пухлинного росту, ген, що кодує p16INK4a у пухлинах самих різних локалізацій нерідко інактивується в результаті точкових мутацій, делецій чи метилування. Вибір саме p16INK4a, як потенційно перспективного маркера для ранньої діагностики раку шийки матки зумовлений наступними обставинами. Насамперед, це те, що відповідний ген утягнутий у той же самий сигнальний шлях, що і ген схильності до ретинобластоми Rb, білковий продукт якого, у свою чергу, вибірково інактивується продуктом онкогену E7 HPV [42]. Продемонстровано зворотну кореляцію між станом p16INK4a і pRb як *in vitro*, у тому числі в цервікальних клітинах людини [20], так і в клітинах первинних пухлин різних локалізацій [20, 42]. Визначена також здатність pRb здійснювати негативну регуляцію синтезу p16INK4a.

Таким чином, гіперекспресія білка p16INK4a, який блокує перехід клітини в S-фазу і на пер-

ший погляд є парадоксальним для пухлинних клітин фактом, у випадку карцином шийки матки, де етіологічним агентом є HPV і, як наслідок, під дією E7 інактивується pRb, в дійсності може служити індикатором злоякісного перетворення клітин епітелію шийки матки [20].

У роботі Danielle та співавторів [22] повідомляється, що експресія вірусного онкогена E7 у клітинах, що зберігають здатність реплікуватися, веде до значної експресії продуктів гена p16INK4a, найбільш ймовірно, внаслідок взаємодії з функцією негативного контролю, що регулює транскрипцію p16INK4a класичного гена, що вважається супресором пухлини. Надвисокі рівні p16INK4a, зумовлені впливом E7, були визначені в преінвазивних і інвазивних раках шийки матки [21, 23]. У цервікальних дисплазіях низького ступеня (CIN I) p16INK4a-позитивність спостерігалась у проліферуючих базальних клітинах приблизно в 60% випадків, тоді як у 40% спостережень клітини не фарбувалися на p16INK4a, хоча факт інфікованості HPV було підтверджено [24].

Надмірна експресія p16INK4a притаманна тільки перетвореним клітинам, які реплікують HPV і характеризуються розрегульованою експресією гена. Тому саме цей маркер було запропоновано як визначений маркер для ідентифікації диспластичних клітин у гістологічних зразках для значного скорочення варіабельності у тлумаченні гістологічних змін, а також поліпшення діагностичної чутливості і специфічності цитологічних досліджень [24, 25, 27]. Деякі занепокоєння виникли, однак, у відношенні валідності визначення p16INK4a у цитологічних мазках, тому що невелика кількість неперетворених клітин, що експресують p16INK4a, можуть зустрічатися в препаратах зі статевих шляхів [31]. Вони можуть давати підвищення кількості помилково позитивних результатів. Дійсно, існують деякі епітеліальні клітини, що фарбуються позитивно на p16INK4a певними моноклональними антитілами без очевидних ознак дискаріозу. У гістологічних зрізах ці клітини можна легко відрізнити через характерну ядерну архітектуру і локалізацію в епітеліальному шарі. Це привело до визначення двох типів позитивності на p16INK4a. Фокальний тип (позитивність) - нечисленні або поодинокі p16INK4a позитивні клітини, що визначаються в проміжному чи поверхневому клітинному рівнях атрофічного епітелію чи в метапластичному епітелії; дифузний тип - характерний для диспластичних чи пухлинних ушкоджень, що викликані персистою інфекцією онкогенних HPV [35]. В ос-

танньому типі значна експресія продуктів гена p16INK4a викликана блокадою негативного транскрипційного зворотного зв'язку регуляції RB-E2F комплексу, що був перерваний продуктами онкогена - HPV E7.

Дифузна надмірна експресія у погано диференційованих клітинах, які розмножуються у базальному чи парабазальному шарі, розцінюється як сурогатний маркер експресії вірусних онкогенів у проліферуючих епітеліальних базальних клітинах [36, 37]. І навпаки, фокальна експресія p16INK4a у поверхневих плоскоклітинних шарі відбиває клітинні механізми відповіді на змінений процес диференціювання, наприклад, при епітеліальній атрофії, особливо у жінок похилого віку, а також при плоскоклітинній метаплазії. У даному випадку порушення диференціювання епітеліальних клітин зумовлено, можливо, як реакція на метапластичні й атрофічні зміни. Клітини при цьому зупиняють клітинний цикл шляхом експресії одного з найбільш могутніх інгібіторів прогресії клітинного циклу - її нормального клітинного компонента, циклінзалежного інгібітора кінази p16INK4a [40]. Зупинка клітинного циклу і візуалізується фокальним типом p16INK4a експресії в гістологічних зрізах. Розгляд цих фундаментальних механізмів пояснює той факт, що клітини, які експресують p16INK4a унаслідок трансформації онкогенних HPV, є активно проліферуючими, тоді як клітини, що експресують p16INK4a в результаті порушення процесів диференціювання, мають зупинений клітинний цикл і припинили подальшу проліферацію.

Іншу групу біомаркерів, що придатні до використання в цито- і гістологічній діагностиці патології шийки матки, складають маркери визначення проліферативної активності, які широко використовуються при гістологічній оцінці злоякісних новоутворень як прогностичні і провісні фактори. Найбільший інтерес становлять антитіла Ki-67 (клон MIB-1) та PCNA [41, 43]. Протеїновий комплекс, що виявляється за допомогою антитіла Ki-67, є субстанцією, яка дуже швидко розпадається і знаходиться тільки в клітинах, що поділяються, визначає проліферуючі клітини, що знаходяться на різних фазах циклу, і, таким чином, відбиває весь пул клітин, що проліферують. Ki-67, на наш погляд, є найбільш надійним і чітким маркером проліферації. PCNA (ядерний антиген проліферуючих клітин) - протеїн, що представляє компонент ДНК-полімерази і також виявляється у більшості проліферуючих клітин.

Про використання Ki-67 у цервікальній цито-

логії і гістології повідомлено в цілій низці публікацій [10,15,33]. Високий рівень проліферації у новоутвореній тканині прямо пов'язаний з патогенезом і реалізується через мутацію в генах, що регулюють клітинний цикл, p53 чи pRb, та зустрічається в більшості злоякісних новоутворень. У раках шийки матки обидва із зазначених ключових шляхів мітогенного керування можуть уражатися онкогенними білками HPV - E6 і E7 (E7 блокує pRb, E6 - p53). Таким чином, надлишкова експресія Ki-67 може служити індикатором гіперпроліферативного стану, що пов'язаний з непластичними трансформаціями, проте може "неспецифічно" супроводжувати різні реактивні стани. Ці недиспластичні проліферуючі клітини, однак, ніколи не експресують p16INK4 [41].

Як було частково зазначено вище, не менш важливу роль у забезпеченні мітогенного потенціалу клітин відіграють білки, що регулюють клітинний цикл, - цикліни, експресія яких змінюється протягом цього циклу. При досягненні критичного рівня відповідних білків відбувається фосфорилування ключових компонентів мітогенного комплексу в результаті взаємодії циклінів зі спеціальними клітинними кіназами. Існує кілька класів циклінів (від А до Е), що регулюють різні фази клітинного циклу [7].

Циклін D1 регулює перехід клітини від фази G1 у S-фазу. Ген, що кодує циклін D1, є протоонкогеном, відомим як PRAD/CCND/bcl1, і локалізується в 11-й хромосомі [7]. У механізмі дії циклінів важлива роль належить циклінзалежним кіназам (cdk), які притаманні практично всім клітинам і регулюються шляхом специфічного фосфорилування (позитивно) і шляхом асоціації з іншими білками (негативно). Вони присутні тільки під час певних фаз клітинного циклу: так, при переході від G₁-фази до S-фази активуються cdk2 і cdk4. Комплекс циклін D1-cdk4 фосфорилує ряд регуляторних білків, у тому числі і так званий онкопротеїн ретинобластоми (pRB) [11]. Певну роль у цих процесах відіграють білки-інгібітори циклінзалежних кіназ. Вони блокують циклінзалежну кіназу стереометричним зв'язуванням, зупиняючи клітини у фазі G₁. До цих інгібіторів належать білки p21, p27 і білки сімейства p16INK4A, про що було наведено вище. Останні, як припускається, являють собою гени-супресори пухлин. Циклін D1 функціонально зв'язаний з білком-інгібітором p16INK4 [7, 11]. Milde-Langosch із співавторами [21] визначили зв'язок експресії цикліна D1 з папіломавірусною інфекцією. Гомологічність вірусного білка E7 і цикліна D1, який

впливає на експресію пухлинного супресора білка ретинобластоми, відіграє ключову роль у патогенезі HPV-асоційованої цервікальної карциноми.

Роль цикліна D1 вивчалась у цілій низці досліджень із використанням у якості моделі різних типів пухлин. Було визначено кореляцію між експресією цикліна D1 та іншими показниками проліферації [21], онкогенами p53 і Bcl-2, параметрами функціонального стану і ступеня диференціювання клітин, наприклад, рецепторами естрогенів. В останній час з'являються роботи, в яких досліджено роль цього регулятора мітогенного циклу при різних типах карцином шийки матки [32]. У нормальному багат шаровому плоскому епітелії та при дисплазіях низького ступеня відзначається низький рівень експресії цикліна D1, у той час як при значній дисплазії чи у випадках інвазивного рака - високий. Суттєва експресія цикліна D1 спостерігалася в 77% інвазивних плоскоклітинних карцином, 40% аденокарцином *in situ*, 15% інвазивних аденокарцином, 40% дрібноклітинних недиференційованих карцином шийки матки [32].

Не менш цікавим, на наш погляд, є вивчення експресії білка p53 при передпухлинних і пухлинних захворюваннях шийки матки. У нормі ген p53 є своєрідним "захисником" геному, активним "реаніматором" ДНК та індуктором апоптозу [34, 39]. При сублетальних ушкодженнях ДНК, що виникають під впливом іонізуючого випромінювання, хімічних речовин та вірусів, він припиняє клітинний цикл у фазі G₁, запускає процеси відновлення ДНК та в залежності від результату "вирішує" подальшу долю клітини. У випадку успішної репарації ДНК з клітини знімається блок, і вона може в подальшому ділитися і функціонувати в звичайному режимі. При неможливості відновлення ДНК ген p53 через активацію каскаду каспаз запускає знищення пошкодженої клітини, тобто ініціює процес апоптозу. Таким чином, ген p53 через активацію апоптозу здійснює елімінацію мутантної клітини і блокує виникнення злоякісних новоутворень [43].

Перетворення нормальної клітини в пухлинну відбувається у результаті накопичення сукупності мутацій у генетичному апараті, які призводять до порушення механізмів, що контролюють розмноження та ріст клітин. Інактивація онкосупресорної функції гена p53 ("wild", "дикого", нормального типу) - універсальний крок у розвитку пухлин у людини. Різноманітні мутації p53-"дикого" типу й утворення mp53 (мутантного) - найбільш часте генетичне порушення, яке

знаходять у злоякісних пухлинах [43]. Мутація р53 приводить до надекспресії, що імуногістохімічно виявляється як ядерне забарвлення [14]. Результатом досліджень, що проведені нещодавно, встановлено, що білки р53 не виявляються імуногістохімічними методами в незміненому екзоцервіксі. В міру зростання неопластичних процесів в епітелії шийки матки від ЦІН I до ЦІН III експресія продуктів цього гена збільшується, і вони визначаються в ядрах клітин з ознаками атипії у всіх епітеліальних шарах.

Багатьма дослідниками ген wр53 у нормальних клітинах тканин шийки матки був визначений як супресор пухлинного росту [15, 22, 28]. У той же час у неопластичних клітинах значно збільшується експресія мутантного mр53. Інактивація функції гена р53 за рахунок ВПЧ чи іншого типу ушкодження білка р53 приводить до розвитку пухлин із вираженими злоякісними та інвазивними властивостями і відіграє важливу роль у процесах канцерогенезу в шийці матки. Імуногістохімічно показано надлишкову експресію р53 при ЦІН III і ЦПК при ураженні ВПЧ

[28, 34]. При цьому у випадках ЦІН I та ЦІН II високий рівень р53 визначався тільки у клітинах базального і парабазального шарів. У клітинах цервікального плоскоклітинного раку регуляція циклу порушується дією вірусних онкопротеїнів шляхом зв'язування та інактивації р53 за допомогою ВПЧ Е6 і зв'язуванням гена ретинобластоми (Rb), р21 і р27 за допомогою онкопротеїнів Е7. Е6 зв'язується з р53, що приводить до швидкої деградації цього пухлинного інгібітора.

Не слід забувати, що поширення HPV-інфекції підкоряється тим же закономірностям, що характерні для інших захворювань, які передаються статевим шляхом. Звідси випливає, що багато заходів профілактики HPV-інфекції носять соціально-поведінковий характер. З іншого боку, сам факт HPV-інфікування не є фатальним; рак шийки матки, навіть якщо він виникає, розвивається через досить тривалі, відносно безпечні фази дисплазії і неінвазивного раку. Таким чином, ретельний моніторинг HPV-носіїв, очевидно, дозволить цілком позбутися життєво небезпечних наслідків HPV-інфекції [4].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков // *Вопр. онкології.*- 1999.- Т. 45.- С. 623-626.
2. Злокачественные новообразования в России в 1999 году: (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского.- М.: 2000.-130с.
3. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции / Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. // *Вопр. онкології.*- 2002.- Т.48.- С.43-46.
4. Пути повышения эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / Новик В.И., Сафронникова Н.Р., Урманчеева А.Ф., Кутуева Ф.Р. // *Материалы всерос. симпозиума «Новые информационные технологии в онкологической статистике»* / Под. ред. В.М. Мерабишвили.- С.Пб., 2001.- С.195-197.
5. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки / *Акушерство и гинекологии.*- 2001.- Т. XLX, вып. 1.- С. 80-86.
6. A general primer GP5+/GP6+-mediated PCR-enzyme-immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings / Jacobs M.V., Snijders P.J.F., van den Brule A.J.C. et al. // *J. Clin. Microbiol.*-1997.- Vol.35.- P.791-795.
7. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4 / Serrano M., Hannon G.J., Beach D. et al. // *Nature.*- 1993.- Vol.366.- P.704-707.
8. A non-radioactive PCR enzyme-immunoassay enables a rapid identification of HPV 16 and 18 in cervical scrapes after GP5+/6+ PCR / Jacobs M.V., van den Brule A.J.C., Snijders P.J.F. et al. // *J. Med. Virol.*- 1996.- Vol.49.- P.223-229.
9. Application of polymerase chain reaction for screening of Human Papillomaviruses in cytopathologies of the cervix uteri / Walboomers J.M.M., Melkert P.W.J., Van Den Brule A.J.C. et al. // *Molecular Diagnostic Pathology. A practical approach* / Ed. by: Herrington C.S., McGee J.- Moscow: Mir, 1999.- P.474-495.
10. Assessment of Ki-67 antigen immunostaining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: Correlation with the histologic grade and human papillomavirus type / al-Saleh W., Delvenne P., Greimers R. et al. // *Am. J. Clin. Pathol.*- 1995.- Vol.104.- P.154-160.
11. Bravo R., Macdonald-Bravo H. Changes in the nuclear distribution of cyclin (PCNA) but not its synthesis depend on DNA replication // *EMBO J.*- 1995.- Vol.4.- P.655-661.
12. CDKN2 gene silencing in lung cancer by DNA hypermethylation and kinetics of p16INK4 protein induction by 5-aza 2'deoxycytidine / Otterson G. A., Khleif S. N., Chen W. et al. // *Oncogene.*- 2001.- Vol.11.- P.1211-1216.
13. Cervical adenoid basal tumors comprised of adenoid basal epithelioma associated with various types of invasive carcinoma: Clinicopathologic features, human papillomavirus DNA detection, and P16 expression / Nicholas S., Agoff M.D., Patricia Lin M.P.H., Janice Morihara B.S. et al. // *Human Pathol.*- 2005.- Vol.36.- P.82-90

14. Cervical squamous dysplasias and carcinomas with immunodetectable p53 frequently contain HPV / Mittal K.R., Lin O., Chan W. et al. // *Gynecol. Oncol.*- 1995.- Vol.58.- P.289-294.
15. Characterization of human papillomavirus infection, P53 and Ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women / Carrilho C., Gouveia P., Cantel M. et al. // *Pathol. Res. Pract.*- 2003.- Vol.199.- P.303-311.
16. Ciardiello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor // *Clin. Cancer Res.*- 2001.- Vol.7.- P.2958-2970.
17. Co-existence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple papillomaviruses / Park J.P., Sun D., Genest D.R. et al. // *Gynecol. Oncol.*- 1998.- Vol.70.- P.386-391.
18. Co-existent carcinosarcoma and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix and correlation with human papillomavirus infection / Y. Takeshima, V.J. Amaty, F. Nakayori et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.*- 2002.- Vol.21.- P.186-190.
19. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF10 PCR and HPV genotyping / Quint W.G.V., Scholte G., van Doorn L.J. et al. // *J. Pathol.*- 2001.- Vol.194.- P.51-58.
20. Evaluation of p16INK4a and pRb expression in cervical squamous and glandular neoplasia / Tringler B., Gup C.J., Singh M. et al. // *Human Pathol.*- 2004.- Vol.35, N6.- P.689-696.
21. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16MTS1, p21WAF1, and p27KIP1 in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas / Milde-Langosch K., Riethdorf S., Kraus-Poppinghaus A. et al. // *Virchows Arch.*- 2001.- Vol.439.- P.55-61.
22. Expression of p16, Rb, and p53 Proteins in Squamous Cell Carcinomas of the Anorectal Region Harboring Human Papillomavirus DNA / Danielle W. Lu, Samir K., El-Mofty, Hanlin L. Wang // *Modern Pathol.*- 2003.- Vol.16.- P.692 - 699
23. Expression of p16INK4a and Rb genes in cervical neoplasia / Wong Y.F., Cheung T.K., Chung T.K.H. et al. // *J. Lower Genital Tract Dis.*- 1997.-Vol.1.- P.240-244.
24. Expression of protein marker p16INK4a in uterine cervical cancer / Volgareva G.M., Zavalishina L.E., Frank G.A. et al. // *Arch. Patol.*- 2002.- Vol.64,N1.- P.22-24.
25. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions / Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al. // *Am. J. Pathol.*- 1998.- Vol.153.- P.1741-1748.
26. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings / Kuhn L., Deny L., Pollack A. et al. // *J. Nat. Cancer Inst.*- 2000.- Vol.92.- P.818-825.
27. Human papillomavirus genotyping and p16INK4a expression in cervical intraepithelial neoplasia of adolescents / Hu L., Guo M., He Z., Thornton J. et al. // *Modern Pathol.*- 2005.- Vol.18,N2.- P.267-73.
28. Human papillomavirus type, proliferative activity, and p53: potential markers of aggressive papillomatosis / Rabah R., Sakr W., Thomas R. et al. // *Clin. Cancer Res.*- 2001.- Vol.7.- P.3988-3993.
29. Human papillomaviruses of different types in precancerous lesions of the uterine cervix: histologic, immunocytochemical and ultrastructural studies / Kadish A.S., Burk R.D., Kress Y. et al. // *Human Pathol.*- 1986.- Vol.17.- P.384-392.
30. Immunohistochemical detection of the cyclin-dependent kinase inhibitor 2/multiple tumor suppressor gene 1 (CDKN2/MTS1) product p16INK4a in archival human solid tumors: correlation with retinoblastoma protein expression / Geradts J., Kratzke R., Niehans G.A., Lincoln C.E. // *Cancer Res.*- 1995.- Vol.55.- P.6006-6011.
31. Immunohistochemical staining with MIB1, bcl-2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia / Cameron R.I., Maxwell P., Jenkins D., McCluggage W.G. // *Histopathology.*- 2002.- Vol.41.- P.313-21.
32. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity / Khleif S.N., DeGregori J., Jee C.L. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*- 1996.- Vol.93.- P.4350-4354.
33. Ki-67, cyclin E and p16INK4A are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia / Keating J.T., Cviko A., Riethdorf S., et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*- 2001.- Vol.25.- P.884-891.
34. Kirsch. D. G., Kaslan. M. B. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis // *J. Clin. Oncol.*- 1998.- Vol.17.- P.3158-3168.
35. Overexpression of p16 and p14ARF is associated with human papillomavirus infection in cervical squamous cell carcinoma and dysplasia / Sano T., Masuda N., Oyama T., Nakajima T. // *Pathol. Int.* - 2002.- Vol. 52.- P.375-83.
36. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri / Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. // *Inter. J. Cancer.*- 2001.- Vol.92,N2.- P.276-284.
37. P16INK4a as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep smears / Murphy N., Ring M., Killalea A.G. et al. // *J. Clin. Pathol.*- 2003.- Vol.56.- P.56-63
38. P16INK4a expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types / Agoff S.N., Lin P., Morihara J. et al. // *Modern Pathol.*- 2003.- Vol.16.- P.665-673.
39. p53 gene mutations in cervix carcinoma / Tashiro H., Isaacson C., Levine R. et al. // *Am. J. Pathol.*- 1997.- Vol.150.- P.177-185.
40. Procedure for immuno-cytochemical detection of P16INWA antigen in thin-layer, liquid-based specimens / Bibbo H., Klump W.J., De Cecco J., Kovatich A. // *Acta. Cytol.*- 2002.- Vol.46.- P.25-9.
41. Protocol for immunocytochemical detection of SIL in cervical smears using MIB-1 antibody to Ki-67 /

van Hoeven K.H., Kovatich A.J., Oliver R.E. et al. // *Modern Pathol.*- 1996.- Vol.9.- P.407-412.

42. Rb and p16INK4a expression in resected non-small cell lung tumors / Kratzke R.A., Greatens T.M., Rubins J.B., Maddaus M.A. et al. // *Cancer Res.*- 1996.- Vol.56.- P.3415-3420.

43. Relations between the expression of P53, c-erbB-2, ki-67 and HPV infection in cervical carcinomas and cervical dysplasias / Bar J.K., Harlozinska A., Sedlaczek P. et al. // *Anticancer Res.*- 2001.- Vol.21.- P.1001-1006.

44. Ruas M., Peters G. The p16INK4a/CDKN2A

tumor suppressor and its relatives: [review] // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1998.- Vol.1378.- P.115-177.

45. Tam S.W., Shay J.W., Pagano M. Differential expression and cell cycle regulation of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor p16INK4a // *Cancer Res.*- 1994.- Vol.54.- P.5816-5820.

46. The genotypes and prognostic significance of human papillomaviruses in cervical cancer / Chen T. M., Chen C. A., Wu C. C. et al. // *Inter. J. Cancer.*- 1995.- Vol.57.- P.181-184.



УДК: 616-002:616.8-009.62:615.212.3:615.276:615.038]-092.9

**О.В. Макаренко,
В.Й. Мамчур**

ВИВЧЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ НОРБОРНЕНУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології та клінічної фармакології
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й.Мамчур)*

Ключові слова: *анальгезія,
запалення, біль, похідні норборнену,
диклофенак натрію та
парацетамол*

Key words: *analgesia, inflammation,
pain, norbornen derivatives,
dyclophenak natrium and
paracetamolum*

Резюме. *На основани результатів фармакологічних досліджень визначили достатньо високу анальгетичну здатність нових похідних норборнена в умовно терапевтичних дозах (1/10 ЛД₅₀) знизити відповідну болючу реакцію при електричному подразненні хвоста у крыс і знизити кількість корчей у мишей, викликаних хімічним агентом, а саме, 0,6% розчином оцтової кислоти. Тем самым виявлено у них здатність впливати як на центральний, так і на периферичний компонент формування болючої реакції. По анальгетичній активності похідні норборнена порівняли з таким вивідним нестероїдним протизапальним засобом (НПВС), як диклофенак натрію, і ненаркотичним анальгетиком (ННА) парацетамол. Також в порівнянні з відомими класичними неопіоїдними анальгетиками нові сполуки ряду норборнена проявили протизапальну активність на моделі експериментального ексудативного запалення, викликаного 1% розчином каррагеніна.*

Summary. *Based on the results of pharmacologic investigation it was determined a reliably high analgesic ability of the new norbornen derivatives in conditionally-therapeutic doses (1/10 LD₅₀) to decrease response pain reaction in electrically-induced irritation of tail root in the rats and to decrease the number of writhes caused by a chemical agent, namely by 0,6% vinegar acid solution. Thereby the ability to affect both central and peripheral component of forming of pain reaction in them was revealed. In analgesic activity norbornen derivatives are comparable with such leading nonsteroid antiinflammatory drug (NSAD) as natrium dyclophenak and paracetamolum, a non-narcotic analgetic (NNA). As compared to well-known classic nonopioid analgetics the new combinations of norbornen row showed antiinflammatory activity on the model of experimental excudative inflammation, caused by 1% solution of carragenin.*

У даний час неопіоїдні анальгетики, а саме нестероїдні протизапальні засоби (НПВС) і ненаркотичні анальгетики (ННА), належать до числа найважливіших «симптоматичних» лікарських засобів, які широко застосовуються практично у

всіх розділах медицини. Це визначається унікальними поєднаннями протизапальних, анальгетичних, жарознижувальних та антитромботичних властивостей, що перекривають майже весь спектр основних симптомів, характерних для

захворювань запальної природи. Такого од-ночасного поєднання позитивних ефектів не спостерігається у інших відомих у медицині лікарських засобів [1, 4].

Болезаспокійлива дія ННА розвивається, як правило, через 0,5-2 години і виявляється переважно при помірному больовому синдромі, особливо при соматичному болю, у меншій мірі при вісцилярному та нейропатичному. Болезаспокійлива дія ННА є, перш за все, наслідком їх головної, ведучої протизапальної дії, тобто пов'язана, з одного боку, зі зниженням утворення медіаторів запалення, які проявляють властивості аллогенних речовин (кінінів, простагландинів), цитокінів (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-8), нейропептидів (субстанція Р), а з іншого – зменшенням набряку тканин у вогнищі запалення, ослабляючи тим самим механічне стискання ноцицепторів у ньому [13]. Також відомо, що, наприклад, у більшості НПЗЗ знеболювальний ефект настає через 10-30 хвилин, а протизапальний – через 2-12 годин. Ці факти свідчать про наявність не тільки периферичного, але й центрального компоненту болезаспокійливої дії, який не завжди пов'язаний з усуненням запальної реакції [7].

Так, ключовим моментом у протизапальній дії ненаркотичних анальгетиків, і особливо НПЗЗ, є інгібування ними ферменту циклооксигенази (ЦОГ), тому протизапальні засоби нестероїдної природи інакше можуть називатися інгібіторами ЦОГ або антициклооксигеназними засобами [3].

Враховуючи те, що більшість із лікарських засобів із цієї групи викликають побічні ефекти, пов'язані з пригніченням синтезу ЦОГ - 1 (гастропатії) [6], інтенсивно ведеться пошук препаратів, що не мають цих недоліків і в той же час володіють достатніми анальгетичним та протизапальним ефектами.

Мета наших досліджень – визначення центрального та периферичного компонентів у механізмі знеболювальної дії нових похідних норборнену (в дозі 1/10 ЛД₅₀) С-45 (86,6 мг/кг), С-63 (87 мг/кг) і С-58 (12,3 мг/кг), які були синтезовані на кафедрі органічної хімії Дніпропетровського Національного Університету і вивчаються в лабораторіях кафедри фармакології і клінічної фармакології [5], порівняно з класичним НПЗЗ диклофенаком натрію (10 мг/кг) та ННА парацетамолом (300 мг/кг) [8], а також встановлення протизапальної активності на моделі карагенінового набряку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проведені на 60 білих щурах масою 160±30 г, випадковим чином розбитих на 6 груп

(5 дослідних та 1 контрольну) по 10 тварин у кожній, що знаходились у стандартних умовах виварію. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста щура [11]. Для цього тварині дистальніше на 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводилися сталеві голчаті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хвилин після перорального введення досліджуваних препаратів по появі голосової реакції (піск, вокал) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ –1.

Периферичний компонент болю оцінювали на моделі «оцтовокислих корчів». Внутрішньочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота – «корчів», які супроводжуються витяганням задніх кінцівок та вигинанням спини [10]. Корчі викликають 0,6% розчином оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньочеревинно через 1 годину після перорального введення дослідного препарату [2].

Для моделювання гострого асептичного запалення у лабораторних тварин (миші, щури) використовують різні флогогени: карагенін, декстран, серотонін, гістамін та ін. У процесі пошуку інгібіторів ЦОГ на скринінговому етапі вивчення антиексудативних властивостей рекомендується використовувати з флогогенів карагенін [12], а з лабораторних тварин – мишей масою 17-22 г. Досліджувані засоби вводили перорально за 1 годину до субплантарного введення 0,05 мл 1% розчину карагеніну [2,9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста, для вивчення центрального компоненту болю ми реєстрували відповідну реакцію вокала, одержані дані відображені в таблиці.

Ми відзначили, що у всіх досліджуваних засобів достатньо хороший анальгетичний потенціал, так, у деяких засобів пік анальгетичного ефекту спостерігається на 60 хвилині дослідження. Сполуки С-58, С-63 та диклофенак натрію на 74,05% ($p<0,05$), 86,82% ($p<0,05$), і 82,74% ($p<0,05$) підвищували болезаспокійливу здатність по відношенню до показників початкового фону відповідно та показали свою максимальну анальгетичну силу до больового подразнення на

цю годину експерименту. До 90 хвилини дослідження практично всі препарати мали достатньо високу здатність знижувати больові подразнення, свій максимальний анальгетичний ефект показав парацетамол - +146,63% ($p < 0,05$) по відношенню до показників початкового фону. У групи тварин, які приймали диклофенак натрію, на 90 хвилини болезаспокійливий потенціал почав знижуватися по відношенню до показників початкового фону, який склав +63,95% ($p > 0,05$).

Під впливом нової сполуки С-45 практично протягом півтори години спостерігалась достатньо виражена болезаспокійлива дія, так, на 60 хвилині знеболювальний потенціал складав +123,42% ($p < 0,05$) по відношенню до показників початкового фону та +117,22% ($p < 0,05$) порівняно з показниками на дану годину контрольної групи, до 90 хвилини ці показники знизилися до +106,85% ($p < 0,05$) та +105,68% ($p < 0,05$) відповідно.

Вплив анальгетиків при пероральному введенні на рівень больового порогу при електроподразненні кореня хвоста у інтактних щурів (n=10; M±m)

Препарат	Доза, мг/кг	Статистичні показники	Показники порогу больової чутливості, V				
			вихідний стан	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	120 хвилин
Контроль (0,9% розчин NaCl)	0,1 мл/100 г	M ± m % від ВС	1,91±0,38	2,20±0,53 +15,18	1,80±0,58 -5,75	1,76±0,46 -7,85	1,50±0,37 -21,46
Диклофенак натрію	10	M ± m % від ВС % від контр.	1,97±0,39	2,52±0,60 +27,91 +14,54	3,60*±0,96 +82,74 +100	3,23±0,99 +63,95 +83,52	2,75±0,79 +39,59 +83,33
Парацетамол	300	M ± m % від ВС % від контр.	2,23±0,36	3,83*±0,57 +71,74 +74,09	4,87*±1,82 +118,38 +170,55	5,50*±2,19 +146,63 +212,50	4,37*±0,95 +95,96 +191,33
С-45	86,6	M ± m % від ВС % від контр.	1,75±0,34	2,52±0,60 +44,0 +14,54	3,91*±1,04 +123,42 +117,22	3,62*±1,11 +106,85 +105,68	2,62±0,48 +49,71 +74,66
С-58	12,3	M ± m % від ВС % від контр.	2,05±0,43	3,20±1,49 +20,88 -13,18	3,83*±1,54 +74,05 +52,77	3,29*±0,89 +108,22 +86,93	3,04±0,94 +97,78 +108,33
С-63	87,0	M ± m % від ВС % від контр.	1,58±0,34	1,91±0,18 +56,09 +45,45	2,75*±0,45 +86,82 +112,77	3,29*±0,45 +60,48 +86,93	3,12*±0,52 +48,29 +102,66

Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідні у порівнянні до порогу больової чутливості у вихідному стані

У тварин, котрі приймали похідне норборнену С-58, максимальний знеболювальний ефект проявився на 90 хвилині (+108,22% ($p < 0,05$) по відношенню до показників початкового фону) та до 120 хвилини експерименту трохи знизився – анальгетичний потенціал складав збільшення на +97,78% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану. Цікаво відзначити, що даний показник трохи, але все-таки перевершує показники анальгетичної активності парацетамолу на дану годину експерименту +95,96% ($p < 0,05$) порівняно з показниками початкового фону. Подією похідного С-63 болезаспокійлива активність нагадувала анальгезію диклофенаку натрію, так, на 60 хвилині порівняно з показниками початкового фону С-63 на +86,82% ($p < 0,05$) підвищував поріг больового подразнення, а диклофенак натрію на +82,74% ($p < 0,05$). До 90 хви-

лини цей показник знизився як для тварин, котрі приймали С-63, так і для щурів, котрі приймали диклофенак натрію до +63,95% ($p > 0,05$) та +60,48% ($p < 0,05$) відповідно.

При вивченні болезаспокійливої активності на моделі периферичного болю ми скористалися скринінговою моделлю «оцтовокислих» корчів. При введенні 0,6% розчину оцтової кислоти практично всі досліджувані засоби знижували кількість корчів порівняно з контрольною групою (рис.1). Так, класичний НПВС диклофенак натрію в дозі 10 мг/кг та нова сполука (похідне норборнену) С-63 практично однаково знижували кількість корчів, викликаних оцтовою кислотою, анальгетична активність порівняно з контрольною групою становила +65,35% ($p < 0,05$) та 64,95% ($p < 0,05$) відповідно. Під впливом парацетамолу спостерігалась найменша здатність до

зниження больових подразнень, викликаних введенням хімічного агенту, на 57,33% ($p < 0,05$), але дані порівняно з контрольною групою достатньо високі та вірогідні. Так, лідером у здатності до знеболення виявилася нова сполука з ряду норборнену С-45 в дозі 1/10 ЛД₅₀ (86,6 мг/кг), його анальгетичний потенціал склав 68,86% ($p < 0,05$).

Як видно з попередніх даних, похідні норборнену володіють анальгетичним потенціалом порівняно із вже достатньо відомими НПЗЗ (диклофенак натрію) та ННА (парацетамол). Але для вивчення широти фармакологічної дії похідних норборнену ми досліджували протизапальну активність на моделі карагенінового набряку та одержали наступні результати (рис. 2.).

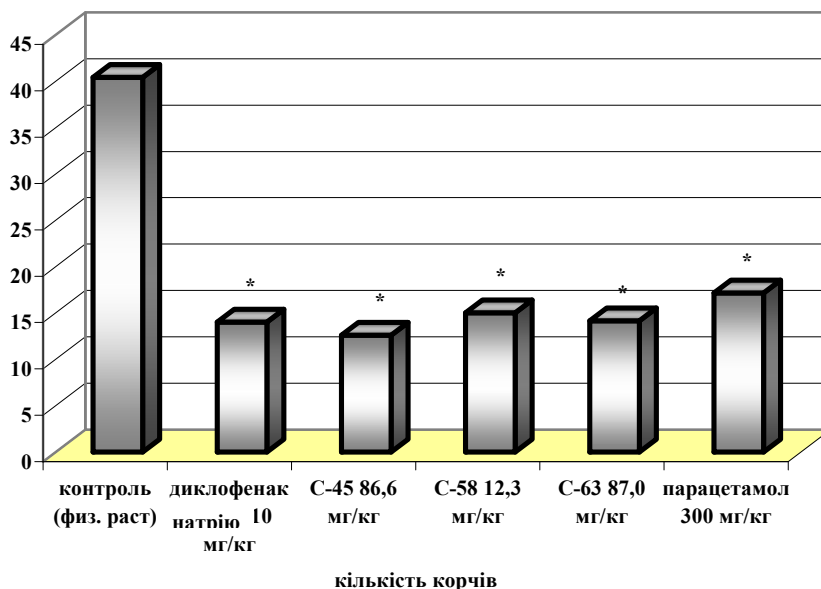


Рис. 1. Кількість корчів на моделі «оцтовокислих корчів» під впливом перорального введення досліджуваних препаратів

Так, практично всі досліджувані речовини знижували ексудативне запалення, викликане 1% розчином карагеніну, за винятком парацетамолу. Парацетамол трохи знижував запальний процес на 40,87% ($p > 0,05$). Як і при вивченні анальгетичної активності, похідний норборнену С-63 та диклофенак натрію знову проявили схожі результати, так, вони однаково знижували ексудативний набряк на +70,02% ($p < 0,05$). С-58 не на

багато поступається за своїми протизапальними властивостями (+63,97% ($p < 0,05$)) досліджуваним препаратам. При експериментальному дослідженні здатності препаратів знижувати ексудативне запалення лідером виявилась сполука С-45, при рівних умовах, в умовно терапевтичній дозі 1/10 ЛД₅₀ вона показала протизапальну активність у 75,32% ($p < 0,05$).

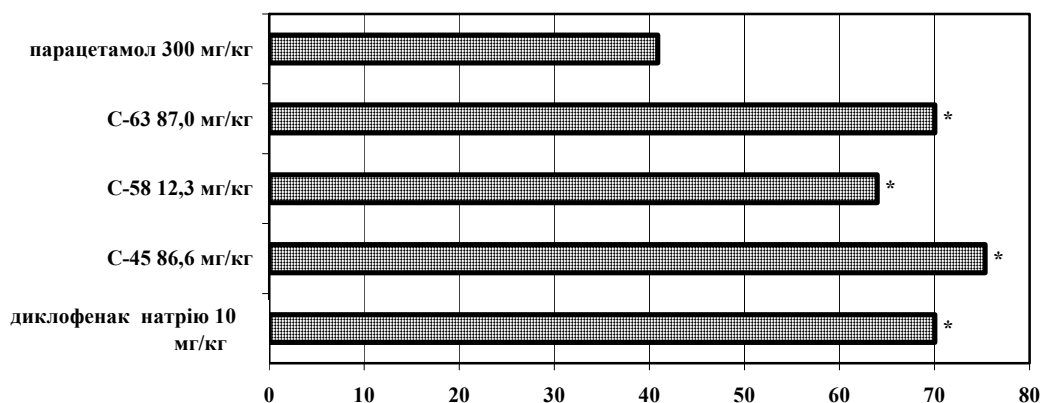


Рис. 2. Протизапальна активність на моделі карагенінового набряку під впливом перорального введення досліджуваних препаратів

ВИСНОВКИ

Таким чином, на підставі вивчення фармакологічної активності нових похідних норборнену ми можемо зробити наступні висновки:

1. Під дією сполук ряду норборнену С-45, С-58 і С-63 в умовно терапевтичних дозах (1/10 ЛД₅₀) спостерігається достатньо виражений анальгетичний ефект при електроподразненні корея хвоста щурів, що досягається впливом на центральний компонент формування больової реакції, та по здатності знижувати больове подразнення досліджувані засоби можна розташувати у наступному порядку: парацетамол=С-58>С-63>С-45>диклофенак натрію.

2. Похідні норборнену достатньо добре знижують больові подразнення, викликані хімічним

агентом (0,6% розчин оцтової кислоти), тим самим указуючи на свою здатність купірувати периферичний компонент больової реакції, по силі зниження больового подразнення, викликаного хімічним агентом, досліджувані речовини можна розташувати в наступному порядку: С-45>С-63>диклофенак натрію>С-58>парацетамол.

3. Разом з яскравою знеболювальною дією нові сполуки ряду норборнену С-45, С-58 і С-63 достатньо добре пригнічують запальний процес на експериментальній моделі ексудативного запалення (карагеніновий набряк). Так, за здатністю знижувати ексудативне запалення досліджувані засоби можна розташувати у наступному порядку: С-45>диклофенак натрію=С-63>С-58>парацетамол.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова К. Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів: значення селективного пригнічення циклооксигенази –2 // Медицина світу. - 1997.- №9. - С. 120-126.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації)/ За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім “Авіцена”, 2001. – 307с.

3. Коваленко В. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Ліки України. - 2005. - № 2. – С. 15-19.

4. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литтера, 2003. – С. 22-34.

5. Новые оригинальные и комбинированные препараты с анальгетической активностью / Зленко Е.Т, Мамчур В.И., Опрышко В.И. и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. - №1. - С. 33.

6. Подплетняя Е.А., Мамчур В.И. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств // Журн. АМН Украины. - 2005. - № 1. – С.47-62.

7. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. // Вісн.

фармакології та фармації.- 2005. -№4.- С. 3-17.

8. Чекман І.С., Казак Л.І. Диклофенак натрію – нові аспекти клінічної фармакології // Фармакол. вісн.-1999.- №6. - С. 38-40.

9. Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств / Харьк. гос. фарм. ин-т. – Х., 1987. – 6с. – Укр. – Деп. в УкрНИИНТИ 7.7.87, № 1908. – Ук 87.

10. Brune K., Lanz K. Mode of action peripheral analgesic //Arzneimittel – Forsch. – 1984. –Vol.34, N9a. – P. 1060-1065.

11. Carroll M.N., Lim R.K.S. Observations on neuropharmacology of morphine and morphinelike analgesia // Arch. Sut. Pharmacol. Ther. – 1960. – Vol. 125, N4.–P. 383-403.

12. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine // J. Patol. – 1971. – Vol.104, N15. – P. 29.

13. Hardman J.G., Gilman A.G., Limbird L.E. The pharmacological Basis of Therapeutics. – Ed.9. – New York: Macmillan Publishing CO, 1996. – 1841p.



УДК 616.127.004.67:616.132.2-08:615.22-036

**Г.В. Дзяк,
Л.І. Васильєва,
А.Т. Хорсун,
Т.Ю. Бєлозерова,
В.Г. Петренко**

ВІДКРИТЕ КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ДЖЕНЕРИКУ АТОРВАСТАТИНУ - ТОРВАДАКУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ПРОЦЕДУРУ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА

Дніпропетровська державна медична академія
Комунальна установа Обласний Діагностичний Центр

Ключові слова: *серце, коронарна хвороба, міокард, реваскуляризація, лікування, клініка*

Key words: *heart, coronary disease, myocardium, revascularization treatment, clinic*

Резюме. *Целью исследования было изучение эффективности и безопасности аторвастатина Торвадак у больных с коронарной болезнью сердца, перенесших процедуры реваскуляризации миокарда, у которых не удалось достичь целевого уровня содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови. В исследование были включены 30 пациентов (23 мужчины и 7 женщин) в возрасте от 46 до 67 лет (в среднем $56,5 \pm 10,5$ года) с ишемической болезнью сердца и высоким риском повторных сосудистых катастроф. У всех пациентов в анамнезе было эндоваскулярное или хирургическое лечение. На фоне 12-недельной терапии Торвадаком (аторвастатин, производство компании Zydus Cadila, Индия) в дозе 10 - 20 мг в сутки удалось снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности до целевых значений в 68 % случаев; триглицеридов в 82 % случаев. Препарат Торвадак в дозе 10 - 20 мг в составе базисной терапии больных ИБС после реваскуляризации (аспекард + клопидогрель; β -адреноблокатор, ингибитор АПФ) снижает уровень ХС ЛПНП на 17,7 %, уровень ТГ на 26 %, индекс атерогенности - на 13,5%.*

Summary. *The purpose of research was to study efficiency and safety of atorvastatin Torvadac in coronary heart disease patients, which underwent procedures of myocardium revascularization, in whom it was not possible to reach a target level of cholesterol of low density lipoproteins and triglycerides in blood serum. 30 patients (23 men and 7 women) aged 46 - 67 years (average age $56,5 \pm 10,5$ years) with ischemic heart disease and high risk of repeated vascular accidents were included in the research. All patients had endovascular or surgical treatment in anamnesis. On a background of 12-week therapy with Torvadac (atorvastatin, manufactured by Zydus Cadila company, India) in a daily dose of 10-20 mg it was possible to lower the level of cholesterol of low density lipoproteins to target value in 68 % of cases; triglycerides in 82 % of cases. Preparation Torvadac in a daily dose 10-20 mg in structure of basic therapy of ischemic heart disease patients after revascularization (Aspecard + Clopidogrel; β -adrenoblocker, inhibitor ACE) reduces level of cholesterol of low density lipoproteins by 17,7 %, level of TG - by 26 %, atherogenic index - by 13,5 %.*

Терапія гіполіпідемічними препаратами є невід'ємною частиною вторинної профілактики ускладнень у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Серед препаратів, що знижують рівень холестерину, безумовними лідерами є статини [2]. У численних великих контрольованих рандомізованих дослідженнях була продемонстрована здатність цих препаратів впливати на так звані «жорсткі кінцеві точки», у першу чергу загальну смертність хворих. Цей ефект спосте-

рігався у хворих як з ішемічною хворобою серця, так і з артеріальною гіпертонією [1].

У клінічній практиці статини зарекомендували себе як лікарські засоби, що характеризуються доброю переносністю. Проте у частини хворих вони не дають достатнього ефекту або викликають небажані лікарські реакції, зокрема, небезпечні для життя (рабдоміоліз) [4]. Причина відмінностей фармакологічної відповіді на статини полягає в індивідуальних особливостях

фармакокінетики і фармакодинаміки препаратів цієї групи. Фармакокінетика статинів залежить від статі, віку, конституції, супутніх захворювань, особливостей харчового раціону, куріння, супутньої лікарської терапії [3].

На сьогодні в клінічній практиці використовуються 8 різних статинів: ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, правастатин, церивастатин, розувастатин, півастатин, кожний з яких має свої особливості всмоктування, метаболізму, виведення і різний ступінь вираженості дії на ліпідний спектр крові. Таким чином, існує можливість диференційованого підходу до вибору статинів із клініко-фармакологічних позицій [7].

Ловастатин і симвастатин є проліками. Під дією карбоксиестераз у печінці відбувається гідроліз цих лікарських засобів до активного β -гидроксикислотного метаболіту, який власне і інгібує ГМГ-КоА-редуктазу.

Аторвастатин, флувастатин, церивастатин, правастатин, розувастатин і півастатин є активними лікарськими засобами. Аторвастатин – синтетичний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, який забезпечує значне зниження підвищених концентрацій холестерину і тригліцеридів у плазмі крові [8,9]. Вже в початковій дозі 10 міліграмів на добу аторвастатин зменшує зміст ХСЛПНЦ подібно до інших статинів, призначених у максимальних дозах. Монотерапія аторвастатином ефективно зменшує вміст плазмових тригліцеридів на 23-45%. Аторвастатин також здатний у звичайних дозах знижувати плазмову концентрацію Апо-В у хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією [7,14,16].

Аторвастатин «поглинається» гепатоцитами за участю поліпептиду С, що транспортує органічні аніони, а потім метаболізується за допомогою ферменту СYP 3A4 до орто- і парагідроксильованих похідних. Частина аторвастатину і його метаболітів піддається глюкуронуванню UGT1A1 і UGT1A2. Крім того, аторвастатин здатний до секреції у жовч за допомогою глікопротеїну Р. Такі лікарські препарати, як інтраконазол і ритонавір, еритроміцин і кларитроміцин, циклоспорин, гемфіброзил у значній мірі підвищують максимальну концентрацію аторвастатину в плазмі крові, що підвищує ризик розвитку побічних ефектів [11,12,17].

Клінічні наслідки взаємодії аторвастатину і клопідогрелю на сьогодні до кінця не вивчені. Антиагрегант клопідогрель також належить до проліків, який метаболізується під дією СYP 3A4 до активного 2-оксаклопідогрелю, блокуючого АДФ-рецептори тромбоцитів. Як зазначено ви-

ще, аторвастатин також метаболізується СYP 3A4. У дослідженні *in vitro* на мікосомах печінки аторвастатин на 90% інгібував метаболізм клопідогрелю до активного 2-оксаклопідогрелю. Автори пояснюють цей феномен існуванням «метаболічної» конкуренції між клопідогрелем і аторвастатином за СYP 3A4. У хворих з ІХС, що перенесли стентування коронарних судин, аторвастатин значно зменшував антиагрегантну дію клопідогрелю. При цьому правастатин (активні ліки, які «поглинаються» гепатоцитами за участю поліпептиду С, що транспортує органічні аніони) не давав подібного ефекту. У той же час у багатоцентровому дослідженні CREDO клінічна ефективність клопідогрелю не відрізнялася у хворих, що одержували статини, які метаболізуються СYP 3A4 (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) і не метаболізуються під дією цього ферменту (правастатин, флувастатин). Таким чином, питання про клінічне значення взаємодії аторвастатину і клопідогрелю потребує подальшого вивчення [10,13,15].

Незважаючи на очевидну необхідність у впровадженні статинів до широкої клінічної практики, цей процес у нашій країні йде дуже повільно. Однією із причин цього є висока вартість оригінальних препаратів. Поява дженериків (тобто копій оригінальних препаратів), з одного боку, істотно підвищує їх доступність для населення, а з іншого боку, створює проблему їх об'єктивної клінічної оцінки з метою підтвердження еквівалентності оригінальним препаратам. У ряді досліджень було продемонстровано, що деякі дженерики статинів, знижуючи рівень загального холестерину, поступаються оригінальному препарату за вираженістю впливу на рівень холестерину ліпопротеїдів низької і високої щільності і індекс атерогенності [5,6].

Метою дослідження є вивчення ефективності і безпечності нового дженерику торвадаку (аторвастатин, виробництво компанії Zydus Cadila, Індія) у хворих із коронарною хворобою серця, що перенесли процедури ревазуляризації міокарда, у яких не вдалося досягти цільового рівня вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів у сироватці крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 30 пацієнтів (23 чоловіки і 7 жінок) у віці від 46 до 67 років (в середньому $56,5 \pm 10,5$ року) з ішемічною хворобою серця і високим ризиком повторних судинних катастроф. У всіх пацієнтів в анамнезі було ендovasкулярне або хірургічне лікування. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щіль-

ності і/або тригліцеридів у сироватці крові цих пацієнтів перевищував цільові рівні.

Критеріями включення були наступні:

▪ чоловіки і жінки з ішемічною хворобою серця, що дотримуються гіполіпідемічної дієти, які перенесли інфаркт міокарда і процедури ре-васкуляризації міокарда (ангіопластика із стентуванням коронарних артерій або аорто-коронарне шунтування) більше ніж 6 місяців тому, і з вмістом загального холестерину, холестерину липопротеїдів низької щільності і тригліцеридів вище за цільовий рівень;

▪ стабільна базисна терапія, яка включає антиагреганти (аспекард + клопідогрель), бета-адреноблокатор, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, статин;

▪ рівень загального холестерину (ОХС) у сироватці крові $\geq 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл);

▪ рівень холестерину липопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) у сироватці крові $\geq 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл);

▪ рівень тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл).

Критеріями виключення з дослідження були:

▪ процедура ре-васкуляризації міокарда (ангіопластика із стентуванням або аорто-коронарне шунтування) менш ніж за 6 місяців до початку дослідження;

▪ хронічна серцева недостатність III – IV ФК;

▪ тяжкі порушення серцевого ритму і провідності;

▪ підвищена чутливість до статинів;

▪ захворювання печінки з підвищенням сироваткової активності аланінової (АЛТ) і аспарагінової (АСТ) амінотрансфераз більш ніж у 2 рази в порівнянні з верхньою межею норми;

▪ захворювання нирок із підвищенням рівня сироваткового креатиніну понад 2,0 мг/дл;

▪ підвищення активності креатинфосфокінази (КФК) більш ніж у 5 разів у порівнянні з верхньою межею норми;

▪ рівень тригліцеридів сироватки крові понад 4,5 ммоль/л (400 мг/дл);

▪ вторинна гіперліпідемія, пов'язана з гіпотиреозом, нефротичним синдромом, цукровим діабетом (ЦД) I типу або декомпенсованим ЦД II типу;

▪ ЦД I типу або декомпенсований СД II типу;

▪ наявність серйозних супутніх захворювань, зокрема онкологічних;

▪ неможливість дотримання дієти з низьким змістом холестерину і насичених жирних кислот.

Схема дослідження.

За 1 тиждень до початку основної частини дослідження (скринінг, візит Т -1) визначали відпо-

відність хворих критеріям відбору. Між візитом Т -1 і початковим візитом (Т 0) проводили забір крові для біохімічних аналізів із ліктьової вени вранці натще не менше ніж через 12 годин після останньої їжі. Під час візиту Т 0 вимірювали антропометричні показники, уточнювали скарги пацієнтів на момент включення, проводили об'єктивний огляд, реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях, вимірювали рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску осцилометричним методом і ЧШС (три вимірювання з інтервалом у 2 хвилини після 10 хвилин відпочинку сидячи), аналізували результати біохімічних досліджень. Якщо пацієнт відповідав усім критеріям відбору, то лікування торвадаком починали з дози 10 мг/доб одноразово увечері після їжі, при цьому пацієнт продовжував дотримуватися гіполіпідемічної дієти.

Пацієнтів обстежували через 4 тижні (± 5 днів) – візит Т 1 після початку прийому торвадаку. Проводили забір крові натще для дослідження ліпідного спектру, перевіряли дотримання режиму прийому препарату, оцінювали переносність препарату.

При зниженні рівня холестерину липопротеїдів низької щільності до цільового значення менш ніж 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), рівня тригліцеридів менш ніж 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) і відсутності небажаних реакцій пацієнт продовжував терапію торвадаком у дозі 10 мг/доб протягом 8 тижнів.

Якщо рівні холестерину липопротеїдів низької щільності і тригліцеридів залишалися вищими за цільове значення і при відсутності небажаних реакцій дозову торвадаку збільшували до 20 міліграм, які пацієнт приймав одноразово увечері після їжі протягом 8 тижнів.

Завершальний візит Т 2 проводили через 12 тижнів (± 5 днів) від початку терапії торвадаком. Вранці натще проводили забір крові з ліктьової вени для дослідження рівнів ліпідів, активності амінотрансфераз (АЛТ, АСТ, КФК), оцінювали можливі небажані реакції, вимірювали АТ і ЧСС і реєстрували ЕКГ.

Методи обстеження.

Вміст загального холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали за допомогою ферментативних наборів фірми «Human» (Німеччина) на автоаналізаторі «Stat – FAX 1904» (AWARENESS TECHNOLOGY), рівень ХСЛПВЩ – тим же методом після осадження ЛПНЩ і липопротеїдів дуже низької щільності фосфорномолібденовою кислотою з $MgCl_2$. Рівень ХСЛПНЩ обчислювали за формулою W. Friedwald:

ХСЛПНЩ(мг/дл)=ОХС-(ТГ/5+ХСЛПВЩ)

Стандартизацію і контроль якості визначення рівнів ліпідів проводили відповідно до вимог системи внутрішньолaborаторного контролю якості клінічних лабораторних досліджень (тип контрольного матеріалу Humatrol фірма «Human»).

Активність амінотрансфераз АЛТ, АСТ, КФК вимірювали кінетичним методом із використанням наборів фірми «Human» (Німеччина).

Результати обробляли за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Вони представлені у вигляді $M \pm m$. Достовірність відмінностей оцінювали з використанням парного t – критерію Стюдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження включені 30 хворих (23 чоловіки і 7 жінок) у віці 46 – 67 років (середній вік 56,5 року) з ішемічною хворобою серця і інфарктом міокарда в анамнезі. У 18 хворих проводилася ангіопластика коронарних артерій з імплантацією стентів (у 6 хворих – 1 стент, у 11 – 2 стенти, у 1 – 3 стенти), і у 12 хворих виконана операція аорто-коронарного шунтування.

Стабільна стенокардія I ФК була у 6 (20%) хворих, II ФК – у 16 (53%) хворих і III ФК – у 8 (27%) хворих. Супутня гіпертонічна хвороба бу-

ла у 21 (70% випадків) пацієнта. Сімейний анамнез був обтяжений по ІХС у 15 (50% випадків) пацієнтів. Цукровий діабет вперше виявлений у 1 пацієнта. Палили 8 пацієнтів, 9 пацієнтів кинули палити, інші не палили.

На момент включення у дослідження всі пацієнти суворо дотримувалися дієти з низьким змістом холестерину і насичених жирних кислот, 20 пацієнтів приймали статини (симвастатин), 10 – статини не приймали.

Зміна показників ОХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, тригліцеридів і індексу атерогенності через 4 і 12 тижнів лікування препаратом торвадак наводиться в таблиці 1.

Вже через 4 тижні лікування торвадаком при застосуванні 10 міліграмів препарату на добу 12 (40%) пацієнтів досягли цільових значень ОХ, ХС ЛПНЩ, ТГ. У 18 пацієнтів у зв'язку з недостатньою ефективністю доза торвадаку була збільшена до 20 міліграмаів на добу.

Через 12 тижнів лікування торвадаком (на тлі титрування дози від 10 до 20 мг/доб) рівень загального холестерину достовірно знизився на 19,1%, ХС ЛПНЩ – на 17,7%, ТГ – на 26,1%, рівень ХС ЛПВЩ не змінився, індекс атерогенності знизився на 13,5%.

Таблиця 1

Зміна показників ліпідного спектру крові на тлі лікування торвадаком

Показник	До лікування	Через 4 тижні лікування	Через 12 тижнів лікування	Зміна показника у %
ОХ (ммоль/л)	4.93±1.7	4.21±1.5	3.99±1.2	-19.1%*
Індекс атероген.	2.15±0.93	2.05±0.88	1.86±0.65	-13.5%*
ТГ (ммоль/л)	1.96±1.01	1.82±1.2	1.45±0.55	-26%*
ЛПВЩ у чол/жен (ммоль/л)	Ч 1.23±0.43	1.18±0.62	1.16±0.56	-5,7%
	Ж 1.54±0.43	1.53±0.62	1.51±0.56	-2%*
ЛПНЩ (ммоль/л)	2.26±1,1	1.88±0.9	1.86±0.64	-17.7%*

Примітка: $p < 0,05$

Слід звернути увагу на те, що на тлі збільшення дози торвадаку до 20 міліграмів на добу через 8 тижнів терапії рівень ЛПНЩ істотно не змінювався (порівняно з результатом через 4 тижні), тоді як вміст рівня ТГ знизився (рис. 1, 2).

Протягом 12-тижневої терапії дженериком аторвастатину торвадаком у добовій дозі 10 – 20 мг/доб у пацієнтів із коронарною хворобою серця, що перенесли процедури ангіопластики із

шунтуванням або аорто-коронарним шунтуванням, змін активності амінотрансфераз АЛТ, АСТ і КФК (таблиця 2) не виявлено.

Через 12 тижнів терапії торвадаком у 5 з 18 пацієнтів (28% випадків), які приймали препарат у дозі 20 мг/доб, виникли небажані ефекти:

- закріп у 2 хворих;
- диспепсія, метеоризм у 1 пацієнта;
- розлади сну у 2 пацієнтів.

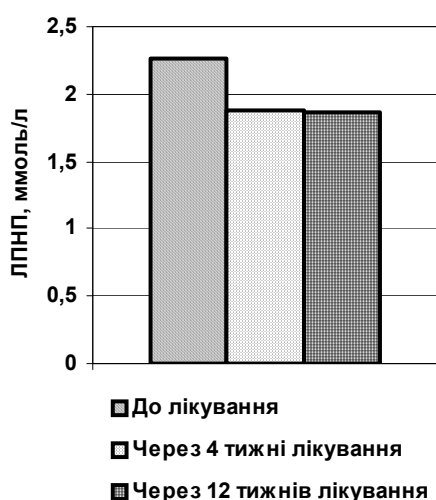


Рис. 1. Зміна показників ліпопротеїдів низької щільності на тлі лікування торвадаком

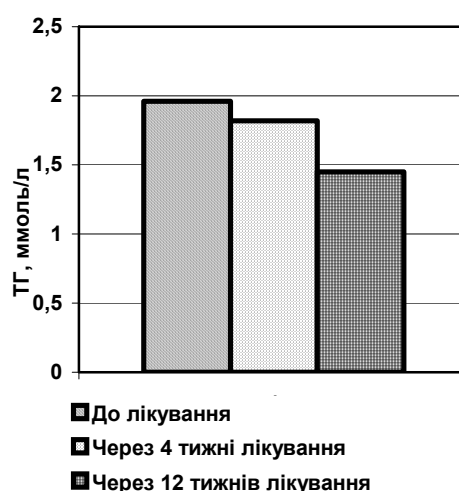


Рис. 2. Зміна показників тригліцеридів на тлі лікування торвадаком

Слід зазначити, що вираженість цих побічних явищ не вимагала відміни препарату. Цим хворим рекомендовано знизити дозу до 10 мг/доб з подальшим біохімічним контролем через 4 тижні.

Через 12 тижнів лікування давали узагальнену оцінку ефективності лікування торвадаком. Лікування торвадаком розглядалося як повністю успішне при досягненні пацієнтом цільових значень холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів за відсутності небажаних ефектів, що вимагають тимчасового або повного припинення лікування. Частково успішним вважалося лікування торвадаком, якщо не вдалося понизити рівень ХС ЛПНП до 2,5 ммоль/л або тригліцеридів до 1,7 ммоль/л або з'явилися небажані ефекти, що вимагають зменшення дози. Лікування оцінювали як неуспішне – якщо рівень ХС ЛПНП і тригліцеридів перевищував цільові значення або з'явилися небажані ефекти, що вимагають відміни препарату.

Таблиця 2

Активність амінотрансфераз крові на тлі лікування торвадаком

Показник	До лікування	Через 4 тижні лікування	Через 12 тижнів лікування
АЛТ	24,1±9,02	23,24±8,7	25,2±9,8
АСТ	21,3±6,9	21,68±7,3	21,44±8,5
КФК	98,2±31,56	112,6±26,98	119,3±21,7

Повністю успішна терапія була у 68% хворих, у 32% хворих терапія була частково успішною, неуспішної терапії не було.

ВИСНОВКИ

1. На тлі 12-тижневої терапії торвадаком (аторвастатин, виробництво компанії Zydus Cadila, Індія) в дозі 10 - 20 міліграмів на добу у пацієнтів із коронарною хворобою серця і процедурами реваскуляризації міокарда в анамнезі рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності знизився до цільових значень у 68 % випадків; тригліцеридів – у 82 % випадків.

2. Препарат торвадак у дозі 10 - 20 міліграм на добу у складі базисної терапії хворих ІХС після реваскуляризації (аспекард + клопідогрель; β - адреноблокатор, інгібітор АПФ) знижує рівень ХС ЛПНП на 17,7 %, рівень ТГ на 26 %, індекс атерогенності - на 13,5%.

3. Дженерик аторвастатину торвадак має добру переносність: на тлі прийому препарату в дозі 10 мг/доб небажаних ефектів не зареєстровано; при дозі 20 мг/доб у 28 % випадків відмічені небажані ефекти (закреп, диспепсія, метеоризм, розлади сну), які викликали потребу у зменшенні дозування.

4. На тлі трьох місяців терапії торвадаком у дозі 10 – 20 мг/доб не зареєстровано підвищення активності амінотрансфераз (АЛТ, АСТ, КФК).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // Кардиология. – 2004. – №10. – С.85-106.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Бином, 2000. – 411с.
3. Клиническая фармакокинетика / Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Максимов М.Л. // Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Гэотар – Мед., 2004. – Гл.3. – С.14-44.
4. Корзун А.И. Проблема рабдомиолиза и взаимодействие лекарств применительно к статинам. <http://www.medlinks.ru/search.php?query=&topic=35>
5. Лутай М.И. К вопросу о клинической классификации дислипидемий // Укр. кардіол. журн. – 2003. – №4. – С.9-16.
6. Лякишев А.А. Клиническое применение статинов // РМЖ. – 2003. – №11. – С.193 – 196.
7. Мала Л.Т., Целуйко В.Й., Чернишов В.А. Статини в первинній та вторинній профілактиці атеросклерозу та його ускладнень. – Харків, 1998. – 16с.
8. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Бином, 2002. – 925с.
9. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ – КоА – редуктазы – М.: Реафарм, 2003. – 186с.
10. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug – drug interaction / Lau W., Waskell L., Watkins P. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107, N1. – P.32 – 37.
11. Clarke F., Waskell S. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin // Drug. Metab. Dispos. – 2003. – Vol. 31, N 1. – P.53 – 59.
12. Clinical pharmacokinetics of statins / Garsia M., Reinoso R., Sanchez Navarro A., Prous J. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 25, N 6. – P.457 – 481.
13. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial / Saw J., Steinhubl S., Berger P. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 8. – P. 921-924.
14. For the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients with average or low-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT – LLA): A multicentre randomized controlled trial / Sever P., Dahlof B., Poultr N. et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149 – 1158.
15. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42, N 13. – P. 1141 – 1160.
16. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1434 – 1503.
17. WHO: Drug information. – Geneva: 2004. – Vol. 18, N 1. – P.17-19.



УДК: 616.24-007.272-036.1:612.621.31

**Т.О. Перцева,
Г.А. Гарагуля**

**ГОРМОНАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ЖІНОК, ЩО
ХВОРІЮТЬ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав.-член-кор. АМН України, проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: *хронічні
обструктивні захворювання легень,
жінки дітородного віку, жінки
менопаузального віку, жіночі
фенотипи, жіночі статеві
гормони*

Key words: *chronic obstructive
pulmonary disease, women of
reproductive age, women of
menopausal age, female phenotypes,
female sexual hormones*

Резюме. *В статье представлены данные о гормональном профиле женщин, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Целью исследования было установить взаимосвязь между уровнем женских половых гормонов и хроническим обструктивным заболеванием легких у женщин разных возрастных групп. Обследованных женщин разделили на две группы: в первую группу вошли женщины детородного возраста, страдающие ХОЗЛ, во вторую – женщины менопаузального возраста с ХОЗЛ. Женские фенотипы определяли по таблице Д.Шерегей. Уровень женских половых гормонов (эстроген, прогестерон, ФСГ, ЛГ) определяли в крови иммуноферментным методом. Выявлено преобладание эстрогенов по косвенным признакам у женщин, страдающих ХОЗЛ.*

Summary. *In this article the data on hormone profile of women suffering from COPD are given. The aim of the research is to determine the interaction between the level of female sexual hormones and COPD in women of different age groups. Two groups of women were investigated: the first group – women of reproductive age suffering from COPD and the second one – women of menopause age with COPD. Female phenotypes were defined by D. Sheregei table. The level of female sexual hormones in the blood was defined by immune-ferment method. In women with COPD estrogens predominance was revealed by indirect signs.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) належить до найбільш розповсюджених захворювань органів дихання. Доведено велику питому вагу цієї патології у структурі захворюваності і смертності. ХОЗЛ – це хвороба переважно другої половини життя, що частіше виникає після 40 років. Епідеміологічні дані свідчать про більшу поширеність захворювання серед чоловіків [1,5,15,18]. Вірогідно відомо, що основним фактором ризику ХОЗЛ є паління, і в тих регіонах, де спостерігається збільшення кількості жінок-курців, статеві розходження стираються. У багатьох дослідженнях доведений зв'язок ХОЗЛ зі шкідливими факторами сучасного виробництва. Однак існує безліч можливих факторів ризику, вплив яких на розвиток цього захворювання до кінця ще не вивчений [5,15,17]. Одним із таких факторів є дисбаланс жіночих статевих гормонів.

На сьогоднішній день у медичній літературі існують дані про те, що жіночі статеві гормони впливають на стан повітроносних шляхів. Отримано дані, що доводять наявність у легенях рецепторів до жіночих статевих гормонів [5,6,9,11,20]. Встановлений різноспрямований характер дії естрогенів та прогестерону на бронхолегеневу тканину. Так, згідно з даними літератури [2,12,13,14,20], прогестерон стимулює дихальний центр, активно впливає на газообмін і вентиляцію легень. Так само цей гормон має бронходилатуючу дію, впливаючи на тонус гладкої мускулатури через активацію β -рецепторів. Протилежною прогестерону дією володіють естрогени, встановлено, що вони збільшують бронхіальний опір. Естрогени, підвищуючи інтенсивність обміну речовин, підсилюють місцеві запальні процеси.

Хоча легені звичайно не розглядають як орган-мішень для статевих гормонів, наукові дані останніх років довели, що жіночі статеві гормони беруть безпосередню участь у дозріванні легень і синтезі сурфактанту [2,5,7,10,12]. Легені так само є одним з органів, де відбувається метаболізм статевих гормонів. Таким чином, окрім безпосереднього впливу на органи-мішені, естрогени і прогестерон володіють різно-

манітними біологічними ефектами, виступаючи в ряді випадків як компенсаторні і адаптаційні механізми [2,12,13,14].

Зважаючи на те, що проблемі взаємовідношень репродуктивної системи і сполучених з нею інших систем (нервової, серцево-судинної, травної, імунної, а в останні роки і бронхолегеневої) приділяється велика увага, метою нашого дослідження є встановити взаємозв'язок між рівнем жіночих статевих гормонів і ХОЗЛ у жінок різних вікових груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 197 жінок у віці від 18 до 70 років (середній вік $44,0 \pm 3,7$ року). Усі пацієнтки звернулися до кабінету пульмонолога з респіраторними скаргами, а саме: задишка при фізичному навантаженні, утруднений подих і/або кашель.

Опитування хворих включало анамнестичні дані, початок захворювання, місце роботи (професійні шкідливості), тютюнопаління, стан репродуктивної системи (час початку менструацій, регулярність, кількість пологів, вагітностей, використання оральних контрацептивів, дані сімейного анамнезу). Визначення фенотипу проводилося за таблицею Д. Шерегей (таблиця 3), яка дозволяє визначити орієнтоване співвідношення гормонів у жіночому організмі.

Пацієнткам проводилося загальноклінічне обстеження, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), огляд гінеколога. Для дослідження ФЗД проводилася спірометрія на апараті "Master Scream Body Diff" (E. Jaeger Німеччина), з вимірюванням показників петлі "потік-обсяг". Аналізували наступні показники: життєву ємність легень (VC), форсовану VC (FVC), обсяг форсованого видиху за першу секунду (FEV1), показник Тиффно (FEV1/FVC), максимальну об'ємну швидкість видиху на рівнях 25, 50 і 75 % FVC (MEF25, MEF50, MEF75), пікову швидкість видиху (PEF). Пацієнткам із порушенням функції зовнішнього подиху за обструктивним типом для визначення оборотності бронхіальної обструкції проводився тест із β_2 -агоністами короткої дії (400 мкг салбутамолу). Рівень жіночих статевих гормонів (естроген, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон) визначали

в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) реактивами фірми DRJ(США). Жінкам зі збереженим менструальним циклом кров для дослідження брали у другу фазу менструального циклу, вранці, натще. У пацієнок у менопаузі забір крові робили вранці, натще. У контрольну групу було набрано 20 здорових жінок без бронхообструктивної патології. З них 10 жінок дітородного віку зі збереженим менструальним циклом і 10 жінок менопаузального віку.

Статистична обробка матеріалів проводилась із використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартними пакетами програм статистичного аналізу EXCEL – 2000, STATISTICA 5,0 [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хронічне обструктивне захворювання легень ХОЗЛ I-II-III стадії було виявлено у 54 пацієнок.

Після проведення спірометрії і клінічного обстеження пацієнок із ХОЗЛ розділили на дві групи. У першу групу увійшло 10 жінок дітородного віку (середній вік $39 \pm 1,2$ року). З них 6 пацієнок із ХОЗЛ I стадії, середній рівень ОФВ₁ склав-91,2 % і 4 з ХОЗЛ II стадії ХОЗЛ II ст.,-66,6%. Другу групу склали 17 жінок менопаузального віку (середній вік $53 \pm 1,2$ року). До неї увійшло: 9 пацієнок із ХОЗЛ I ст., середній рівень ОФВ₁ склав- 87,3%, 5 жінок – з ХОЗЛ II ст.-ОФВ₁ 64,5%, 3-ХОЗЛ III ст.- ОФВ₁ -45,7%. Інші пацієнтки з ХОЗЛ у дослідження включені не

були через відмову від обстеження або наявність тяжкої супутньої патології.

Пацієнтки першої і другої груп пред'являли скарги на кашель із виділенням невеликої кількості слизової або слизисто-гнійного мокротиння, а також на болючий постійний кашель без виділення мокротиння. Хворі відзначали задишку при фізичному навантаженні, ступінь виразності задишки оцінювався за шкалою MRC [1], результати оцінки представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка виразності задишки

Групи обстежених	Ступінь виразності задишки по MRC (бали)				
	0	1	2	3	4
I група – жінки дітородного віку з ХОЗЛ	5	3	2		–
II група – жінки в менопаузі з ХОЗЛ	7	6	3	1	–

При оцінці фенотипів за таблицею Д. Шерегей (табл. 3) у першій групі жінок 7 відповідали естрогенному типу, 2 –урівноваженому і 1 – тип із перевагою гестагенів і андрогенів. У другій групі 11- естрогенного типу, 3 жінки – урівноваженого типу і 3- з перевагою гестагенів і андрогенів (рис. 1).

Середній рівень гормонів пацієнок обох груп представлений у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень жіночих статевих гормонів

Групи обстежених	Естрадіол Пг/мол	Прогестерон Нмоль/л	Фолікуло-стимулюючий гормон мМе/мол	Лютеїнізуючий гормон мМе/мол
I група жінки дітородного віку з ХОЗЛ n=10	112,4 \pm 0,244	8,4 \pm 0,244	4,3 \pm 0,244	4,3 \pm 0,244
I контрольна група n=10	123,5 \pm 0,244	15,7 \pm 0,244	5,1 \pm 0,244	5,3 \pm 0,244
II група жінки в менопаузі з ХОЗЛ n=17	46,0 \pm 0,148	3,7 \pm 0,148	37,1 \pm 0,148	14,0 \pm 0,148
II контрольна група n=10	50,1 \pm 0,244	3,9 \pm 0,244	39,2 \pm 0,244	19,1 \pm 0,244

При оцінці отриманих результатів виявилось, що середні показники естрадіолу в обох групах відповідають нормальним (для I групи – 70 – 250 пг/мол і для II групи – 15 – 60 пг/мол) і не відрізняються від показників у контрольних групах. Середні цифри прогестерону у жінок I групи знижені у порівнянні з нормою (15 – 33 нмоль/л) і показником у контрольній групі в 1,9 раза. У другій групі середній рівень прогестерону не відрізняється від показника у другій контрольній групі. Середній рівень ФСГ і ЛГ у двох

основних групах і двох контрольних відповідає нормі.

Однак слід зазначити, що при розгляді показника рівня прогестерону серед жінок дітородного віку, що хворіють на ХОЗЛ I ст., ця цифра в середньому склала 9,2 нмоль/л, а у пацієнок з ХОЗЛ II ст. – 6,5 нмоль/л. У жінок менопаузального віку, що хворіють на ХОЗЛ I II і III ст., показник рівня прогестерону значно не відрізнявся.

Таблиця 3

Перелік даних	Переважа естрогенів	Урівноважений тип	Переважа гестагенів і андрогенів	Недостача естрогенів
Зовнішній вигляд	дуже жіночий	жіночий	чоловічий	інфантильний
Ріст	низький, середній	середній	середній, високий	низький або високий
Молочні залози	великі	нормальні, округлі	маленькі, плоскі	нерозвинені
Волосся	сухе	нормальне	жирне	нормальне
Шкіра	суха	оксамитова	жирна, акне	тонка, пергаментного виду
Настрій перед місячними	нервовий, напружений	урівноважений	схильність до депресії	мінливий
Тривалість менструального циклу	28 днів або більше	28 днів	менше 28 днів	менше 28 днів або більше 1-3 місяців
Тривалість менструації	понад 5 днів	5 днів	4 дні або менше	можливо менш 2 днів
Альгоменорея	характерна	відсутня	не характерна	може бути
Міжменструальні кров'яністі виділення	відсутні	зустрічаються	відсутні	можуть бути

Жіночі фенотипи за Д.Шерегей



Розподіл фенотипів серед обстежених жінок із ХОЗЛ

ВИСНОВКИ

1. У більшості пацієнок із ХОЗЛ, незалежно від віку, відзначається перевага естрогенів по непрямим ознаках (таблиця Д.Шерегей).

2. У жінок дітородного віку, що хворіють на ХОЗЛ, відзначається зниження рівня прогестерону.

3. Показник рівня прогестерону в жінок дітородного віку з ХОЗЛ II ст. значно нижче, ніж у жінок із ХОЗЛ I ст. Це може бути одним із факторів, що обтяжує стан пацієнок, які хворіють на ХОЗЛ.

4. Показник прогестерону в жінок у менопаузі, які хворіють на ХОЗЛ, істотно не відрізняється від здорових.

5. Отримані дані вимагають подальшого вивчення для вирішення питання про включення в загальні схеми лікування препаратів гормонозамісної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах).- М.: Изд-во «Атмосфера», 2003.-24с.
2. Бабичев В.Н. Нейрогормональная регуляция овариального цикла. -М.: Медицина,1984. – 238с.
3. Багрій Д.Я. Ефективність застосування прогестерону в корекції гіперкапнії та дихального ацидозу у хворих із хронічним легенеvim серцем: Автореф. дис. ... канд. мед.наук.-К., 1999.-19 с.
4. Гриппи М.А. Патофизиология легких / Пер. с англ. Ю.М.Шапкайца; Под ред. Ю.В.Наточина. – М.: Вiном; С.Пб.: Невский диалект, 2000. – 344с.
5. Заболотнов В.О. Репродуктивне здоров'я жінок з бронхолегеневою патологією: Автореф. дис. ... д-ра мед наук.- К., 2000. -44 с.
6. Ивчик Т. В., Кокосов А.Н., Янчина Е.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. –2003. - №7.- С.6-15.
7. Кагарлицкая В.А. Особенности течения и терапии бронхиальной астмы при нарушениях гормональной функции яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Л.,1991. – 15с.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В, Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
9. Матвієнко О.О. Стан функції яєчників у працівниць, зайнятих на виробництві цементу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-К., 1995. – 25с.
10. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога.- М.: МЕДпресс-Информ ,2004.- 79с.
11. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны.-М.: Изд-во МГУ,1981.-309 с.
12. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Вихляевой Е.М. – М.: МИА, 1997. – 765с.
13. Сеченова І.М. Використання прогестерону для лікування хворих на хронічне легенеve серце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ялта, 2000.-16с.
14. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. – С.Пб.: 1995.- 231с.
15. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн.- 2002.- №1.- С. 5-10.
16. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн.-1997.-№1.- С.5-9.
17. Фещенко Ю.И., Мельник В.М. Пульмонологическая помощь в Украине // Doctor. – 2004. -№2.- С.7-10.
18. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронические обструктивные заболевания легких // Doctor. – 2004. - №2.- С.27-30
19. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рос.мед. журн. – 2000.- Т.8, №12. – С.482-486.
20. Benyon H.L.C.,Barnes P.J., Severe premenstrual exacerbation of asthma:effect of intramuscular progesterone // Lancet. – 1988.-Vol.2.- P. 370-374



УДК 616.12-008.315-036.1:616.12-005.4-008.331.1:616.24-007.272-036.1]-08

В.А. Потабашиї

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ,
АСОЦІЙОВАНОЇ З ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ З
ХРОНІЧНОЮ ОБСТРУКТИВНОЮ
ХВОРОБОЮ ЛЕГЕНЬ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії факультету післядипломної освіти
(зав. – д. мед. н., проф.А.М.Василенко)*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічна обструктивна хвороба легень, лікування*

Key words: *chronic heart failure, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, treatment*

Резюме. *Целью исследования было изучение эффективности медикаментозного лечения 310 больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ИБС и артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Комплекс медикаментозного лечения включал ингибитор АПФ или сартан, β 1-селективный адrenoблокатор, ситронолактон, ингаляционные β 2-агонист, холинолитик и глюкокортикостероид. Установлено, что данный медикаментозный комплекс способствует относительному снижению смертности в пределах 19,0 – 34,2%.*

Summary. *The aim of this study was to investigate the effectiveness of drug treatment in 310 patients with chronic heart failure associated with ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension combined with obstructive pulmonary disease. The complex of drug treatment included ACE inhibitor or sartan, β 1-selective adrenoblocker, spironolactone, β 2-agonist, cholinolytic and inhaled glucocorticoid. It was determined that a given complex of drug treatment resulted in mortality decrease within the limits of 19,0 – 34,2%.*

Сучасна концепція лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) базується на результатах багатоцентрових клінічних рандомізованих досліджень і суттєво не залежить від етіології та механізмів розвитку ХСН [5]. Широке впровадження у практику інгібіторів АПФ сприяло зменшенню ризику смерті хворих із ХСН від 8% до 31%, а додаткове призначення β -адреноблокаторів дає можливість знизити відносний ризик смерті на 30% [5]. Певних успіхів досягнуто в лікуванні ХСН блокаторами рецепторів ангіотензину- II, спіронолактоном і дигоксином [16,18,19]. Але до таких досліджень не включали хворих із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень (ХОХЛ) [16,18]. До них переважно входили хворі з ішемічною хворобою серця (ІХС) і артеріальною гіпертензією (АГ). Існує думка про необхідність врахування етіології при розробці лікування ХСН [5,17,18,19]. Є нагальна потреба у розробці ефективних стратегій лікування у хворих зі сполученням ІХС, АГ і ХОХЛ. Аналіз окремих досліджень дає можливість стверджувати про існування протиріч щодо ефективності лікування ХСН у хворих із легеневою патологією інгібіторами АПФ [1,2,3,4,7,8], дигоксином, антагоністами кальцію [1,2,11], діуретиками та неглікозидними іноotropними препаратами [1,2,6], а також β -адреноблокаторами [6,9,11-15]. Існують повідомлення про ефективне застосування сартанів при хронічному легеневому серці [10].

Мета дослідження полягає у вивченні впливу комплексної медикаментозної терапії, до складу якої входить інгібітор АПФ або альтернативний препарат з класу сартанів, спіронолактон, антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду, аспірин, комбінований інгаляційний препарат (β 2-агоніст і холінолітик), інгаляційний глюкокортикостероїд та β -адреноблокатор з високою β 1-селективністю, на стан глобальної, систолічної і діастолічної функції серця та параметри центральної і легеневої гемодинаміки при ХСН, асоційованій з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ, і розробці на основі отриманих результатів програми комплексної медикаментозної терапії у даного контингенту хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 310 пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ (196 чоловіків і 114 жінок) віком $60,0 \pm 10,1$ року, яких поділено на 3 групи. Групу № 1 склали 92 хворих на АГ у поєднанні з ХОХЛ; групу № 2 – 104 хворих на ІХС у поєднанні з ХОХЛ; групу № 3 – 114 хворих на ІХС із супутньою АГ у поєднанні з ХОХЛ. Кожну групу поділяли на підгрупи А (переважне ураження лівої половини серця) і Б (домінуюча клініка ХОХЛ або без переваги ураження серця чи легень). Всі хворі страждали на стабільну стенокардію напруги II-IV ФК. Наявність ішемії міокарда верифікували за допомогою серійної реєстрації ЕКГ і холтеровського моніторингу ЕКГ. Для визначення ступеня АГ використовували рекомендації Європейського кардіологічного товариства (2003). ХОХЛ діагностували згідно з наказом МОЗ України № 499 від 28.10. 2003 року. Оскільки у всіх хворих ХОХЛ супроводжувалася хронічною легеневою недостатністю не менше II ступеня, обстеження хворих проводилося в стані спокою. Діагностику ХСН проводили згідно з Фремінгемськими критеріями і класифікацією, затвердженою МОЗ України № 54 від 14.02.2002 року. Залежно від типу і стадії ХСН хворих поділено на 4 клінічні підгрупи згідно з класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка: А – ХСН I стадії лівосерцевого (ЛС) типу; В – ХСН II-A стадії ЛС-типу; С – ХСН I-II стадії правосерцевого (ПС) типу і D – ХСН II-B стадії. Комплекс досліджень окрім загального клінічного обстеження включав доплерехокардіографію, бодиплетизмографію, спірометрію, пульсоксиметрію. Дизайн дослідження: відкрите пілотне порівняльне рандомізоване. Всі хворі отримували базисну терапію стабільної ХОХЛ – флунізолід (інгакорт, компанія Beringher Ingelheim) у середній дозі 1000 мкг на добу, комбінований інгаляційний бронходилататор (комбівент, компанія Beringher Ingelheim) за потребою, в середньому по 2 дози 2-3 рази на добу, частина хворих (25%) отримувала інгаляційний комбінований препарат серетид (компанія «GlaxoSmithKline»). До перо-

ральних ГКС вдавалися рідко і короткочасно в добовій дозі не більше 25-30 мг преднізолону. Рандомізацію проводили ІАПФ (енап, компанія KRKA, початкова доза 5мг/добу і титрували до цільової – 20 мг/добу) і небівололом (небілет, компанія Berlin-Chemi, початкова доза 2,5 мг, титрували до цільової дози 10 мг/добу, призначали при відсутності застійних явищ у малому і великому колі кровообігу). У групі № 1 у 9,4% хворих посилювався кашель без застійних змін у легенях, вони були переведені на сартан (апровель, компанія Sanofi Aventis, доза 150-300 мг/добу). Антигіпертензивний ефект виникав у середньому на 3-4-му тижні і характеризувався стійким зниженням систолічного АТ на 15 ± 4 мм рт.ст. і діастолічного - на 10 ± 3 мм рт.ст. При недостатньому ефекті енапу або апровелю призначали гіпотіазид у дозі 12,5-25 мг/добу. У групі №2 непереносність ІАПФ (кашель) зареєстровано у 9,8% хворих у підгрупі А і 8,7% - у підгрупі Б. Замість ІАПФ цим хворим призначався сартан. При тяжкій серцевій декомпенсації призначали фуросемід (середня доза $48,5 \pm 10,67$ мг) і спіронолактон (середня доза $34,2 \pm 10,61$ мг). Всі хворі отримували аспірин у добовій дозі 75 мг і нітросорбід із повільним вивільненням (кардикет компанії Shwarz Pharma). У зв'язку зі збереженістю нападів стенокардії додатково до нітратів призначали амлодипін (норваск, компанія Pfizer, середня доза $7,5 \pm 2,5$ мг). У групі № 3 розподіл хворих між підгрупами А і Б залежно від переваги клініки ІХС+АГ або ХОХЛ відповідно був рівномірним. Кількість хворих, котрі перенесли інфаркт міокарда, у підгрупі А становила 26 (45,6%), а в підгрупі Б – 21 (36,8%) (різниця між підгрупами недостовірна). У групі №3 непереносність ІАПФ (кашель) зареєстровано у 12,4% хворих у підгрупі А і 13,1% - у підгрупі Б. Замість ІАПФ цим хворим призначався сартан. Усі хворі з тяжкою серцевою декомпенсацією отримували фуросемід (середня доза $58,4 \pm 12,43$ мг) і спіронолактон (середня доза $34,7 \pm 12,86$ мг). Усі хворі отримували аспірин у добовій дозі 75 мг і нітросорбід із повільним вивільненням (кардикет компанії Shwarz Pharma). Додатково до нітратів 33% хворих призначали амлодипін у середній дозі $6,4 \pm 1,75$ мг. При ознаках ХСН правосерцевого типу і вираженій легеневої недостатності хворим в умовах стаціонару обов'язково проводилася оксигенотерапія. При наявності бактеріального запалення в бронхах призначали курси антибактеріальної терапії. Результати дослідження зіставляли з групами порівняння («реальної прак-

тики»), які складали по 30 хворих з ХСН при АГ, ІХС і ІХС+АГ у поєднанні з ХОХЛ. Обстеження хворих проводили через 3, 6 і 12 місяців, а також через 3 роки лікування. Матеріал оброблено методами варіаційної статистики на ПК Pentium-II 266 за допомогою пакету SPSS 6.01. За достовірні відмінності приймали $p < 0,05$. Результати представлено як $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зіставлення результатів, отриманих у групі №1, з порівняльною групою довело, що використаний медикаментозний комплекс здатний значно покращити якість життя хворих за рахунок зменшення кількості загострень ХОХЛ на 57%, стійкого антигіпертензивного ефекту на 34%, покращення функціонального класу ХСН в середньому на $1,8 \pm 0,4$, зменшення не лише симптоматики ХСН, але й легеневої недостатності, дистанції 6-хвилинної ходьби. Кількість померлих протягом 3-річного спостереження в підгрупі 1А становила 7 (15,9%) і в підгрупі 1Б – 6 (12,5%). Всі хворі страждали на ХСН 4 ФК. У цілому по групі № 1 3-річна смертність становить 14,1%. Ретроспективний аналіз групи «реальної практики» довів, що 3-річна смертність становить 21,3%. При зіставленні з групою «реальної практики» при ХСН у хворих АГ у поєднанні з ХОХЛ 3-річна смертність була меншою на 33,8%.

Серед хворих групи № 2 протягом 3-річного спостереження у підгрупі А виникло 3 випадки повторного інфаркту міокарда і 14 – нестабільної стенокардії, а в підгрупі Б за цей термін 4 випадки повторного інфаркту міокарда і 12 – нестабільної стенокардії. Протягом 3 років померло 16 (30,8%) хворих у підгрупі А і 10 (19,2%) – у підгрупі Б, котрі на момент включення до дослідження мали 4 ФК NYHA. Смертність між двома підгрупами відрізнялася достовірно ($p=0,02$) і переважала у хворих із домінуючою клінікою ХОХЛ (у цих випадках мав місце атиповий больовий синдром і «німа» ішемія міокарда) або тотальною серцевою недостатністю, якій відповідала клініка сполученого захворювання без чіткої переваги. Отже, предиктором смертності, окрім загальноновизнаних, є тяжкий перебіг ХОХЛ, особливо у хворих із перенесеним інфарктом міокарда. Загальна кількість померлих протягом 3 років у даній групі склала 25%. У групі «реальної практики» 3-річна смертність становила 38%. При ретроспективному співставленні 3-річної смертності між основною групою з групою «реальної практики» встановили, що застосування даної програми

призвело до достовірного зменшення відносної смертності на 34,2%. Позитивними кінцевими результатами в даній групі є покращення якості життя хворих за рахунок зменшення кількості загострень ХОХЛ на 42,5%, стійкого антиангінального ефекту на 29,7%, покращення функціонального класу ХСН і стенокардії в середньому на $1,5 \pm 0,6$, дистанції 6-хвилинної ходьби.

У групі № 3 протягом 3-річного спостереження у підгрупі А виникло 6 випадків повторного інфаркту міокарда і 19 – нестабільної стенокардії. У підгрупі Б за цей термін зареєстровано 7 випадків повторного інфаркту міокарда і 16 – нестабільної стенокардії. Протягом 3 років померло 14 (24,6%) хворих у підгрупі А і 20 (35,1%) – у підгрупі Б, котрі мали 4 ФК NYHA. Смертність між двома підгрупами відрізнялася достовірно ($p=0,04$) і переважала у хворих із домінуючою клінікою ХОХЛ з атипичним больовим синдромом чи “німою” ішемією міокарда або з клінікою сполученого захворювання без чіткої переваги. Тобто подібно групі № 2 одним із предикторів смертності є тяжкий перебіг ХОХЛ, особливо у хворих із перенесеним інфарктом міокарда. Загальна кількість померлих протягом 3 років у даній групі склала 29,8%. У групі “реальної практики”, яка складалася з 30 хворих ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ, ускладнених ХСН, 3-річна смертність становила 36,8%. При ретроспективному співставленні 3-річної смертності між основною групою з групою “реальної практики” встановили, що застосування даної програми призвело до достовірного зменшення відносної смертності на 19,0%. Позитивний кінцевий результат: покращення якості життя хворих за рахунок зменшення кількості загострень ХОХЛ на 28,3%, стійкого антиангінального ефекту на 22,7%, покращення функціонального класу ХСН і стенокардії в середньому на $1,2 \pm 0,5$, дистанції 6-хвилинної ходьби, збільшення антигіпертензивного ефекту на 32,1%.

У підгрупі “реальної практики” 3-річна смертність при ХСН у хворих АГ у поєднанні з ХОХЛ у цілому нижча, ніж при ІХС+ХОХЛ та ІХС+АГ+ХОХЛ. В основних групах 3-річна смертність під впливом комплексної терапії достовірно зменшується порівняно з групами “реальної практики”. Але це більше стосується випадків ХСН, асоційованої з АГ у поєднанні з ХОХЛ. Зростання тяжкості ХОХЛ і перебіг за типом сполученого захворювання супроводжується більш високою смертністю, яка достовірно не

відрізняється від “реальної практики”. Тобто, навіть комплексне лікування, адаптоване до сучасних вимог консенсусних документів, не дозволяє у найбільш тяжкій категорії хворих з ХСН, асоційованою з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ, досягти більш сприятливих клінічних наслідків. Це вказує на необхідність подальшого удосконалення лікування даної категорії хворих. Все ж отримані результати викликають певний оптимізм щодо ефективності комплексної фармакотерапії хворих ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ, ускладнених ХСН. Але неможливо повноцінно визначити внесок кожного компонента лікувального комплексу.

Виникає питання: які структурні і функціональні зміни відбуваються в серці, а також у малому і великому колах кровообігу, що призводять до отриманих позитивних результатів? З цієї метою ми відібрали згідно з розробленими критеріями структурно-функціонального ремоделювання серця найбільш інформативні показники і простежили їх зміни з інтервалом 3 і 6 місяців, а також через 1 і 3 роки. Результати представлено в табл. 1, де знайшла відображення динаміка параметрів з інтервалом 6 і 12 місяців. Аналіз морфофункціонального стану ЛШ свідчить, що комплексна терапія протягом 6 і 12 місяців у цілому достовірно не змінила величину кінцево-діастолічного об’єму ЛШ (EDVlv). При індивідуальному аналізі серед хворих групи № 1 у 25,4%, у групі № 2 у 18,5% і в групі № 3 у 16,8% випадків відбулося зменшення даного показника більше ніж на 10%. Тобто у незначній кількості хворих об’єм ЛШ наприкінці діастолі зменшився, що вказує на вплив зниження переднавантаження ЛШ. Кінцево-систолічний об’єм ЛШ (ESVlv) під час лікування протягом 6 місяців не змінився у хворих групи № 2, але мав чітку тенденцію до зменшення у групах № 1 і № 3. Після лікування протягом 12 місяців даний показник достовірно зменшився лише у хворих групи № 1. Індивідуальний аналіз довів, що ESVkv зменшився більше ніж на 10% у 26,3%, 21,8% і 18,5% хворих відповідно у групах № 1-3. У цієї частини хворих можна передбачити підвищення скоротливості ЛШ під впливом розробленого комплексу лікування. Ударний об’єм ЛШ (SV) достовірно не відрізнявся від попередніх величин протягом 6 місяців, але після 12 місяців лікування достовірно збільшився у хворих груп № 1 і № 2. Звертає на себе увагу те, що ФВлш по групах у цілому достовірно не відрізнялася від попереднього рівня при лікуванні протягом як 6, так і 12 місяців.

Таблиця 1

Динаміка змін параметрів ЛШ, ПШ, серцевого викиду і тиску в легеневій артерії протягом комплексної терапії ХСН у хворих на ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ протягом (M ± SD)

Показники	Група № 1 (n=92)	Група № 2 (n=104)	Група № 3 (n=114)
1	2	3	4
EDVlv (мл)	<u>107,1 ± 29,34</u> <u>106,3 ± 18,51</u> 104,2 ± 13,26	<u>126,6 ± 46,25</u> <u>120,1 ± 32,71</u> 118,6 ± 36,12	<u>146,7 ± 44,86</u> <u>137,2 ± 35,41</u> 132,0 ± 38,16
ESVlv (мл)	<u>55,3 ± 18,72</u> <u>48,1 ± 14,68</u> 46,5 ± 17,62*	<u>69,7 ± 35,29</u> <u>58,3 ± 32,81</u> 56,1 ± 29,61	<u>87,5 ± 37,53</u> <u>80,2 ± 26,72</u> 82,7 ± 31,59
SV (мл)	<u>47,4 ± 11,72</u> <u>49,1 ± 10,65</u> 52,7 ± 12,09*	<u>46,9 ± 8,34</u> <u>51,4 ± 9,72</u> 54,8 ± 10,72*	<u>48,9 ± 10,73</u> <u>51,8 ± 11,23</u> 50,2 ± 11,97
EF (%)	<u>45,4 ± 19,25</u> <u>46,5 ± 18,37</u> 48,1 ± 17,32	<u>43,2 ± 20,11</u> <u>48,3 ± 18,35</u> 45,7 ± 14,72	<u>39,1 ± 12,49</u> <u>37,2 ± 8,75</u> 37,9 ± 10,64
MWSSc (%)	<u>64,2 ± 15,84</u> <u>74,4 ± 16,72*</u> 80,9 ± 14,65*	<u>56,9 ± 18,01</u> <u>68,1 ± 19,23*</u> 74,4 ± 16,18*	<u>50,9 ± 21,78</u> <u>61,2 ± 18,11*</u> 72,1 ± 14,83*
cESS/ESVI (ум.од)	<u>4,1 ± 0,56</u> <u>5,1 ± 0,42*</u> 5,4 ± 0,46*	<u>3,7 ± 0,86</u> <u>4,2 ± 0,62*</u> 4,5 ± 0,65*	<u>3,2 ± 0,61</u> <u>4,3 ± 0,57*</u> 4,5 ± 0,51*
E/A (ум.од.)	<u>1,0 ± 0,28</u> <u>1,2 ± 0,33</u> 1,3 ± 0,28*	<u>1,7 ± 0,35</u> <u>1,5 ± 0,23*</u> 1,4 ± 0,29*	<u>1,0 ± 0,45</u> <u>1,3 ± 0,41*</u> 1,4 ± 0,32*
DT (мс)	242,1 ± 23,61 <u>232,2 ± 18,42*</u> 218,1 ± 15,49*	<u>180,3 ± 44,56</u> <u>196,2 ± 35,91</u> 204,2 ± 28,518	<u>218,4 ± 39,41</u> <u>210,3 ± 29,31</u> 214,6 ± 29,08
TEIlv (%)	<u>53,1 ± 9,62</u> <u>48,4 ± 8,03</u> 45,1 ± 6,82*	<u>73,2 ± 9,25</u> <u>55,8 ± 10,41*</u> 49,1 ± 11,82*	<u>79,0 ± 14,16</u> <u>65,8 ± 15,48*</u> 58,1 ± 16,14*
TAPSE (мм)	<u>15,5 ± 3,61</u> <u>19,2 ± 4,64*</u> 18,7 ± 4,53*	<u>13,8 ± 3,49</u> <u>15,2 ± 4,07</u> 17,1 ± 3,02*	<u>12,0 ± 2,97</u> <u>15,7 ± 3,82*</u> 13,2 ± 3,04
RVOTfs (%)	<u>42,3 ± 4,85</u> <u>49,6 ± 3,52*</u> 50,1 ± 4,48*	<u>38,5 ± 4,56</u> <u>47,6 ± 4,89*</u> 49,4 ± 5,62*	<u>35,8 ± 4,18</u> <u>42,4 ± 6,01*</u> 44,6 ± 7,18*
E/Arv (ум.од.)	<u>1,2 ± 0,75</u> <u>1,3 ± 0,68</u> 1,3 ± 0,72	<u>1,3 ± 0,81</u> <u>1,3 ± 0,62</u> 1,4 ± 0,72	<u>1,2 ± 0,69</u> <u>1,1 ± 0,81</u> 1,1 ± 0,75
DT (мс)	<u>156,1 ± 35,94</u> <u>181,5 ± 28,62*</u> 190,1 ± 31,27*	<u>169,7 ± 58,12</u> <u>185,0 ± 47,81</u> 192,4 ± 28,92*	<u>161,2 ± 47,39</u> <u>189,2 ± 29,41*</u> 184,2 ± 32,81*
TEIrv (ум.од.)	<u>55,4 ± 4,52</u> <u>49,2 ± 7,31*</u> 46,4 ± 6,02*	<u>60,8 ± 4,71</u> <u>53,5 ± 5,02*</u> 50,2 ± 4,83*	<u>62,7 ± 4,86</u> <u>52,1 ± 6,24*</u> 51,7 ± 5,47*
FEV1 (%)	<u>52,4 ± 9,61</u> <u>58,7 ± 10,62</u> 61,2 ± 11,07	<u>51,9 ± 10,34</u> <u>52,3 ± 8,61</u> 59,1 ± 9,06	<u>45,9 ± 14,28</u> <u>51,2 ± 16,03</u> 56,7 ± 16,85

Продовження таблиці 1

Показники	Група № 1 (n=92)	Група № 2 (n=104)	Група № 3 (n=114)
1	2	3	4
FEV1/FVC (%)	<u>62,3 ± 9,64</u> <u>67,8 ± 10,21</u> 64,7 ± 8,04	<u>60,5 ± 8,51</u> <u>69,1 ± 10,62</u> 66,2 ± 9,72	<u>55,9 ± 14,12</u> <u>58,6 ± 11,36</u> 60,3 ± 10,71
SaO2 (%)	<u>89,7 ± 3,68</u> <u>92,6 ± 2,41</u> 93,4 ± 5,46*	<u>89,3 ± 4,76</u> <u>93,4 ± 4,08*</u> 92,8 ± 3,52*	<u>87,1 ± 6,51</u> <u>90,2 ± 4,22</u> 91,7 ± 3,24*
MPAP (мм Hg)	<u>27,0 ± 3,92</u> <u>25,6 ± 4,01</u> 23,2 ± 3,48*	<u>25,1 ± 4,02</u> <u>21,8 ± 3,05*</u> 22,4 ± 4,09	<u>30,1 ± 5,07</u> <u>23,7 ± 4,61*</u> 21,6 ± 4,72*

Примітка: Верхній рядок у кожній клітці – висхідні дані, середній рядок – через 6 місяців лікування, нижній рядок – через 12 місяців лікування. * - достовірна різниця (p<0,05) з висхідними даними.

Стрес-коректоване скорочення середнього шару ЛШ (MWSSc), яке не залежить від рівня післянавантаження ЛШ, достовірно зросло протягом 6 місяців лікування, і цей ефект зберігався після 12-місячного терміну. Зміни відношення циркулярного кінцево-систоличного стресу ЛШ до його кінцево-систоличного індексу (cESS/ESVI), яке є інформативним показником систоличної здатності ЛШ, чітко співпадали з напрямком змін показника MWSSc. Ці дані дозволяють зробити висновок, що тривале застосування препаратів, які впливають на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ІАПФ, спіронолактон, сартан), у комплексі з антагоністами кальцію і діуретиками на фоні базисної терапії ХОХЛ інгаляційними ГКС і комбінованими бронходилататорами не лише сприяє гемодинамічному розвантаженню серця, але й призводить до збільшення скоротливої здатності ЛШ у даної категорії хворих.

Динамічний аналіз показників діастолічної здатності ЛШ свідчить, що під впливом комплексної медикаментозної терапії відбуваються зміни відношення раннього наповнення до пізнього (E/A) і тривалості часу сповільнення раннього діастолічного потоку (DT). У групі № 1 відношення E/A мало тенденцію до збільшення, а DT – до скорочення, що свідчить про покращення релаксації ЛШ. У групі № 2, до якої ввійшла значна частина хворих із псевдонормальним і рестриктивним типами діастолічної дисфункції ЛШ, під впливом комплексного лікування протягом 12 місяців відбувалося достовірне зменшення відношення E/A і подовження DT, що пояснюється зменшенням переднаван-

таження ЛШ. У хворих групи № 3 не виявлено достовірних змін тривалості DT, хоча спостерігалось збільшення відношення E/A. На нашу думку, це можна пояснити порушенням розтягненості камери ЛШ на фоні нормального або збільшеного тиску наповнення ЛШ.

Аналіз глобального показника функції ЛШ (TEIv) показав, що він значно зменшувався протягом 6-12 місяців лікування, що говорить про покращення як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ.

Наше дослідження підтвердило думку про необхідність окремого визначення систолічної функції ПШ у тракті припливу і відтоку, враховуючи складність його геометрії. Показник, що відображає систолічну рухливість тракту припливу ПШ по довгій осі (TAPSE), при лікуванні протягом 6 і 12 місяців достовірно зростав. Дослідження показало, що подібну позитивну динаміку має показник скоротливості тракту відтоку ПШ (RVOTfs) при лікуванні протягом 6-12 місяців. Це дозволяє стверджувати, що розроблена комплексна терапія сприяє покращенню систолічної функції ПШ.

Аналіз динаміки показника діастолічної функції ПШ E/A не виявив суттєвих змін. Але показник DT достовірно зменшувався у групах № 1 і № 2. На відміну від них, у групі № 3 виявлено достовірне збільшення DT. Тобто гемодинамічне розвантаження ПШ супроводжується зниженням його переднавантаження, що сприяє подовженню часу сповільнення раннього наповнення ПШ. Подібно ЛШ змінювався глобальний показник функціональної здатності ПШ (TEIrv). У всіх

групах він достовірно зменшувався, що ми розцінюємо як свідчення покращення функції ПШ.

Швидкісні показники легеневої вентиляції при тривалому лікуванні достовірно не змінилися, що відповідає критеріям малозворотної бронхіальної обструкції при ХОХЛ. Стосовно рівня насичення капілярної крові киснем (SaO₂) слід підкреслити, що він при лікуванні протягом 12 місяців достовірно покращувався. Середній тиск у легеневій артерії (MPAP) достовірно зменшувався у групах № 2 і № 3, а в групі № 1 суттєво не змінювався (вихідні показники були менш високими), що вказує на сприятливий ефект розробленої терапії на легеневу гемодинаміку.

ПІДСУМОК

Розроблений комплексний підхід до медикаментозного лікування ХСН, асоційованої з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ, до складу якого входить ІАПФ або сартан, спіронолактон, β₁-селективний адреноблокатор, антагоніст кальцію (амлодипін), інгаляційний ГКС і комбінований бронходилататор та аспірин, є досить ефективним, добре переноситься, має широкий профіль позитивної дії на серце, покращуючи функціональний стан шлуночків і гемодинаміку в малому і великому колі кровообігу, а також сприяє відносному зменшенню смертності в межах 19,0 – 34,2%.

Перспективи подальших досліджень. Проведене нами дослідження створює основу для проведення відповідного мультицентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаврисюк В.К. Фармакотерапия больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем // Матеріали VII Нац. конгресу кардіологів України. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 322.
2. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Алдакимов Д.Г. Механизмы патогенеза и методы терапии застойной недостаточности кровообращения у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – № 4. – С. 17 – 21.
3. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ // Лечащий врач. – 2000. – № 7. – С. 1 – 4.
4. Задионченко В.С., Погонченкова И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении хронического легочного сердца // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 23 – 27.
5. Коваленко В.М. Серцева недостатність: сучасні напрямки вивчення патогенезу та розробка стратегії лікування // Матеріали об'єднаного пленуму правлінь Укр. наук. товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнар. участю “Серцева не-
- достатність – сучасний стан проблеми” / За ред. В.М.Коваленка, Л.Г.Воронкова, Г.В.Дзяка та ін. – К., 2002. – С. 15 – 17.
6. Комбинированное лечение селективными β₁-адреноблокаторами и β₂-адреностимуляторами больных с инфарктом миокарда, ассоциированного с обструктивными заболеваниями легких / Аксельруд М.М., Устинов А.Г., Татарский А.Р. и др. // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 1. – С. 78 – 83.
7. Мартынюк К.И. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 2. – С. 254.
8. Ольбинская Л.И., Белов А.А. 24-часовой профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких в комбинации с артериальной гипертензией, леченной эналаприлом // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 74, № 3. – С. 59 – 62.
9. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловс-

кий А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 5. – С. 59 – 64.

10. Хмелева А.В., Кривенко В.И., Поливода С.Н. Антагонисты АТ-1 рецепторов в коррекции нарушений кардиопульмональной гемодинамики у больных с хроническим легочным сердцем // Некоронарогенні хвороби серця: сучасні підходи до класифікації, нові напрямки діагностики і лікування: Тези доп. об'єднаного пленуму кардіологів, ревматологів та кардіохірургів України з міжнар. участю. – К., 1999. – С. 164 – 165.

11. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца // Рус. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 83 – 86.

12. Эффективность и безопасность применения бета-блокатора ЗОК и логимакса у больных мягкой артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Чазова И.Е., Литвин А.Ю., Галицин П.В. и др. // Системные гипертензии. – 2005. – Т.7, № 1. – С.79-83.

13. Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D.B. Use of beta-blockers in patients with COPD // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38. – P. 142 – 145.

14. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. // Respir. Med. – 2003. – Vol. 97. – P. 1094 – 1101.

15. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, N 7. – P. 1950 – 1956.

16. Hunninghake D.B. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 44 – 49.

17. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema / Weitzenblum E., Arprill M., Oswald M. et al. // Chest. – 1994. – Vol. 105. – P. 1377 – 1382.

18. Rennard S.I. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 94 – 100.

19. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction / Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G. // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 230 – 241.



УДК 616.12-008.33-08:615.22

**Г.В. Дзяк,
Т.О. Кошка**

ВИКОРИСТАННЯ НОЛІПРЕЛУ У ХВОРИХ НА М'ЯКУ ТА ПОМІРНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована низькодозова терапія, ноліпрел
Key words: arterial hypertension, combined low-dose therapy, noliprel.

Резюме. Исследовалась антигипертензивная эффективность и переносимость фиксированной низкодозовой комбинации ингибитора АПФ периндоприла 2 мг и диуретика индапамида 0,625 мг – ноліпрела у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, средний возраст больных 52,9 года. Антигипертензивная эффективность оценивалась по результатам суточного мониторирования артериального давления через 8 недель терапии. Было выявлено: ноліпрел оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 92%, достижение целевого АД к концу терапии – 88%. На фоне терапии препаратом не было зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр, что позволяет использовать препарат у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями.

Summary. The antihypertensive effects and tolerance of a fixed low-dose combination of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindop-

ril, 2mg and diuretic indapamid, 0,625 mg (noliprel) were studied in patients with mild and moderate arterial hypertension. The patients' mean age was 52,9 years. The antihypertensive effects were evaluated from the results of daily blood pressure monitoring following 8 weeks of therapy. It was found that noliprel exerted a multidirectional corrective effect on findings of the daily blood pressure (BP): it provided a reliable optimal BP lowering during a day on a long-term basis; normalized a pressure load index in day- and night-time; diminished the baseline increased systolic and diastolic BP variabilities during a day. The efficiency of treatment was 92%, as evidenced by clinical BP and diurnal BP profile; the achievement of target BP was 82% by the end of therapy. During therapy with this agent no negative effect on the lipid spectrum was noted. This allows to use the medicine in arterial hypertension patients with metabolic disorders.

Серцево-судинні захворювання протягом багатьох років займають провідне місце в структурі смертності практично в кожній країні світу, і саме цей факт визначає актуальність їх лікування. Лікарі різних спеціальностей щодня та повсюди зіштовхуються з проблемою артеріальної гіпертензії - найбільш розповсюдженою патологією в групі серцево-судинних захворювань. Особливе занепокоєння викликає зростання поширеності артеріальної гіпертензії у цивілізованих країнах [11].

Цілий ряд великомасштабних епідеміологічних та клінічних досліджень, що завершилися в останні роки, підтвердив необхідність досить "твердого" контролю АТ для помітного зниження частоти серцево-судинних ускладнень, у першу чергу інсульту та інфаркту міокарда у хворих АГ [4,7].

На жаль, дуже часто досягти такого зниження АТ за допомогою одного антигіпертензивного препарату буває неможливо. Відповідно до рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії, прийнятих Європейським товариством по гіпертонії і Європейським товариством кардіологів у 2003р., як препарати першої лінії варто використовувати або низьку дозу одного лікарського засобу, або комбінацію двох препаратів у низьких дозах. При цьому призначення фіксованих низькодозових комбінацій антигіпертензивних препаратів має більш високу ефективність у досягненні цільового рівня АТ, ніж при монотерапії з використанням високих доз одного препарату, призводить до компенсації контррегуляторних механізмів, зменшує кількість побічних ефектів та поліпшує перенесення лікування, має більш виражений позитивний вплив на ризик серцево-судинних ускладнень та дозволяє поліпшити прихильність хворого до лікування за рахунок зменшення кількості прийнятих таблеток [10,11].

У Європі і США в основному використовують комбінацію тiazидоподібного діуретика з інгі-

бітором АПФ. Саме в такій комбінації найбільш виражені синергізм і взаємна нейтралізація несприятливих механізмів дії кожного з препаратів [3,10,12,13]. Серед багатьох зареєстрованих фіксованих комбінацій особливе місце займає препарат ноліпрел, виробництва фармацевтичної компанії "Servier" (Франція). Принциповою відмінністю ноліпрелу від інших комбінованих препаратів є використання його компонентів у значно більш низьких, ніж застосованих у виді монотерапії, дозах.

Метою роботи є оцінка антигіпертензивної ефективності та переносності фіксованого низькодозового препарату ноліпрел, таблеток, що містять комбінацію периндоприлу 2 мг та індапаміду 0,625 мг, у раніше не лікованих пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією.

Задачами дослідження було вивчення:

- клінічної симптоматики та стану хворих з артеріальною гіпертензією I та II ступеня;
- показників добового моніторингу артеріального тиску;
- динаміки ЕХО-кардіографічних показників і ЕКГ;
- переносності та можливої побічної дії препарату ноліпрел.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Протягом 2 місяців на базі Обласного діагностичного центру м. Дніпропетровська було обстежено 30 раніше не лікованих пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією за класифікацією ВООЗ, серед яких 16 (53,3%) чоловіків, 14 (46,7%) жінок у віці від 25 до 75 років (середній вік склав 52,9 року). Хворі висували скарги на стійке підвищення АТ та погане самопочуття. Тривалість захворювання коливалась від 1 року до 7 років (у середньому 4,2 року). Індекс маси тіла (ІМТ) у середньому по групі склав 23,4 кг/м². Початково середній по групі клінічний систолічний АТ склав 159,6 ± 7,8 мм рт. ст., клінічний діастолічний АТ – 97,3 ± 4,3 мм рт. ст.

В іспит були включені хворі з есенціальною

гіпертензією I – II ступеня, у яких рівень САТ на момент включення мав становити >140 мм рт. ст., але <170 мм рт. ст. і /чи ДАТ>90 мм рт. ст. але <110 мм рт. ст.

У дослідження не включали хворих із підвищеною чутливістю до препаратів індапаміду чи периндоприлу, гіперкаліємією (> 5,5 ммоль/л) чи гіпокаліємією (<3,5 ммоль/л), стенозованим ураженням судин нирок, гострою серцевою недостатністю, вторинною артеріальною гіпертензією, декомпенованими захворюваннями печінки, гострою чи хронічною нирковою недостатністю, серцевою недостатністю більш II функціонального класу, інфарктом міокарда чи гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, рівнем САТ на момент включення ≥ 170 мм рт. ст. чи ДАТ ≥ 110 мм рт. ст.

До включення в дослідження та в його процесі пацієнт проходив обстеження, для якого були використані клінічні, інструментальні та лабораторні методи:

- оцінка суб'єктивних скарг пацієнта;
- добуве моніторування АТ та ЕКГ (тричі протягом 2 місяців лікування);
- ЕКГ;
- ЕХОКГ (показники: КДР, КСР, КДО, КСО, ТМШП, ТЗС, УО, ФВ, індекс КДО);
- загальний аналіз крові (еритроцити, гемо-

глобін, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ);

- загальний аналіз сечі (рН, наявність білка, цукру, лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів);
- біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, загальний білок, калій, натрій, холестерин, глюкоза).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження завершили 30 хворих, серед яких 9 (30%) хворих мали артеріальну гіпертензію I ступеня з АТ_{сер} - 152/96 мм рт. ст., та 21 (70%) хворий лікувався з приводу артеріальної гіпертензії II ступеня та мав АТ_{сер} - 174/106 мм рт. ст.

На фоні терапії протягом 2 місяців спостерігали достовірне поліпшення клінічного стану та самопочуття хворих (про що свідчили відсутність скарг під час візитів) на фоні зниження клінічного АТ:

САТ_{кл} $138,5 \pm 2,3$ (Δ САТ_{кл} = -21,1 мм рт.ст.; $p < 0,001$),

ДАТ_{кл} $85,3 \pm 1,7$ (Δ ДАТ_{кл} = -12 мм рт.ст.; $p < 0,001$).

На підставі дослідження динаміки показників добового профілю АТ при монітуванні встановлене стабільне рівномірне зниження САТ і ДАТ у денні та нічні години, а також у цілому за добу на тлі терапії ноліпрелом (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка показників добового моніторування АТ на тлі терапії ноліпрелом (M±m)

Показники	Результати		
	до лікування	після лікування	Δ
САТ ₂₄ , мм рт. ст.	142,0±6,78	128,0±5,36	-14,0
ДАТ ₂₄ , мм рт. ст.	91,92±4,85	84,79±5,63	-7,13
ВАР САТ, %	39,36±19,45	18,61±11,65*	-21,76
ВАР ДАТ, %	31,93±20,31	20,17±21,1*	-11,76
САТ _д , мм рт. ст.	144,0±6,78	132,0±3,42	-12,0
ДАТ _д , мм рт. ст.	93,76±6,92	86,96±6,43	-7,8
ВАР САТ _д , %	39,8±23,65	14,04±10,08	-25,77
ВАР ДАТ _д , %	36,34±23,60	19,75±19,8	-16,59
САТ _н , мм рт. ст.	29,8±8,72	17,05±6,79	-12,75
ДАТ _н , мм рт. ст.	76,68±5,43	72,64±7,05	-4,04
ВАР САТ _н , %	55,68±24,05	36,38±24,76	-19,3
ВАР ДАТ _н , %	32,74±22,14	19,56±17,54	-13,18

Зниження середньодобового значення САТ склало Δ САТ₂₄ = -14,0 мм рт. ст.; $p < 0,001$ та середньодобове зниження ДАТ склало Δ ДАТ₂₄ = - 7,13 мм рт. ст.; $p < 0,001$.

Відзначалося достовірне зниження денного САТ (Δ САТ_д = - 12 мм рт. ст.; $p < 0,001$) та ніч-

ного (Δ САТ_н = - 12,75 мм рт. ст.; $p < 0,001$), а також денного ДАТ (Δ ДАТ_д = - 7,8 мм рт. ст. $p < 0,001$) та нічного (Δ ДАТ_н = - 4,04 мм рт. ст., $p < 0,001$).

Через місяць терапії ноліпрелом цільовий АТ, а саме 140/90 мм рт. ст. та нижче, був досягнутий

у 16 (53,3%) хворих, з яких 9 хворих були з артеріальною гіпертензією I ступеня та 7 хворих з артеріальною гіпертензією II ступеня. Добрий антигіпертензивний ефект, а саме зниження САТ на 15 мм рт. ст. і/чи ДАТ на 10 мм рт. ст., відзначений у 11 хворих артеріальною гіпертензією II ступеня (36,6% випадків). У 3 хворих з артеріальною гіпертензією II ступеня (10% хворих) рівень АТ істотно не змінився, що викликало потребу призначити ноліпрел-ФОРТЕ.

Через 2 місяці лікування ноліпрелом цільовий тиск був досягнутий у 9 хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня та 16 хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня (83% хворих). Статистично значущої зміни частоти серцевих скорочень не виявлено.

На фоні терапії ноліпрелом відбулася достовірна нормалізація індексу часу, САТ і ДАТ за добу до кінця терапії зменшилися на 58,63% ($p < 0,001$) і 41,55% ($p < 0,02$). Початково порушена варіабельність САТ та ДАТ за добу вияв-

лена у 50% пацієнтів. У ході спостереження відзначене зменшення варіабельності САТ і ДАТ за добу з їхньою нормалізацією відповідно у 86% та 83% пацієнтів, що мали початково підвищену варіабельність. У хворих із нормальним значенням варіабельності змін не відбулося.

Під час 2-місячного лікування ноліпрелом вплив на ремоделювання серця за даними показників ЕХОКГ не відзначався. Дані багатьох досліджень [1,5,13] свідчать, що ноліпрел має позитивний вплив на морфофункціональні параметри серця у хворих із АГ, однак це не було зафіксовано у нашому дослідженні, можливо, через нетривалий строк дослідження.

Під час призначення ноліпрелу змін клініко-біохімічних показників крові (загального холестерину, креатиніну, сечовини, печінкових трансаміназ, рівня K^+ та Na^+) не відбулось. Таким чином, при аналізі лабораторних показників була відзначена метаболічна нейтральність ноліпрелу у пацієнтів з АГ (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників крові у хворих з АГ у процесі лікування ноліпрелом (M±m)

Показники	На початку	Через 2 міс.	Δ
Загальний холестерин, ммоль/л	6,2±0,3	6±0,2	-0,2
Бета-ліпопротеїди, ммоль/л	48,3±0,4	45,7±0,5	-2,6
Креатинін, мкмоль/л	86,6±2,2	87,4±2,6	0,8
Сечовина, ммоль/л	4,3±0,1	4,2±0,2	-0,1
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,8±0,7	10,4±0,6	-0,4
Калій, ммоль/л	4,6±0,1	4,5±0,3	-0,1
Натрій, ммоль/л	141,6±0,7	140,4±0,1	-0,2
Хлор, ммоль/л	102,0±0,5	97,04±0,4	-4,96

У 3 (10%) випадках для досягнення цільового значення АТ нами призначався ноліпрел-форте (4мг/1,25 мг) по 1 таблетці на добу. Відзначено один випадок виникнення побічного ефекту у виді сухості у роті та емоційної лабільності, що змусило зменшити дозу препарату вдвічі на 2 доби, протягом яких відзначалось недостатнє зниження АТ протягом доби, що змусило повернутись до колишнього дозування. Надалі побічні ефекти не поновлювались.

При оцінці ефективності ноліпрелу, зіставивши скарги хворого та наявність побічних ефектів, динаміку АТ та ЧСС, зміну параметрів

ЕКГ, ЕХОКГ, тривалість антигіпертензивного ефекту за даними добового моніторингу по закінченню дослідження, була встановлена висока антигіпертензивна ефективність у 25 (83,3%) пацієнтів, з яких 9 (30%) пацієнтів були з артеріальною гіпертензією I ступеня та 16 (53,3%) пацієнтів – з артеріальною гіпертензією II ступеня, і середня антигіпертензивна ефективність у 5 (16,7%) пацієнтів, з яких 3 (10%) пацієнти з артеріальною гіпертензією I ступеня та 2 (6,7%) пацієнти з артеріальною гіпертензією II ступеня.

Таким чином, можемо констатувати, що терапія ноліпрелом протягом 2 місяців має анти-

гіпертензивну ефективність та викликає поліпшення клінічного стану та самопочуття хворих з артеріальною гіпертензією I та II ступеня. Під час лікування низькодозовою комбінацією периндоприлу 2 мг та індапаміду 0,625 мг небажані побічні реакції не спостерігались.

ВИСНОВКИ

1. Терапія препаратом ноліпрел, фіксована низькодозова комбінація периндоприлу 2 мг та індапаміду 0,625 мг протягом 2 місяців позитивно впливає на клінічний стан та самопочуття хворих.

2. Досліджувана терапія має багатоплановий коригувальний вплив на показники добового профілю АТ:

- забезпечує достовірне оптимальне зниження

АТ протягом доби у 83,3% хворих (9 хворих з артеріальною гіпертензією I ступеня та 16 хворих з артеріальною гіпертензією II ступеня);

- нормалізує індекс часу САТ і ДАТ за добу;

- вірогідно знижує початково підвищену варіабельність САТ і ДАТ протягом доби з нормалізацією відповідно у 86% та 83% хворих.

3. Під час лікування відзначалась добра переносність та був відзначений один випадок виникнення побічного ефекту.

4. На фоні терапії препаратом не зафіксовано негативного впливу на ліпідний, вуглеводний обмін, що свідчить про метаболічну нейтральність препарату та дозволяє використовувати ноліпрел у хворих з артеріальною гіпертензією у сполученні з метаболічними порушеннями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т.10, №2. – С.118-121.

2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Органопротективные возможности низкодозовой гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2004. – №9. – С.45-49.

3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии // Сердце. – 2005. – Т.2, №4. – С.3-7.

4. Бокарев И.Н. Артериальная гипертензия – болезнь или фактор риска? // Клинич. медицина. – 2004. – №9. – С.69-71.

5. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией / Лопатин Ю.М, Иваненко В.В., Семёнова Н.В. и др. // Кардиология. – 2004. – №5. – С.48-53.

6. Маколкин В. Лечение гипертонической болезни // Врач. – 2005. – №2. – С.12-15.

7. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLHAT // Сердце. – 2003. – Т.2, №1. – С.2-7.

8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Consilium Medicum. Приложение. – 2001. – №3. – С.3-5.

9. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии // Кардиология. – 2004. – №3. – С.66-69.

10. Остроумова О.Д., Головина О.В. Когда необходимо начинать лечение артериальной гипертензии с фиксированных комбинаций?: Новые тенденции // Consilium medicum. Приложение. – 2005 – №1. – С.3-6.

11. Оценка гипотензивной эффективности и переносимости нолипрела у больных сахарным диабетом типа 2 / А.Аметов, Т.Демидова, Л.Смагина, М.Виноградов // Врач. – 2004. – №12. – С.50-52.

12. Передерий В.Г., Безюк Н.Н. Фиксированная низкодозовая комбинированная терапия – новая и эффективная стратегия в лечении артериальной гипертензии // Серце і судини. – 2004. - №4. – С.4-8.

13. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Ред. В.Н.Коваленко. – К.: Либідь, 2002. – 502с.

14. Сиренко Ю.Н., Остроумова О.Д. Фиксированная низкодозовая комбинация антигипертензивных средств: клиническая реальность и перспективы // VII Нац. конгресс кардиологов Украины. – Днепропетровск, 2004. – С.1-3.

15. Combination drug therapy for hypertension / Ed. L.H.Opie, FH. Messerli. –Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – 176 p.

16. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J.Hypertension.– 2003. – Vol.21. – P.1011-1053.



**О.В. Курята,
К.Г. Карапетян,
А.О. Лисенко**

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ВПЛИВ НА ГЕМОДИНАМІКУ І БЕЗПЕЧНІСТЬ АНТАГОНІСТА КАЛЬЦІЮ НОВОГО ПОКОЛІННЯ ФЕЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної терапії №1 та профпатології
(зав. – д.мед.н., проф. О.В.Курята)*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лікування, антагоніст кальцію, фелодипін
Key words: arterial hypertension, treatment, calcium antagonist, felodipine

Резюме. Настоящим исследованием была оценена эффективность, безопасность и влияние на кардиогемодинамику антагониста кальция нового поколения фелодипина у больных гипертонической болезнью. Обследованы 35 пациентов с АГ в возрасте 42 – 77 лет (средний возраст $59,2 \pm 2,9$ года) – 12 мужчин и 23 женщины. Длительность установленного заболевания 7 – 20 лет. У всех больных была диагностирована АГ II стадии, у 10 (28,6 %) – тяжелой, у 17 (48,6 %) – умеренная и у 8 (22,8 %) – мягкая. Всем больным назначали АК пролонгированного действия фелодипин (фелодип «IVAX – CR a.s.», Чешская Республика). Длительность наблюдения составила 4 недели. В конце наблюдения эффективность монотерапии фелодипином (средняя доза $16,5 \pm 0,8$ мг/сут) отмечалась у 22 больных (62,9%), комбинированная терапия с гипотиазидом (средняя доза $20,6 \pm 0,6$ мг/сут) – у 32 пациентов (91,4%). Отмечен вазодилатирующий эффект препарата в виде достоверного уменьшения ОПСС на 23,3% ($p < 0,05$). У всех пациентов отмечалось уменьшение клинических проявлений АГ. Значимых побочных реакций не зарегистрировано. Фелодипин – препарат нового поколения пролонгированных АК дигидропиридинового ряда – представляет эффективное антигипертензивное средство с вазодилатирующим эффектом, обладающее хорошей переносимостью.

Summary. The aim of the study is to assess efficacy, safety and impact of felodipine, calcium antagonist (CA) of the new generation on cardiohemodynamics in arterial hypertension patients. 35 patients with AH aged 42 – 77 years (median age 59.2 ± 2.9), 12 males, 23 females were examined. The disease duration – 7 - 20 years. All the patients were diagnosed as AH, II stage. 10 patients (28.6 %) with severe form, 17 (48.6) – moderate and 8 (22.8 %) – mild form. All the patients were administered calcium antagonist felodipine with prolonged action. Observation period was 4 weeks. At the end of follow-up period efficacy of felodipine monotherapy (average dose 16.5 ± 8 mg/daily) was noted in 22 patients (62.9 %), combined therapy with hypotiazide (average dose 20.6 ± 6 mg/daily) – in 32 patients (91.4 %). A vasodilating effect of a drug as a reliable decrease of GPVR by 23.3 % ($p < 0.05$) was noted. All the patients had a reduction of clinical manifestations of AH. No significant side effects were registered. Felodipine is a representative of a new generation of CA of dihydropyridin row, agent with vasodilating effect, having good tolerance.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш поширене серцево-судинне захворювання в популяції [7]. Значне зменшення смертності від серцево-судинних захворювань, якого досягли розвинуті країни світу протягом двох - трьох останніх десятиріч, в більшому ступені – результат активного виявлення і адекватного лікування АГ [11]. До теперішнього часу можна вважати абсолютно доведеним, що адекватне лікування АГ здатне знизити ймовірність розвитку серцево-судинних

ускладнень і покращити прогноз життя хворих, про що переконливо свідчать результати дослідження HOT (Hypertension Optimal Treatment)[12]. Експертами ВООЗ визначені групи препаратів першої лінії лікування АГ: діуретики, β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністи ангіотензину II та антагоністи кальцію (АК) [13], що надає лікарю можливість вільного вибору в терапії АГ з урахуванням індивідуальних факторів ри-

зику серцево-судинних захворювань [6].

На теперішній час з 20 – 25 млн. пацієнтів у США, яким призначають антигіпертензивні засоби, близько 25 % вживають АК [14]. Дигідропіридинові АК, до яких відносять і фелодипін, селективно впливають на гладку мускулатуру судин, викликаючи розширення периферійних і коронарних судин, знижуючи периферійний опір судин, післянавантаження на серце, збільшуючи коронарний кровообіг, і підсилюють екскрецію натрію та води [14]. Побічні ефекти цієї групи зумовлені також яскравою вазодилатуючою дією та реалізуються переважно через активацію тону симпатичної нервової системи, що викликає виникнення тахікардії, серцебиття, почервоніння шкірних покривів, надмірне зниження артеріального тиску (АТ) та іноді парадоксальну проішемічну дію [4]. Згадані побічні ефекти переважно належать лікарським формам короткої дії (3 – 7 годин) і пояснюються особливостями їх фармакокінетики. Цей факт пов'язаний із швидким зростанням концентрації препарату в крові з наступним таким самим стрімким його зниженням, що може призвести до так званого синдрому негативних наслідків – особливий випадок синдрому відміни [8].

На користь безпечності і ефективності пролонгованих форм дигідропіридинових АК переконливо свідчать дослідження STONE (1996), HOT (1998), INSIGHT (2000) и ALLHAT (2003). Було доведено, що за здатністю запобігати серцево-судинним ускладненням АГ ніфедипін у гастроінтестинальній терапевтичній системі не поступався діуретикам, а ділтіазем – діуретикам і β-блокаторам, у той самий час АК викликали менше серйозних побічних ефектів [11,14]. Як з'ясувалося, при застосуванні гідрохлортиазиду і амлориду (INSIGHT), у порівнянні з ніфедипіном, частіше спостерігалися метаболічні побічні прояви: гіперглікемія, гіперурикемія, гіперліпідемія [10]. У групі хворих, які приймали діуретики, була більша небезпека виникнення нового цукрового діабету, порушення периферійного кровообігу, подагри [10,11].

Вірогідно, в категоріях пацієнтів похилого і старечого віку АК разом із діуретиками найбільш універсальними є антигіпертензивні засоби, тому що можуть бути безпечно застосовані при різноманітних супутніх захворюваннях: стенокардії, цукровому діабеті, бронхіальній обструкції, синдромі Рейно, подагрі, стенотичному ураженні артерій головного мозку і нижніх кінцівок [2,10,11].

Про безпечність і ефективність тривалого застосування АК у хворих на АГ незаперечно свід-

чать результати дослідження HOT (1998) [12]. Було досліджено 19000 хворих із 26 країн віком від 50 до 80 років, у яких вихідний рівень діастолічного АТ (ДАТ) перевищував 105 мм рт. ст. Починали лікування із застосування монотерапії фелодипіном, при недостатньому антигіпертензивному ефекті додавали ІАПФ або β-блокатори, як третій препарат застосовували тiazидові діуретики, визнані обов'язковим компонентом лікування тяжкої і рефрактерної АГ. Термін спостереження становив 3-4 роки. Результатом дослідження стало визначення оптимального ДАТ, що дорівнює 85 мм рт. ст., при якому ризик інфаркту та інсульту зменшився майже вдвічі. У 92 % пацієнтів вдалося знизити АТ нижче 140/90 мм рт. ст. на тлі застосування антигіпертензивних препаратів першого вибору та їх комбінацій.

Ще один важливий позитивний фармакологічний ефект пролонгованих дигідропіридинових форм АК - доведена антиатеросклеротична дія. Досліджений їх позитивний вплив на функцію ендотелію судин. У дослідженні INTACT було встановлено, що тривале застосування ніфедипіну ретард (протягом 6 років) у середній дозі 60 мг/добу призводить до зниження ймовірності утворення нових стенозів у коронарних артеріях на 30 % [15]. У дослідженнях INSIGHT доведено більш повільне збільшення кальцифікації коронарних артерій (загальний кальцієвий індекс збільшився на 40 %) у порівнянні з групою осіб, які проводили терапію діуретиками [12].

Таким чином, враховуючи особливості фармакокінетики – пролонгований ефект протягом доби, метаболічну нейтральність, можливість використання як ініціюючу терапію у хворих на АГ похилого віку, можливість безпечної комбінації з гіпотензивними препаратами інших груп, для даного дослідження був обраний представник нового покоління АК – фелодипін.

Мета дослідження: оцінити ефективність, безпечність і вплив на кардіогемодинаміку антагоніста кальцію нового покоління фелодипіну (Фелодипа «IVAX Pharmaceutical s.r.o.», Чеська Республіка) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 35 пацієнтів з АГ віком 42 – 77 років (середній вік 59,2±2,9 року) – 12 чоловіків і 23 жінки. Тривалість встановленого захворювання 7 – 20 років. Діагноз АГ верифікований після комплексного обстеження шляхом виключення симптоматичної АГ при рівні АТ, який перевищував 140/90 мм рт. ст. [13]. У всіх хворих була діагностована АГ II стадії, у 10 (28,6

%) – тяжка, у 17 (48,6 %) – помірні і у 8 (22,8 %) – м'яка [13]. У 14 пацієнтів (середній вік $67,6 \pm 1,7$ року) АГ поєднувалася з ішемічною хворобою серця (ІХС): стенокардія напруги І-ІІ функціонального класу (згідно з Канадською класифікацією), у 4 (середній вік $65 \pm 1,8$ року) поєднувалася з цукровим діабетом 2 типу. Критеріями виключення з дослідження були: серцева недостатність II ф. кл. і вище (NYHA), ниркова недостатність, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб.

Усім хворим призначали АК пролонгованої дії фелодипін (Фелодип «IVAX Pharmaceutical s.r.o.», Чеська Республіка), починаючи з $2,5 - 5$ мг один раз на добу, після відміни лікарських засобів протягом 5-6 діб. Дозу препарату титрували до досягнення цільового АТ нижче $140/90$ мм рт. ст. [13], або максимально рекомендованої дози (20 мг один раз на добу). З 2 тижня спостереження при необхідності до лікування додавали діуретик (гіпотіазид $12,5-25$ мг/добу). У всіх хворих із стенокардією напруги об'єм і дози медикаментозного лікування не змінювали протягом всього періоду спостереження: аспірин у дозі 100 мг/добу і β -блокатори (метопролол) отримували 9 пацієнтів, статини (аторвастатин) в добовій дозі 10 - 20 мг – 7 хворих. Термін спостереження склав 4 тижні.

До призначення фелодипу та через 4 тижні проводили загальноклінічне обстеження хворих, оцінювали показники біохімічних параметрів: креатиніну, сечовини, білірубину, АсТ, АлТ, за стандартною методикою. Ехокардіографічне дослідження серця проводили на апараті «Sonos 1000» («HP», USA). При цьому визначали за загальноприйнятою методикою наступні параметри [1,10]: кінцевий-систоличний (КСР) і кінцевий-діастолічний (КДР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), КДР правого шлуночка (ПШ), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), розмір лівого передсердя (ЛП), ударний об'єм серця (УО), фракцію викиду і загальний периферійний опір судин (ЗПОС). Отримані результати обчислювали з використанням методу варіаційної статистики, достовірність розбіжностей показників оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У кінці спостереження ефективність монотерапії фелодипіном (середня доза $16,5 \pm 0,8$ мг/добу) відмічалась у 22 (62,9 %) хворих, комбінована терапія з гіпотіазидом (середня доза $20,6 \pm 0,6$ мг/добу) – 32 (91,4 %) пацієнти. Цільо-

вого рівня систолічного АТ (САТ) на фоні монотерапії досягнуто у 20 (57,1 %) хворих, ДАТ – у 24 (68,6 %) хворих. У групі хворих із м'якою АГ монотерапія фелодипіном (середня доза $6,7 \pm 0,3$ мг/добу) в кінці 2-го тижня спостереження була ефективною у 7 (87,5 %) пацієнтів, у групі з помірною АГ (середня доза $12,4 \pm 0,7$ мг/добу) дозволила досягти цільового рівня у 10 (58,8 %) хворих, а в групі з тяжкою АГ (середня доза $18,4 \pm 1,2$ мг/добу) була ефективною у 1 (10 %) пацієнта. У кінці спостереження в групах хворих з АГ помірною і тяжкою терапія фелодипіном у поєднанні з гіпотіазидом була ефективною у 6 (85,7 %) пацієнтів і 5 (55,5 %) хворих відповідно.

Через 4 тижні спостереження в порівнянні з вихідними показниками АТ було зареєстровано зниження АТ на $27,8 \pm 1,4$ мм рт. ст. у групі з м'якою АГ ($p < 0,01$), на $32,8 \pm 1,6$ мм рт. ст. – у групі з помірною АГ ($p < 0,01$) і на $44,1 \pm 2,2$ мм рт. ст. – у групі з тяжкою АГ ($p < 0,01$), а ДАТ на $15,1 \pm 0,8$ мм рт. ст., $20,4 \pm 0,9$ мм рт. ст., $21,6 \pm 1,1$ мм рт. ст. – у групах хворих із м'якою, помірною і тяжкою АГ відповідно ($p < 0,01$) (табл.1). Величина абсолютного зниження АТ у групах обстежених пацієнтів для САТ (САТ1) склала $34,5 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а ДАТ1 – $19,2 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), при цьому САТ1 за перший тиждень спостереження склав $10,6 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а за другий – $24,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). У свою чергу величина відносного зниження АТ за весь період спостереження для САТ (Δ САТ) склала 20,1 % ($p < 0,05$), а Δ ДАТ – 18,2 % ($p < 0,05$), при цьому за перший тиждень Δ САТ був 12,1 % ($p < 0,05$), а Δ ДАТ – 10,2 % ($p < 0,05$), а за другий тиждень Δ САТ склав 14,1 % ($p < 0,05$), Δ ДАТ – 15,1 % ($p < 0,05$).

Таким чином, терапія фелодипіном зумовлювала достовірне зниження АТ у хворих на АГ, монотерапія була ефективною переважно у групах хворих із м'якою та помірною АГ. Отримані нами результати узгоджуються з даними дослідження НОТ (1998) [12], на фоні монотерапії фелодипіном або в поєднанні з одним, двома гіпотензивними препаратами інших груп першої лінії (β -блокатори, ІАПФ, діуретики) було досягнуто зниження АТ на 22,3 мм рт. ст. і 28,0 мм рт. ст. для ДАТ і САТ відповідно.

За даними ехокардіографії, за час спостереження достовірних змін показників структурно-функціонального стану серця не виявлено (табл.2). Відмічений вазодилатуючий ефект препарату у вигляді достовірного зменшення ЗПОС на 23,3 % ($p < 0,05$).

Зміни показників артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом терапії фелодипіном (M±m)

Показники	Строки обстеження			
	до лікування	через 1 тиждень	через 2 тижні	через 4 тижні
САТ/ДАТ мм рт. ст., (n=35)	173,9 ± 6,9 / 105,4 ± 5,3	145,7 ± 4,3 /* 89,1 ± 3,9*	142,2 ± 4,2 /* 87,6 ± 3,7*	139,1 ± 3,8/* 86,3 ± 3,2*
М'яка АГ (n = 8), САТ/ДАТ мм рт. ст.	156,2 ± 4,2 / 96,3 ± 3,3	136,3 ± 2,5 /* 78,3 ± 3,4*	132,0 ± 1,8 /* 76,5 ± 3,2*	128,4 ± 2,1 /* 75,9 ± 4,0*
Помірна АГ (n=1 7), САТ/ДАТ мм рт. ст.	174,4 ± 3,6 / 106,1 ± 3,1	146,4 ± 3,4/* 92,3 ± 2,6*	143,3 ± 3,1 /* 91,9 ± 2,4*	141,6 ± 3,8 /* 90,7 ± 2,1*
Тяжка АГ (n = 10), АД САТ/ДАТ мм рт. ст.	191,3 ± 5,6 / 114,0 ± 2,4	154,3 ± 2,2 /* 96,6 ± 4,3*	151,2 ± 2,1 /* 94,3 ± 2,2*	147,2 ± 3,4 /* 92,4 ± 2,8*
ЧСС скорочень за хв., (n=35)	80,97±4,0	79,8±3,9	77,4±3,8	74,5±3,7

Примітка. * - розбіжності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування (p<0,01)

У зв'язку з визнанням нових гемодинамічних маркерів несприятливого прогнозу в плані розвитку ускладнень зі сторони серцево-судинної системи у хворих на АГ становить інтерес вплив фелодипіну на рівень ЧСС і пульсового АТ (ПАТ) [7]. Перед призначенням препарату у 14 пацієнтів спостерігалася тахікардія, у 1 хворого брадикардія, а у 20 констатована нормальна частота серцевих скорочень. Абсолютне зниження ЧСС за весь період спостереження склало 6,50±0,33 скорочень за хв. (p>0,05), за перший тиждень – 1,2±0,06 скорочень за хв. (p>0,05), за другий тиждень – 3,75±0,19 скорочень за хв. (p>0,05). Відносне зниження ЧСС за весь період спостереження склало 8 % (p>0,05), за перший тиждень – 1,5 % (p>0,05), за другий – 4,4 % (p>0,05). У кінці спостереження показники ЧСС у пацієнтів із вихідним підвищенням знизилися до рівня нормальних цифр, у хворих із вихідним нормальним показником залишались у межах норми, у пацієнтів із брадикардією підвищилися до верхньої межі норми. Абсолютне зниження ПАТ за весь термін спостереження склало 15,7±0,8 мм рт. ст. (p<0,05), за перший тиждень – 11,9±0,6 мм рт. ст. (p<0,05) і за другий – на 13,9±0,7 мм рт. ст. (p<0,05). Показник відносного зниження ПАТ у кінці спостереження – 22,9 % (p<0,05), за перший тиждень – 17,4 % (p<0,05) і за другий – на 20,3 % (p<0,05). Отримані достовірно значущі результати рівня зниження ПАТ на фоні застосування фелодипіну дозволяють зробити припущення про очікуваний позитивний вплив на профілактику розвитку інсультів і інфарктів у хворих на АГ.

Таблиця 2

Зміни показників кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом терапії фелодипіном (M±m)

Показники	Строки обстеження	
	до лікування (n=35)	після лікування (n=35)
КДР ЛШ, см	5,44±0,27	5,40±0,22
КСР ЛШ, см	3,62±0,20	3,60±0,18
КДР ЛШ, см	2,17±0,15	1,91±0,09
ТМШП, см	1,23±0,04	1,21±0,06
ТСЛШ, см	1,19±0,02	1,15±0,03
ФВ, %	61,34±1,69	65,12±2,80
ЛП, см	3,58±0,12	3,52±0,17
УО, мл	91,76±7,98	97,64±6,76
ЗПОС, кПА·с ⁻¹ ·л ⁻¹	150,30±6,20	115,44±4,87*

Примітка: * - розбіжності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування (p<0,05)

Лікування фелодипіном характеризувалося хорошою переносністю. У всіх пацієнтів відмічалася зменшення клінічних проявів АГ: головний біль, запаморочення, загальна слабкість. Значущих побічних реакцій, які були б причиною відміни препарату, не зареєстровано: у 3 хворих відмічалася почервоніння обличчя, у 2 – головний біль. Через 4 тижні також не виявлено негативної динаміки показників, відображаючих функціональний стан печінки і нирок: рівень білірубину, АсТ, АлТ, залишкового азоту и сечовини (табл.3), що свідчить про безпечність пре-

парату. Не зафіксовано виникнення симптоматичної гіпотензії. У клінічному досвіді застосування АК, за даними літератури, переносність пролонгованих форм дигідропіридинових АК була розцінена як добра, що сприяло сприятливому комплайенсу [2,5].

Таблиця 3

Зміни показників функціонального стану печінки і нирок у хворих з артеріальною гіпертензією під впливом лікування фелодипіном (M±m)

Показники	Строки обстеження	
	до лікування (n=35)	після лікування (n=35)
Білірубін, ммоль/л	18,02±1,32	17,90±0,84
АсТ, ммоль/л	0,44±0,01	0,42±0,01
АлТ, ммоль/л	0,56±0,02	0,47±0,01
Сечовина, ммоль/л	6,89±0,30	6,12±0,25
Залишковий азот, ммоль/л	18,18±0,97	17,76±1,17
Креатинін крові, ммоль/л	0,087±0,003	0,082±0,002

Таким чином, фелодипін (Фелодип) – представник нового покоління пролонгованих АК дигідропіридинового ряду – є ефективним антигіпертензивним засобом із вазодилатуючим ефектом, який має хорошу переносність.

ВИСНОВКИ

1. Ефективність монотерапії фелодипіном у середній дозі (16,5±0,8 мг/добу) виявлена в 62,9 % випадків. На фоні зниження артеріального тиску фелодипін сприяв зменшенню клінічних проявів артеріальної гіпертензії і покращував суб'єктивне самопочуття пацієнтів.

2. У хворих на фоні лікування фелодипіном за період спостереження не зафіксовано схильності до виникнення тахікардії, при цьому у пацієнтів із супутньою стенокардією напруги, цукровим діабетом і у хворих похилого віку відмічена добра його переносність, що проявлялося відсутністю значущих зареєстрованих побічних ефектів і негативної динаміки біохімічних показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.О., Стадник Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія. – К.:Здоров'я, 1997. – 152 с.
2. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // Кардиология.- 2000.- №10.- С.52 - 55.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2001.- 408с.
4. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертонии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии и в комбинации с бета-блокаторами // Рос. кардиол. журн.-2002.-№3.-С.72-75.
5. Марцевич С.Ю. Место антагонистов кальция в современной кардиологии // Лечащий врач.- 2001.- №7.-С.43-47.
6. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.- К., 1999.- 51 с.
7. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертония: Практическое руководство/Под ред. В.Н. Коваленко.- К.: Морион, 2001.- 528 с.
8. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations/ Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. // Circulation.- 1999.- Vol. 21.-P.2829-2848.
9. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. // Lancet.- 1998.- Vol. 351.-P. 1755-1762.
- 10.Elliott H.L., Meredith P.A. Clinical pharmacokinetics of nifedipin. Implication for the care of the elderly // Drugs Aging.-1997.-Vol.11, N6.- P. 470 -479.
- 11.Gong L., Zhang W., Zhu Y. Shanghai trial of nifedipin in the elderly (STONE)// J. Hypertension.- 1996.-Vol. 14, N10.-P. 2829-2848.
- 12.Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension.- 1999.- Vol. 17.- P. 151-183.
- 13.Hansson L., Hedner T., Jern S. Hypertension Manual 1998.- Falkoping: Gummessons Tryckeri AB, 1998.- 126p.
- 14.Heath outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies; a meta-analysis of randomized clinical trials/ Pahor M., Psaty B.M., Alberman M.H. et al. // Lancet.- 2000.- Vol. 356.- P. 1949-1954.
- 15.Linchtlen P.R., Lippolt P., Rafflendeul W. INTACT Group Investigators. Reparatation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedepine: the 6-year follow-up study of INTACT (Interventional Nifedepine Trial on Antiatherosclerotic Therapy) // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1996.-Vol.28,Suppl. 3.- P. 10-21.
- 16.Ruilop L.M. Long-term protection in at-risk hypertensive patients – a role for nifedipin GITS? // Blood Press.- 2002.- Vol.11, N2.- P. 106-109.

УДК 616.24 – 002 – 08:615.23

К.Є. Богацька,
В.В. Дмитриченко

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СТУПЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ГАТИФЛОКСАЦИНОМ У ХВОРИХ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, проф. Т.О. Перцева)

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, ступенева терапія, респіраторні фторхінолони
Key words: community-acquired pneumonia, stepwise therapy, fluorquinolones

Резюме. Целью работы являлось изучение клинической эффективности и безопасности лечения больных внегоспитальной пневмонией (ВП) гатифлоксацином в виде ступенчатой терапии. Проведено клиническое исследование 21 пациента с ВП, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении. Динамическое наблюдение клинико-лабораторных показателей проводилось в начале лечения, на 3-4-е и 8-10-е сутки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гатифлоксацин в составе ступенчатой терапии имеет хороший клинический эффект при лечении НП на стационарном этапе. Наличие хронической сопутствующей патологии дыхательных путей не снижает эффективности ступенчатой терапии гатифлоксацином у больных НП и не требует увеличения сроков терапии. Неэффективность терапии была выявлена у 4,8 % и обусловлена тяжелой хронической патологией (хронический алкоголизм), которая могла повлиять на иммунорезистентность организма. Гатифлоксацин хорошо переносится как при внутривенном, так и при пероральном приеме.

Summary. The aim of our study was to evaluate clinical efficacy and safety of stepwise therapy with gatifloxacin in the patients with community-acquired pneumonia (CAP). The investigation of 21 CAP in-patients was carried out. We performed standart clinical investigation, chest X-ray, microbiological study of sputum before the treatment and on 3-4rd and 8-10th days. It was defined that stepwise therapy with gatifloxacin was effective in in-patients with CAP. Concomitant respiratory diseases do not decrease clinical efficacy of gatifloxacin and do not require prolongation of treatment. The treatment failure was found only in 4.8% of patients probably due to alcohol addiction, which leded to immunity injury. Gatifloxacin has good tolerance both in intravenous and per os administration.

Негоспітальна пневмонія (НП) характеризується високим рівнем захворюваності та смертності. Число хворих на НП зростає з кожним роком. В Україні в 1998-2001 рр. захворюваність дорослих на НП становила 4,3-4,7 на 1000 населення, у Росії в 1999 р. серед осіб 18 років та старше було зареєстровано 440049 випадків пневмонії (3,9 на 1000), однак ці показники не відображають рівень справжньої захворюваності. В США НП щорічно є причиною приблизно 10млн. звертань до лікаря та 500 тис. госпіталізацій [6].

Традиційний підхід до ведення хворих із тяжкими або прогностично несприятливими інфекціями нижніх дихальних шляхів передбачає парентеральний шлях введення антибактеріальних препаратів (АБП) протягом всього часу госпіталізації. При цьому ігнорується альтернативна можливість призначення АБП у пероральній формі, які мають широкий спектр антимікробної активності та високу біодоступність [3].

Особливий інтерес становить концепція ступеневої терапії (в англійській літературі: sequen-

tial therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, de-escalation therapy), яка пропонує двоетапне використання АБП: перехід із парентерального на парентеральний (частіше пероральний) шлях введення у найбільш короткі строки з урахуванням клінічного стану та без шкоди для досягнення ефективності лікування [4].

Важливим фактором ступеневої терапії є визначення терміну переведення пацієнта на пероральний шлях введення АБП, орієнтиром цьому може бути врахування стадії інфекції. Так, деякі автори (R. Quintaliani et al.) виділяють 3 стадії інфекційного процесу у пацієнтів, які лікуються у стаціонарі [1,3,4]:

I стадія триває 2-3 доби та характеризується нестабільною клінічною картиною, збудник та його чутливість до АБП невідомі, антибактеріальна терапія (АБТ) носить емпіричний характер, частіше за все призначають препарат широкого спектру дії.

На II стадії клінічна картина стабілізується та покращується, збудник та його чутливість визна-

чені, що дозволяє коригувати терапію.

На III стадії (приблизно 7-ма доба від початку лікування) настає одужання та АБТ може бути завершена. Оптимальним часом для переведення пацієнта на пероральну терапію є II стадія інфекційного процесу, при цьому слід приділяти увагу наступним критеріям:

1) клінічним (зниження температури тіла $<38^{\circ}\text{C}$ протягом 24 – 48 год.; тенденція до нормалізації клінічного аналізу крові та С-реактивного протеїну; покращення/стабілізація клінічної картини; можливість перорального прийому їжі та рідини; відсутність порушень всмоктування у шлунково-кишковому тракті; низька вірогідність взаємодії ліків);

2) мікробіологічним (виділення збудника та визначення його чутливості до АБП);

3) фармакологічним (достатня біодоступність АБП та широкий спектр активності). Як правило, перехід із внутрішньовенного на пероральний шлях введення АБП варіює від 48 до 72 годин [1,3,4].

При виборі лікарського засобу для перорального вживання перевагу надають тим АБП, які мають ідентичний або близький до парентеральних антибіотиків спектр антимікробної активності. Виділяють 4 варіанти ступеневої терапії:

1) парентерально та перорально призначають той самий антибіотик; оральна форма антибіотику має хорошу біодоступність;

2) парентерально та перорально призначають той самий антибіотик; оральний препарат має низьку біодоступність;

3) парентерально та перорально призначають різні антибіотики; оральний антибіотик має хорошу біодоступність;

4) парентерально та перорально призначають різні антибіотики; оральний препарат має низьку біодоступність.

Більшість лікарів прагнуть застосовувати пероральну форму того ж самого АБП, при цьому враховуючи режим дозування, біодоступність, сприятливий профіль препарату та мінімальний рівень взаємодії з іншими ліками [3,4]. Усім цим вимогам відповідає респіраторний фторхінолон IV покоління – гатифлоксацин.

Гатифлоксацин має широкий спектр активності по відношенню до всіх потенційних збудників НП, а також до *S. pneumoniae*, атипової мікрофлори та грамнегативних мікроорганізмів. Безпечність та ефективність гатифлоксацину у хворих НП були приведені у 3 контрольованих дослідженнях [1,4,5,7].

Метою нашого дослідження є вивчення клінічної ефективності та безпечності гатифлоксацину у ступеневій терапії у хворих на НП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження був включений 21 пацієнт віком понад 18 років, які знаходились на лікуванні в умовах терапевтичного відділення міської клінічної лікарні м. Дніпропетровська.

Діагноз НП встановлювали на підставі результатів клінічного об'єктивного дослідження, даних рентгенографії органів грудної клітки (в 2 проекціях) та лабораторних досліджень з урахуванням критеріїв та рекомендацій Наказу № 499 МОЗ України від 23.11.2003. Проводилось поглиблене вивчення скарг та анамнезу пацієнтів, регулярне загальноклінічне обстеження та оцінка лабораторних параметрів. Хворим, які виділяли мокротиння, проводили бактеріоскопію забарвлених за Грамом мазків мокротиння, мікробіологічне дослідження та визначення чутливості мікроорганізмів до АБП диско-дифузійним методом.

Гатифлоксацин призначали пацієнтам у вигляді ступеневої терапії: внутрішньовенно у дозі 400 мг на добу (в середньому 2-4 доби) та перорально у дозі 400 мг/добу. Заміна на таблетовану форму препарату здійснювалась за умови стабілізації стану хворого: нормалізації показників температури тіла та поліпшення клінічної картини захворювання.

Ефективність АБТ оцінювали через 48 годин від початку лікування. Клінічно ефективним препарат вважали, якщо за цей час зменшувалась інтенсивність інтоксикації та відмічалось зниження температури тіла хворого, були відсутніми ознаки дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки продовжували призначену АБТ. Безпечність терапії оцінювали за частотою виникнення побічних ефектів та зміною лабораторних показників.

Статистична обробка матеріалів проводилась із використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартними пакетами програм статистичного аналізу EXCEL – 2000, STATISTICA 5,0 [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було досліджено 21 хворого з встановленою НП, віком від 18 до 76 років (середній вік $46 \pm 3,5$ року), із них 15 (71,4 %) чоловіків. 5 пацієнтів поступили до стаціонару в перші три доби, 15 в більш пізні строки від початку захворювання (на 4 – 7 добу), жоден із них попередньо не приймав АБТ, але жарознижувальні препарати вживали 13 (61,9 %) пацієнтів.

Найбільш характерними клінічними проявами на момент госпіталізації були: лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C}$

у 12 (57,1 %) хворих, продуктивний кашель у 9 (42,9 %) та малопродуктивний у 12 (57,1 %), однак „сильний” характер кашлю визначався у 14 (66,7 %) хворих. Біль у грудній клітці спостерігався в 11 (52,4 %) хворих, з них у 7 (63,6 %) виражений та помірний у 4 (36,4 %); задишка була наявна у 14 (66,7 %) пацієнтів, виражена – у 8 (57,1 %) та помірна – у 6 (42,9 %). Інтоксикаційний синдром у хворих мав наступні прояви: слабкість – 17 (89,5 %), пітливість – 13 (61,9 %) та головний біль – 11 (52,4 %) пацієнтів.

У 15 (71,4 %) пацієнтів виявлена супутня патологія. Із пульмонологічних захворювань мали місце: хронічний бронхіт – 4 (26,7 %), бронхоектатична хвороба – 1 (6,67 %), ХОЗЛ – 2 (13,33 %), бронхіальна астма – 1 (6,67 %). Серед кардіальної патології: ішемічна хвороба серця у 2 (13,33 %) та гіпертонічна хвороба у 3 (20,0 %). В 1 (6,67 %) хворого було виявлено захворювання шлунково-кишкового тракту та в 1 (6,67 %) хворого була патологія нервової системи.

7 (33,3 %) хворих палили, 1 (4,8 %) пацієнт зловживав алкоголем, 2 (9,5 %) були ВІЛ – інфіковані та 2 (9,5 %) – ін'єкційні наркомани.

Діагноз пневмонії у всіх хворих підтверджувався даними рентгенологічного дослідження у 2 проекціях (пряма та бокова). Локалізація вогнищево-інфільтративних змін у легенях була наступною: нижня частка справа – 30,0 %; нижня частка зліва – 30,0 %; середня частка справа – 10,0 %; верхня частка справа – 17,5 %, верхня частка зліва – 12,5 %.

При дослідженні загальноклінічного аналізу крові лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9$) виявлений у 11 (52,4 %) хворих, при цьому у 15 (71,4 %) випадках реєструвався паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво. Прискорення ШОЕ ($20,4 \pm 9,5$ мм/год) перед початком лікування відмічалось у 16 (76,2 %) хворих на НП.

Вже на 3 добу терапії гатифлоксацином у більшості хворих була відмічена позитивна динаміка: нормалізація температури тіла, зменшення задишки та болю в грудній клітці, вираженості проявів інтоксикаційного синдрому. Дані динаміки клінічних та лабораторних показників наведені у таблиці.

На 3 добу відзначалась виражена позитивна динаміка при оцінці показників температурної реакції та характеру мокротиння. У більшості пацієнтів (80,9 %) відмічалась нормалізація температури тіла, зменшилися ознаки дихальної недостатності, тому хворі були переведені на прийом таблетованого гатифлоксацину. Задишка зберігалась у 19,0 % хворих, які визначали її як

„незначну” за шкалою “MRC” (Medical Research Council) [8].

У 75,5 % хворих зберігався кашель, проте вони відмічали зміну характеру кашлю у бік зменшення його проявів. На початку лікування скарги на кашель вираженого характеру мали 60,0 %, тоді як на 3 добу вживання препарату кашель такої вираженості був лише у 8,5 % хворих. Помірний біль у грудній клітці турбував 4 (19,0 %) пацієнтів. При об'єктивному дослідженні хворих із НП відмічались позитивні зміни аускультативної картини, про що свідчила наявність дрібнопухирцевих хрипів у 51,5 % випадків.

Динаміка змін клінічних та лабораторних показників

Показники	Термін дослідження		
	початок лікування	3 ± 1 доба	8 ± 2 доби
Температура тіла, °C	38,4 ± 0,41	37,0 ± 0,35	36,7 ± 0,22
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	97,3 ± 5,2	83,6 ± 2,2	76,1 ± 0,22
Частота дихання, за 1 хв	24,1 ± 1,5	20,1 ± 1,3	17,4 ± 0,6
Кількість лейкоцитів у крові, *10 ⁹ /л	11,2 ± 2,3	13,1 ± 1,3	8,4 ± 0,6
ШОЕ, мм/год	20,4 ± 9,5	22,2 ± 2,1	15,6 ± 2,2
Кашель, % випадків	100	75,5	37,5
Виділення мокротиння, % випадків	73,5	68,0	20,5
Задишка, % випадків	64,5	18,5	10,0
Біль у грудній клітці, % випадків	53,5	20,0	5,5

На 7 – 10 добу ознаки захворювання були наявні у невеликої кількості хворих. Скарги на помірний кашель мали 12,0 % пацієнтів, та 10,5 % вважали його слабким. Лише 3 (14,3 %) хворих скаржились на кашель вираженого характеру, помірну задишку та виділення слизистогнійного мокротиння, слід зауважити, що ці пацієнти мали супутню патологію з боку дихальної системи: хронічний бронхіт, ХОЗЛ та бронхоектатичну хворобу. У 91,5 % пацієнтів відбулась нормалізація кількості лейкоцитів у пери-

феричній крові. В 1 хворого досягти клінічного видужання не було можливим, що змусило відмінити гатифлоксацин та призначити АБП іншої групи.

Таким чином, після проведення ступеневої антибактеріальної терапії гатифлоксацином позитивний ефект був досягнутий у 20 пацієнтів.

Середній термін АБТ становив $7,6 \pm 2,73$ доби.

У 1 (4,8 %) хворого терапія визнана мало-ефективною, причиною цього, можливо, став супутній хронічний алкоголізм.

Переносність ступеневої терапії гатифлоксацином була доброю, у жодного пацієнта не виявлено побічних реакцій, які б зумовили необхідність відміни препарату.

ВИСНОВКИ

1. Гатифлоксацин у складі ступеневої терапії має добрий клінічний ефект при лікуванні негоспітальної пневмонії нетяжкого перебігу на стаціонарному етапі.

2. Наявність хронічної супутньої патології дихальних шляхів не знижує ефективність ступеневої терапії гатифлоксацином у хворих НП та не потребує збільшення строків терапії.

3. Неefективність терапії була визнана у 4,8 % та зумовлена тяжкою хронічною патологією (хронічний алкоголізм), котра могла вплинути на імунорезистентність організму.

4. Препарат має добру переносність як при внутрішньовенному введенні, так і при пероральному прийомі. Під час проведення терапії не виявлено побічних реакцій, які б потребували відміни препарату.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубровский А.С., Лаптева И.М. Ступенчатая антибактериальная терапия пневмоний // Рецепт. – 2003. - №5. – С. 75 – 77.

2. Лапач С.Н., Чубенко А.В, Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.

3. Респираторные фторхинолоны при лечении внебольничных пневмоний / Новиков В.Е., Макарова О.В., Бурова А.А., Маликов В.Е.// Пульмонология. – 2002. – №2. – С. 103 – 106.

4. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый поход к применению антибактериальных препаратов // Клинич. фармакология и терапия.- 1997. - Т.6, №4. - С.15 – 24.

5. Фещенко Ю.И., Дзюблик А.Я., Капитан Г.Б. Пневмонии у взрослых: антибактериальная терапия // Doctor. – 2004. - №2. – С.17 – 21.

6. Фещенко Ю.И., Дзюблик О.Я., Мухін О.О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній // Мистецтво лікування. – 2003. - №4. – С. 22 – 30.

7. Фещенко Ю.И., Дзюблик О.Я., Мухін О.О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній // Мистецтво лікування. – 2003. - №5. – С. 12 – 23.

8. MacNee W., ZuWallack R. L., Keenan J. Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Professional Communications.- 2005.-304p.



УДК 616.61-008.6-036.1:616.1-072.7:616.13-004.6:577.115:543.384

*О.В. Курята,
Д.У. Хайкал*

ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ ТА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної терапії №1 та профпатології
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)*

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність, програмний гемодіаліз, дисліпідемія, СРП, атеросклероз

Key words: chronic renal failure, program hemodialysis, dyslipidemia, CRP, atherosclerosis

Резюме. Цель исследования – оценить липидный профиль у больных с ТХПН, находящихся на ГД, и взаимосвязь с факторами риска ССЗ и проведением процедуры гемодиализа. Обследовано 72 больных (43 мужчины – 59,72%, 29 женщин – 40,28%) в возрасте от 20 до 62 лет (средний – $44,2 \pm 3,6$ года) с ТХПН, находящихся на ХГД. Срок пребывания на диализе 3месяца – 11 лет (средний – $4 \pm 1,5$ года). У всех больных до начала сеанса ГД исследовали липидный профиль, С-реактивный протеин (СРП) и уровень альбумина в сыворотке крови. Группу сравнения соста-

вили 18 человек с ТХПН, находящихся на ГД, сопоставимые по возрасту и длительности пребывания на ГД без нарушения липидного обмена в крови. Повышенный уровень триглицеридов, ЛПНП ХС и общего ХС отмечался у 42(58,33%), 33(45,83%) и 21(29,16%) больного соответственно, а пониженный уровень ЛПВП ХС отмечался у 49(68,05%) больных. Также зарегистрировано увеличение уровня ЛОНП-ХС у 45(62,5%) больных. У обследованных пациентов отмечался средний уровень общего ХС - $5,42 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,01$), ЛПНП ХС - $3,63 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$), ЛПВП ХС - $0,88 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,01$), ЛОНП ХС - $0,96 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$), а ТГ - $2,83 \pm 0,33$ ммоль/л ($p < 0,01$), что достоверно различалось с контрольной группой. Средний уровень СРП составил $13,91 \pm 1,43$ мг/л ($p < 0,01$). Средний уровень альбумина - $45,13 \pm 3,2$ г/л ($p < 0,01$). Таким образом, у наших пациентов были зарегистрированы гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП-ХС, ЛОНП-ХС, общего ХС и СРП. Отмечалось также снижение уровня ЛПВП-ХС. Поскольку уремическая дислипидемия является фактором риска развития атеросклероза, оправданы попытки коррекции нарушенного липидного спектра.

Summary. The aim of our study was to evaluate lipid profile and its relationship with cardiovascular risk factors and haemodialysis procedure in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing program haemodialysis (HD). 72 patients (43 males - 59,72%, 29 females - 40,28%; mean age $44,2 \pm 3,6$ years) with ESRD on program haemodialysis were enrolled. Mean duration of stay on HD - $4 \pm 1,5$ years. Before starting HD session the lipid profile, C-reactive protein and albumin were determined in the blood. 18 persons correlated by age and duration of stay on HD without evidence of lipid damage were in the control group. Increased TG, LDL-C and TC levels noted were in 42(58,33%), 33(45,83%), and 21(29,16%) patients respectively, while decreased HDL-C level in 49(68,05%) of them. 45(62,5%) patients had a high VLDL-C level. Mean TC level - $5,42 \pm 0,23$ mmol/L ($p < 0,01$), LDL-C - $3,63 \pm 0,12$ mmol/L ($p < 0,01$), HDL-C - $0,88 \pm 0,02$ mmol/L ($p < 0,01$), VLDL-C - $0,96 \pm 0,08$ mmol/L ($p < 0,01$), a TG - $2,83 \pm 0,33$ mmol/L ($p < 0,01$), that was evidently differed from the control group. Mean CRP level - $13,91 \pm 1,43$ mg/L. Mean albumin level - $45,13 \pm 3,2$ g/L. Uremic dyslipidemia is one of the highest risk factors for the development and the progression of atherosclerosis. The stratification and prevention of dyslipidemia in ESRD patients on HD may be beneficial and may reduce the comorbidity and mortality.

В останні роки у світі життя понад 1 млн. хворих із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) подовжується завдяки замісній терапії, і 2/3 з них проводять хронічний гемодіаліз (ГД) [21]. Неухильне зростання популяції хворих, що отримують лікування гемодіалізом, пов'язане як зі збільшенням тривалості їх життя (нерідко перевищує 30-40 років), так і з переглядом багатьох критеріїв, регламентуючих відбір хворих [8,21]. Незважаючи на певні досягнення у лікуванні ТХНН за допомогою сучасних методів замісної терапії, поки що немає повного професійного задоволення її результатами [2]. За даними реєстру ниркових захворювань США, п'ятирічне виживання в загальній популяції хворих на ГД становить 29,4% [21]. У 47,2% випадків причиною смерті хворих є серцево-судинна патологія, летальність від якої на ГД у 35 разів вища порівняно з загальною популяцією

[8,21]. Серцева недостатність та ІХС є несприятливими предикторами у відношенні до виживання хворих на ГД [7,19]. При ангіографічних дослідженнях, проведених у хворих середньої вікової групи, яка знаходилась на ГД, більше ніж у 50% пацієнтів знайдена наявність стенозу однієї або двох коронарних артерій [6]. У літературі існують погляди про прискорення атерогенезу при уремії [3]. У зв'язку з цим на перший план була висунута проблема вивчення і корекції метаболических порушень, вираженість яких остаточно визначає прогноз захворювання в цілому [2]. Серед факторів, які сприяють прогресуванню перебігу ТХНН, важлива роль відводиться порушенням ліпідного обміну. При ретельному дослідженні дисліпопротеїдемію виявляють вже при зниженні швидкості клубочкової фільтрації до 30-40 мл/хв., при подальшому погіршенні функції нирок порушення ліпідного обміну про-

гресують, і їх можливо знайти у 100% пацієнтів, причому гемодіалізна терапія не ліквідує порушень ліпідного метаболізму [2]. Гіперхолестеринемія виявляється у 74% хворих на ГД, гіпертригліцеридемія – у 51% [16]. Гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія властиві хворим на ГД у поєднанні з низьким рівнем холестерину ліпідів високої щільності (ЛВЩ-ХС), що позитивно корелює з тривалістю лікування [5]. У більшій частині випадків в основі летальних серцево-судинних захворювань лежить атеросклероз, швидкість розвитку якого у хворих, що отримують лікування ГД, значно вища, ніж у інших контингентів хворих [3]. Добре відомо, що в загальній популяції населення ІХС зустрічається у 5-12% осіб, у той час як у осіб із нирковою недостатністю на початку лікування ГД частота вияву ІХС досягає 40% [11]. Поширення ІХС у пацієнтів із початковими ознаками ниркової недостатності (креатинін – 120-265 мкмоль/л) була приблизно в 2 рази вищою порівняно з тими, у яких функція нирок була збереженою [4]. Після початку лікування ГД більша частина випадків ІХС діагностується в перші 1-2 роки, що свідчить про те, що основні процеси атерогенезу формуються задовго до початку ГД і лише прогресують з моменту початку замісної ниркової терапії [4]. ГД може сприяти виникненню або прискореному розвитку атеросклерозу завдяки тому, що при ТХНН присутні практично усі основні фактори ризику розвитку атеросклерозу [17]: наявність довготривалої артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози, гіпопротеїнемії, анемії, гіперпаратиреозидизму, хронічного запального стресу, гіпергомоцистеїнемії, ендотеліальної дисфункції, порушення коагуляції, накопичення великої кількості вільних радикалів [10,13,22]. Усі перераховані фактори сприяють накопиченню в крові змінених ліпопротеїдів і комплексів ліпопротеїд-антитіло, які зумовлюють ураження і дисфункцію судин [9,13,18]. Хронічний запальний стрес у хворих на ГД характеризується зрушеннями в білковому складі крові [15]. За даними епідеміологічних досліджень, у загальній популяції населення гіперфібриногенемія, гіпоальбумінемія та збільшення концентрації С-реактивного білка (СРБ) асоціюються з формуванням ІХС de novo і прогресуванням атеросклеротичного процесу [14]. За деякими літературними даними, рівень СРБ є одним з основних маркерів для оцінки ризику серцево-судинних катастроф, зокрема у хворих із нормальним або незначно підвищеним рівнем ліпідів у крові, оскільки він відображає хро-

нічний запальний процес [20]. Більшість смертей у хворих, які отримують ГД, є несподіваними і раптовими [6], тому ліпідознижуюча терапія є перспективною в даній ситуації.

Мета дослідження – оцінити ліпідний профіль та рівень запалення у хворих із ТХНН, які знаходяться на ГД, та вплив на нього проведення процедури гемодіалізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 72 хворих (43 чоловіків – 59,72%, 29 жінок – 40,28%) у віці від 20 до 62 років (середній – $44,2 \pm 3,6$ року) з ТНН, які знаходились на ХГД у відділенні хронічного гемодіалізу Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова. Термін перебування на діалізі 3місяці – 11 років (середній – $4,0 \pm 1,5$ року). Основними захворюваннями, які привели хворих до ТХНН, були: хронічний гломерулонефрит – 41(57%), хронічний пієлонефрит – 11(15,2%), цукровий діабет – 8(11,2%), гіпертонічна хвороба з розвитком нефросклерозу – 6(8,3%) і аномалія розвитку нирок – 6(8,3%). Верифікація діагноза проводилася за допомогою загальноприйнятих методів обстеження хворих.

Серед обстежених хворих АГ реєструвалась у 62(86%) осіб. З них у 30(48,4%) пацієнтів м'яка, у 20(32,3%) – помірна АГ, а у 12(19,3%) – тяжка (за ВОЗ, 1999). У 75% пацієнтів, старших 40 років, були відмічені клінічні ознаки ІХС. 47(65%) хворих були курцями. Анемія відмічалась у 94,4% випадків при критерії $Hb < 115$ г/л (згідно з даними Європейської асоціації Діалізу і Трансплантації, 2001р). Хворі отримували традиційну консервативну терапію, яка включала заходи, спрямовані на нормалізацію АТ(β-блокатори, антагоністи кальцію, іАПФ), корекцію анемії (препарати заліза, еритропоєтин, В12 і фолієва кислота), водно-електролітних порушень. У всіх хворих до початку сеанса ГД обстежували ліпідний профіль, С-реактивний протеїн(СРП) та рівень альбуміну в сироватці крові. Вміст загального ХС та ТГ у сироватці крові визначали імуноферментативними методами за допомогою пристроїв фірми «HUMAN» (Німеччина). Рівень ХС ЛПНЩ і ХС ЛДНЩ розраховували згідно з формулами, запропонованими А.Н. Клімовим [1]. ХС ЛНВЩ – імуноферментативним методом при доданні до ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ з подальшим центрифугуванням преципітувального реактиву на основі фосфорно-вольфрамової кислоти «Cholesterol liquicolor Test kit – HUMAN»(Німеччина). Рівень СРП у сироватці крові визначали шляхом якісного і напівкількісного визначення в нерозведеній сироватці методом аглютинації латексних часток за

допомогою наборів HUMATEX фірми «HUMAN»(Німеччина). Концентрацію альбуміну в сироватці крові вивчали біохімічним методом за допомогою наборів фірми «HUMAN» (Німеччина). Групу порівняння склали 18 осіб (12 чоловіків – 66,66% і 6 жінок – 33,33%) з ТХНН, що знаходяться на ГД, які були зіставлені за віком та тривалістю перебування на ГД без порушення ліпідного обміну в крові.

Оцінювали ефективність процедури гемодіалізу шляхом визначення коефіцієнту Kt/V , де K – добовий кліренс сечовини у (мл/хв), t – час – тривалість процедури ГД (у хв), V – об’єм ультрафільтрації (в мл) [1]. Гемодіаліз проводили за стандартною методикою 8-12 годин на тиждень (по 4 години) на апаратурі фірми "GAMBRO" (Швеція). Хворі з групи дослідження знаходились на бікарбонатному програмному гемодіалізі і були повністю адаптовані до нього. Згідно зі стандартними методиками вивчали загальний аналіз крові, рівень тромбоцитів у крові, креатиніну, сечовини, білірубіну, АЛТ і АСТ у сироватці крові та електроліти (K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , P^- , Na^+). Усім хворим проводили ЕКГ, ехокардіографію і контролювали АТ. Матеріали ста-

тистично обробляли з визначенням вірогідної різниці на основі t- критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених хворих 6 (8,3%) мали вік до 30 років; 20 (27,77%)- від 30 до 44 років; 40 (55,55%)- від 45 до 59 років; 6 (8,3%)- понад 60 років. У 15 (20,83%) хворих була зареєстрована тривалість перебування на ГД до 1 року; у 27 (37,5%) хворих - від 1 до 3 років; у 30 (41,66%) хворих - більше 3 років. Рівень ультрафільтрації ($n = 72$) склав $3,3 \pm 0,2$ л., "суха вага" пацієнтів- $76,0 \pm 3,4$ кг. У 45 (62,5%) обстежених спостерігалась анурія, у 27 (37,5%) – залишковий діурез дорівнював $208,0 \pm 24,5$ мл./доб. Рівень Kt/V за період спостереження був $>1-1,2$.

Згідно з Рекомендаціями Національної Освітньої Програми з Холестерину (США, 2001), підвищений рівень тригліцеридів, ЛПНЩ ХС і загального ХС відмічався у 42(58,33%), 33 (45,83%) і 21(29,16%) хворих відповідно, а знижений рівень ЛПВЩ ХС був виявлений у 49(68,05%) хворих. Зареєстровано також підвищення рівня ЛДНЩ ХС у 45(62,5%) хворих ($p < 0,01$) (табл.1).

Таблиця 1

Частота виявлення порушень рівня ліпідів у сироватці крові згідно з Рекомендаціями Національної Освітньої Програми з Холестерину (США, 2001) у хворих на програмному ГД (n=72)

Показники	ммоль/л	Оцінка рівня ліпідів	n=кіль. хворих	% хворих	
Загальний холестерин	< 5,2	Бажаний	51	70,83	
	5,2-6,1	Граничний	15	20,83	
	> 6,2	Високий	6	8,33	
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності	< 2,6	Оптимальний	39	54,16	
	2,6 – 3,3	Близький до оптимального/вище	16	22,22	
			3,4 – 4,1	9	12,5
			4,2 – 4,8	4	5,55
			> 4,9	4	5,55
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності	< 1	Низький	49	68,05	
	1,6	Високий	1	1,38	
Тригліцериди	< 1,7	Нормальний	30	41,66	
	1,7 – 2,2	Граничний	14	19,44	
	2,3 – 5,6	Високий	21	29,16	
	> 5,7	Дуже високий	7	9,72	

У обстежених пацієнтів відмічався середній рівень загального ХС $5,42 \pm 0,23$ ммоль/л, ЛПНЩ- ХС - $3,63 \pm 0,12$ ммоль/л, ЛПВЩ- ХС - $0,88 \pm 0,02$ ммоль/л, ЛПНЩ- ХС - $0,96 \pm 0,08$

ммоль/л, а ТГ - $2,83 \pm 0,33$ ммоль/л ($p < 0,01$) (табл.2), що вірогідно відрізнялось від контрольної групи. Відповідно до класифікації

Таблиця 2

Частота виявлень дисліпідемії і СРП у залежності від віку та тривалості перебування на ГД

Показники	Гіперліпопротеїнемія Іа типу (n=кіль-ть хворих)	Гіперліпопротеїнемія Ів типу (n=кіль-ть хворих)	Гіперліпопротеїнемія ІV типу (n=кіль-ть хворих)	СРП (n=кіль-ть хворих)	
Вік	< 30 років	-	-	1 (1,38%)	4 (5,55%)
	30 – 44 роки	10 (13,88%)	4 (5,55%)	5 (6,94%)	17 (23,61%)
	45 – 59 років	7 (9,72%)	3 (4,16%)	3 (4,16%)	14 (19,44%)
	> 60 років	1 (1,38%)	-	-	1 (1,38%)
Тривалість перебування на ГД	< 1 року	4 (5,55%)	2 (2,77%)	4 (5,55%)	8 (11,11%)
	1 – 3 роки	2 (2,77%)	2 (2,77%)	3 (4,16%)	6 (8,33%)
	> 3 років	12 (16,66%)	4 (5,55%)	3 (4,16%)	19 (26,38%)

D. Fredrickson (ВОЗ, 1970 года), у 18(25%) хворих зареєстрована гіперліпопротеїнемія Іа типу, у 8(11,11%) хворих – Ів типу, а у 10 (13,88%) хворих – гіперліпопротеїнемія ІV типу (табл.3). Згідно з літературними даними, в загальній популяції гіперліпопротеїнемія ІV типу є найбільш поширеною.

Таблиця 3

Порушення ліпідного обміну, СРП і альбуміну у досліджуваній групі у порівнянні з контрольною

Показники	Група контролю (n=18)	Група дослідження (n=72)
ОХС, ммоль/л	$4,80 \pm 0,22$	$5,42 \pm 0,23$ *
ТГ, ммоль/л	$2,38 \pm 0,11$	$2,83 \pm 0,33$ *
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	$2,33 \pm 0,21$	$3,63 \pm 0,12$ *
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,80 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,08$ *
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	$1,18 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,02$ *
СРП, мг/дл	$6,81 \pm 1,02$	$13,91 \pm 1,43$ *
АЛЬБУМІН, г/л	$47,18 \pm 2,02$	$45,13 \pm 3,20$

Примітки: * вірогідність різниці порівняно з початковим рівнем $p < 0,01$

Серед хворих із гіперліпопротеїнемією Іа типу вік 10(55,55%) пацієнтів склав від 30 до 44 років, 7(38,88%) – від 45 до 59 років, а 1(5,55%) – більше 64 років. Термін перебування на ГД 12 (66,66%) хворих з них був більше 3 років, 2 (11,11%) хворих – від 1 до 3 років, а 4 (22,22%) хворих – до 1 року. Серед хворих із гіперліпопротеїнемією Ів типу 4 (50%) пацієнтів мали вік

від 30 до 44 років, 3 (37,5%) – від 45 до 59 років, а 1 (12,5%) – до 30 років. У 4 (50%) із них термін перебування на ГД був більше 3 років, у 2 (25%) хворих – від 1 до 3 років, а у 2 (25%) – до 1 року. Серед хворих із гіперліпопротеїнемією ІV типу 5 (50%) пацієнтів мали вік від 30 до 44 років, 3 (30%) – від 45 до 59 років, а 1 (10%) – до 30 років. У 4 (40%) із цих хворих відмічався строк перебування на ГД до 1 року, у 3 (30%) – від 1 до 3 років, а у 3 (30%) – більше 3 років.

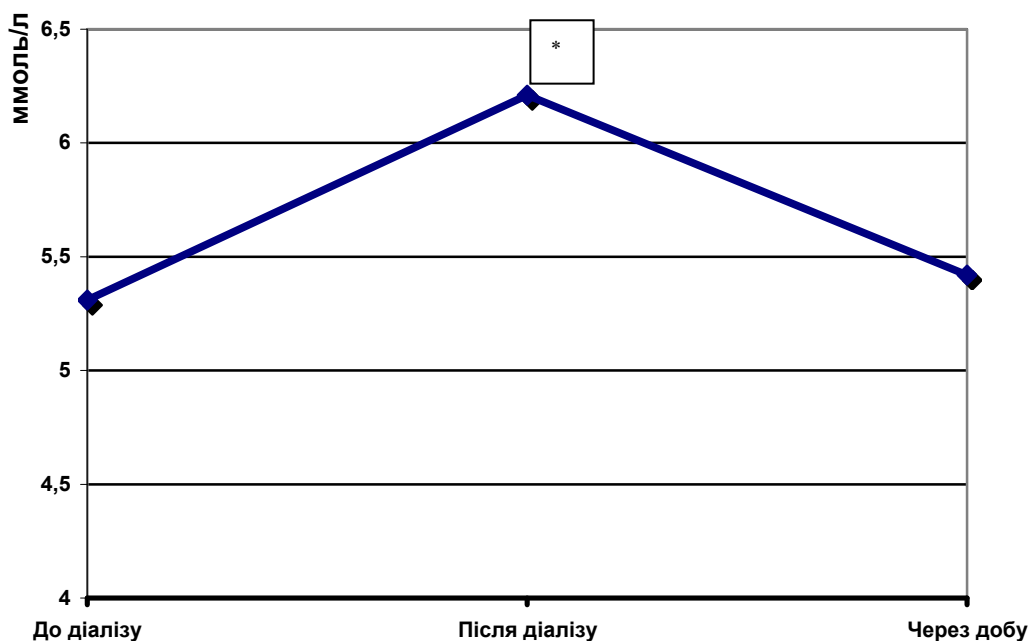
За літературними даними, частота розвитку коронарної хвороби серця на 1000 населення зростає приблизно у 8 разів у пацієнтів із ЛПНЩ-ХС більше 5 ммоль/л порівняно з тими з них, у кого цей показник був нижче 3,5 ммоль/л. Тому визначення спектра дисліпідемії є доцільним для оцінки ризику ІХС. У відношенні впливу ТГ на виникнення ІХС думки авторів відрізняються. За даними світової літератури, гіпертригліцеридемія властива хворим на ГД у комбінації з низьким рівнем ЛПВЩ ХС, а гіперхолестеринемія зустрічається рідше [5]. В університеті Вюрцбурга (Німеччина) С. Wanner і співавт. [6] пов'язують гіпертригліцеридемію у хворих на ГД з особливістю основного захворювання, оскільки в світі основним захворюванням, яке приводить до ТХНН, є цукровий діабет. Необхідно відзначити, що перевага гіпертригліцеридемії у наших хворих, ймовірно, більш пов'язана з характером харчування, оскільки основним захворюванням, яке приводить до розвитку ТХНН, є хронічний гломерулонефрит.

C. Wanner [6] вважає, що зниження рівня ЛПВП-ХС у діалітичних хворих пов'язане з уремією, яка прогресує, оскільки остання може служити потенційним фактором гострої фази активного запального процесу. При запальному процесі збільшується кількість атерогенних протеїнів (фібриноген, СРП і ЛПНЩ-ХС) і знижується кількість антиатерогенних факторів (ЛПВЩ-ХС). У наших хворих характер виявлення гіперліпопротеїнемії більше асоціюється з тривалістю їх перебування на ГД, ніж із віком, що, певно, свідчить про безпосередню участь процедури ГД у прогресуванні атеросклерозу.

Пацієнти, які знаходяться на ГД, зазнають зміни об'єму циркулюючої крові, ваги тіла внаслідок проведеної ультрафільтрації, яка зумовлює коливання гематокриту. У зв'язку з цим викликає інтерес питання про існування впливу сеансу ГД на рівень ХС у сироватці крові, оскільки відомо, що більшість мембран діалізаторів пропускають середні молекули і в тому числі ряд лікарських препаратів, гормонів. З цією метою ми

оцінювали вплив процедури ГД на рівень загального ХС шляхом його вимірювання на початку та в кінці сеансу у 21 хворого з вихідним підвищеним рівнем ХС у сироватці крові за допомогою апарату холестериномуру «Accutrend-GC Roche Diagnostics GmbH, Mannheim» (Німеччина). Середній вік даних пацієнтів – $45,0 \pm 1,6$ року, об'єм ультрафільтрації склав $2,9 \pm 0,8$ л, вага до діалізу – $73,0 \pm 1,3$ кг, вага після діалізу – $70,0 \pm 1,2$ кг ($p < 0,05$) і залишковий діурез – $200,0 \pm 30,02$ мл/доб.

У 19 (90,47%) з вибраних хворих спостерігалось зростання рівня ХС після діалізу на $0,91 \pm 0,03$ ммоль/л (16,21%) ($p < 0,01$) (рис.). Це збільшення, на нашу думку, пояснюється тим, що холестерин не проходить крізь мембрану діалізатору при умові зниження об'єму циркулюючої крові внаслідок ультрафільтрації. Певно, сама процедура ГД здатна посилювати дисліпідемію і може бути додатковим фактором, який потенціює атеросклероз у цих хворих, що потребує додаткового вивчення.



Вплив процедури ГД на рівень ЗХС

Примітка: * Вірогідність різниці порівняно з початковим рівнем $p < 0,05$.

При дослідженні СРП треба підкреслити, що нормальний рівень СРП не був зареєстрований у жодного з пацієнтів. Середній рівень СРП склав $13,91 \pm 1,43$ мг/л ($p < 0,01$) (табл.2). У 36 (50%) хворих рівень СРП відповідав верхній межі норми (6мг/л), у 7 (9,72%) відмічалось його збільшення у 7 разів, у 1 (1,38%) - у 5 разів, у 4 (5,55%) - у 4 рази, у 5 (6,94%) – у 3 рази, а у 19

(26,38%) – у 2 рази. 4 (11,11%) з 36 хворих із підвищеним рівнем СРП мали вік до 30 років, 17 (47,2%) – від 30 до 44, 14 (38,88%) – від 45 до 59, 1 (2,77%) – більше 60. Серед даних пацієнтів у 19 (52,77%) термін перебування на ГД склав більше 3 років, у 6 (16,66%) – від 1 до 3 років, а у 8 (22,22%) – до 1 року.

За нашими даними, СРП асоціюється з віком

та тривалістю перебування хворих на ГД. При довготривалому перебуванні на ГД відмічається неухильне зростання СРП у даних хворих, що потребує подальшого вивчення. За літературними даними, СРП-гострофазовий білок запалення був запропонований як предиктор загальної і серцево-судинної смертності у хворих на ГД.

Концентрація альбуміну в сироватці крові у досліджених пацієнтів відповідала нормі (30 – 50 г/л) у всіх хворих, незалежно від віку та тривалості їх перебування на ГД. Середній рівень альбуміну склав $45,13 \pm 3,2$ г/л (табл.3). Відповідно до окремих світових досліджень, низький рівень альбуміну є раннім предиктором смерті від

серцево – судинних ускладнень у хворих на програмному ГД [14].

Таким чином, було встановлено, що у пацієнтів із ТХНН, які знаходяться на лікуванні програмним ГД, існує розгорнута картина дисліпідемії. Оскільки уремічна дисліпідемія є фактором ризику розвитку атеросклерозу, є виправданими спроби корекції порушень ліпідного спектру. Лікувальні засоби, які сприяють зниженню уремічної дисліпідемії, повинні бути націлені на тривале використання. За даними світової літератури, статини є найбільш перспективними лікувальними засобами для боротьби з атеросклерозом, їх використання в умовах програмного ГД потребує подальшого дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Т. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1984. – 166с.
2. Смирнов А.В. Уремическая дислипидемия // Нефрология. – 1998. – Т. 2, №1. – С. 15 – 24.
3. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis / Zinder A., Charra A., Sherrard D.J., Scribner B.H. // *New. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 290. – P. 697.
4. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency / Culleton B.F., Larson M.G., Willson P.W.F. et al. // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 2214 – 2219.
5. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: The natural history of uremic dislipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis / Avram M., Fein P., Antingani A. et al. // *Am. J. Med.* – 1989. – Vol. 87, Suppl. 5. – P.50-55.
6. Christoph W. Vera. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis // *J. Nephrol.* – 2001. – Vol.14, Suppl. 4. – P.S76-S80.
7. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy / Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47. – P.186-192.
8. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what we know? What we do need to learn? Where do we go from here? / Zavy A.S., Beto J.A., Corondo B.E. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32. – P. 853-906.
9. Cressmann M.D., Heyka R.J., Paganini E.P. Lypoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86. – P. 475-482.
10. Danesh J., Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systemic review of published epidemiological studies // *J. Cardiovas. Risk.* – 1998. – Vol. 3. – P. 229-232.
11. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32, Suppl. 3. – P.112-119.
12. Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders // *New. Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 276. – P. 34 – 44, 94 – 103, 148 – 156, 215 – 224, 273 – 281.
13. Halliwell B., Gutteridge J.M., Gross C.E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? // *J. Lab. Clin. Med.* – 1992. – Vol. 119. – P. 598 – 620.
14. Interleukine 6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients / Bologda R.M., Levine D.M., Parket T.S. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32. – P. 107-114.
15. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 137. – P. 133-139.
16. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis / O' Neal D., Lee P., Murtby B., Best J. // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1996. – Vol. 27, N1. – P.84-91.
17. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Am. J. Kidney Dis.* – 1990. – Vol. 15. – P. 458-482.
18. Lypoprotein (a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease / Kronenberg F., Kathrein H., Kunig P. et al. // *Atherosclerosis Thrombosis.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1405-1411.
19. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia / Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al. // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 1428-1434.
20. Ridker P.M., Nader Rifai M.P., Gotto A.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *New. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1959-1965.
21. United States Renal Data System: Annual Data Report // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 152.
22. Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure / Haaber A.B., Eidemak I., Jensen T. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 1581-1584.

УДК 616.24–007.272–036.1–08:615.363:546.41

**Т.О. Перцева,
О.В. Мироненко**

МІСЦЕ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легень, легенева недостатність,
дихальні м'язи, антагоністи
кальцію, амлодипін

Key words: chronic obstructive
pulmonary diseases, respiratory
failure, respiratory muscles, calcium
channel blockers, amlodipin

Резюме. В патогенезе дыхательной недостаточности у больных хроническим обструктивным заболеванием легких одну из ведущих ролей играет нарушение функции дыхательных мышц, медикаментозной коррекции которого уделяется на сегодняшний день недостаточно внимания. В статье отражены результаты сравнения влияния базовой бронхолитической терапии и такой же терапии, но с добавлением антагониста кальция амлодипина бесилата в индивидуальной дозировке на функцию дыхательных мышц. Показано положительное влияние базовой терапии на функцию дыхательных мышц. При включении в курс терапии амлодипина существенной разницы в улучшении функции внешнего дыхания не наблюдалось, однако продемонстрирована более высокая эффективность данной терапии для коррекции функции дыхательной мускулатуры.

Summary. In the pathogenesis of respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) the disorder of respiratory muscles function plays a crucial role, its medication is given inadequate attention. In the article the results of comparison of broncholytic therapy impact and a like therapy but with addition of individually dosed calcium antagonist amlodipin besylat on respiratory muscles function are presented. A positive impact of basic therapy on respiratory muscles function is shown. On inclusion of amlodipin into a course of treatment there was no significant difference in the improvement of an external respiration function, however, a higher efficacy of the given therapy in correction of respiratory musculature function was observed.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з головних проблем сучасної пульмонології. Найбільш значущим ускладненням ХОЗЛ є легенева недостатність (ЛН).

У патогенезі ЛН, незалежно від її чинника, беруть участь три механізми:

- порушення механіки дихання;
- дисфункція дихальних м'язів (ДМ);
- порушення центральної регуляції дихання.

Відчуття, які виникають у людини під час дихання, невід'ємно пов'язані із сприйняттям активності респіраторної мускулатури. За К.Кіліаном, „задишка – відчуття зусиль дихальних м'язів” [6]. Виходячи з цього визначення, можна припустити, що зі збільшенням задишки зростають і зусилля ДМ. Усі хворі на ХОЗЛ з часом, за відсутності належного лікування, відзначають посилення задишки, що є свідченням збільшення ступеня ЛН, тому у лікуванні цих пацієнтів не можна ігнорувати такий патогенетичний чинник, як порушення функції ДМ.

Для лікування дисфункції дихальних м'язів останнім часом було застосовано різноманітні засоби: фізіотерапевтичні, фармакологічні та мето-

дики тренування ДМ. Проводились спроби застосування для корекції функції ДМ таких препаратів: похідні метилксантинів, серцеві глікозиди, β-агоністи, глюкокортикостероїди, клітинні метаболіти, ноотропи. Найновішим напрямком у медикаментозному лікуванні стомлення респіраторної мускулатури є використання антагоністів кальцію (АК). Раніше АК розглядалися лише як препарати для лікування захворювань серцево-судинної системи, а у пульмонології мали значення при лікуванні супутньої артеріальної гіпертензії, але останні дослідження показали можливість впливу на дисфункцію ДМ у хворих на ХОЗЛ. Для того, щоб зрозуміти необхідність застосування АК при ХОЗЛ, звернемося до місця іонів кальцію у макроорганізмі.

Іони кальцію відіграють важливу роль у регуляції життєвої діяльності організму. При проникненні у клітини вони активують внутрішньоклітинні біоенергетичні процеси (трансформація АТФ у цАМФ, фосфорилування білків та ін.), що забезпечують реалізацію фізіологічних функцій цих клітин; сприяють посиленню скоротливості міокарда, впливають на активність сину-

сового вузла та атріовентрикулярну провідність, спричинюють звуження судин та підвищення периферичного судинного опору, сприяють підвищенню тонууса бронхів та органів шлунково-кишкового тракту, мочевивідних шляхів, стимулюють секрецію гормонів гіпофізу та вивільнення наднирниками катехоламінів, а також агрегацію тромбоцитів та ін.

За умови патологічного стану (ішемія, гіпоксія та ін.) іони кальцію, особливо у підвищеній концентрації, можуть надмірно підсилювати процеси клітинного метаболізму, підвищувати потребу тканин у кисні та викликати різноманітні деструктивні процеси. За таких умов антагоністи іонів кальцію можуть мати патогенетичний фармакотерапевтичний ефект. Хоча усі антагоністи кальцію мають схожий основний ефект (блокада "повільних" кальцієвих каналів), вони розрізняються за фармакологічною дією, що пов'язано з особливостями їх хімічної структури та фізико-хімічних властивостей, здатністю безпосередньо впливати на внутрішньоклітинні процеси.

Деякі дослідники вказують на позитивний вплив антагоністів кальцію за наявності бронхоспазму. Хоча препарати цієї групи не купірують бронхіолоспастичних станів, але можуть бути застосовані як компонент підтримуючої терапії, особливо у хворих із поєднанням бронхіальної астми та ішемічної хвороби серця. Вони показані також хворим із підвищеною бронхоконстрикторною реактивністю, з холододим та бронхоспазмом, що виникає після фізичного навантаження [13].

Відомо, що при застосуванні антагоністів кальцію ступінь вазодилатації в різних судинних ділянках різний. Максимальне розширення судин спостерігається у скелетних м'язах та коронарних артеріях, менше – в ниркових. Але сприятлива дія цих препаратів на скелетні м'язи зумовлена не лише покращенням регіонального кровотоку.

Показано, що інтенсивність та кількість кальцію, який надходить до міофібрил, визначає силу та швидкість розвитку їх скорочення, а швидкість дисоціації кальцію зі скоротливими елементами модулює швидкість релаксації міоцитів [10].

Молекулярна основа розслаблення полягає у зменшенні входу в клітину екстраклітинного кальцію, тому застосування антагоністів кальцію показане при порушенні процесів розслаблення. Це дозволить знизити стомлення дихальних м'язів.

У літературі є повідомлення, отримані в експерименті, що можливою причиною стомлення є

підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, яке зумовлене цАМФ-залежним підвищенням активності кальцієвої АТФ-ази (Kolbek et al., 1991). Наведений механізм можливо контролювати за допомогою антагоністів кальцію [3; 5].

Прилипко Н.С., Перельман Ю.Н. (1999) вказують на те, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) зустрічається гіперреактивність дихальних шляхів, яку також зменшують антагоністи кальцію (Чучалін О.Г., 1985; О कोरोков А.Н., 1997). Федосєєв Г.Б. та спів. (1990) відзначили, що антагоністи кальцію знижують гіперчутливість та гіперреактивність бронхів до ацетилхоліну у хворих на бронхіальну астму.

Перцева Т.О. (1992) у своєму дослідженні продемонструвала позитивний вплив фіноптину на стан еритроцитарних мембран, як маркер дихальної недостатності, у хворих на ХОЗЛ, окремо у дозі 120 мг на добу та у поєднанні з токоферолу ацетатом.

Дані про застосування антагоністів кальцію у хворих на ХОЗЛ у літературі дуже малочисельні. Капустіна Н.А. (2000) зазначає, що використання в терапії хворих на хронічний бронхіт антагоністів кальцію значно покращує функціональний стан дихальної системи. У дослідженні застосовувався коринфар у дозі 30 мг/добу протягом 4 тижнів. Курсове використання коринфару у комплексній медикаментозній терапії хронічного бронхіту поліпшує стан дихальних м'язів за рахунок покращення координації, підвищення скорочувальних властивостей, зменшення гіперфункції та стомлення дихальної мускулатури [5; 6].

Найбільш доцільним у пульмонології загалом та у нашому дослідженні окремо є використання АК з групи похідних дігідропіридину. Це зумовлено тим, що дігідропіридини не мають значного впливу на провідникову систему серця та більшою мірою, ніж препарати групи ділтіазему та верапамілу, впливають на кальцієвий гомеостаз у скелетній мускулатурі та гладких м'язах судин, що дозволяє призначати їх як препарати периферичної дії. Пролонговані форми є більш бажаними внаслідок декількох аспектів і, насамперед, для збільшення періоду дії препарату, уникання побічних впливів на серцево-судинну систему та досягнення більшого комплаєнсу з хворим.

Метою нашого дослідження є з'ясування впливу антагоністу кальцію дігідропіридинового ряду II покоління амлодипіну бесилату на стан дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні брали участь 65 хворих на ХОЗЛ II та III ступеня тяжкості (встановлення діагнозу та стадії ХОЗЛ проводилось згідно з наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року).

Хворих було розподілено на дві групи залежно від терапії, яку їм було призначено. Пацієнти першої групи (1) отримували базову бронхолітичну терапію. Друга група (2) додатково до бронхолітичних препаратів приймала антагоніст кальцію з групи похідних дигідропіридину II покоління – амлодіпіну бесилат виробництва фірми „Egis”, Угорщина.

Критеріями виключення були: 1) відмова хворих брати участь у дослідженні; 2) наявність тяжкої супутньої патології інших органів та систем (серцево-судинної системи, нервової системи, опорно-рухової системи та органів зору); 3) непереносність або індивідуальна чутливість хворих до антагоністів кальцію або інших лікарських засобів, які застосовувались під час проведення дослідження.

У 1-у групу увійшли 30 хворих. Середній вік склав $54,2 \pm 5,2$ року. Жінок було 9, чоловіків – 21. Тривалість захворювання на ХОЗЛ склала в середньому $14,2 \pm 4,5$ року. За відношенням до паління спостерігався такий розподіл: 17 осіб були „активними курцями” на момент проведення дослідження (10 хворих) або в минулому (7 хворих), 13 осіб не палили ніколи. У курців середній стаж паління склав $32,5 \pm 4,7$, індекс „пачка/рік” – $28,2 \pm 3,1$. Пацієнти отримували комбіновані бронхолітичні препарати: беродуал або комбівент з індивідуальним режимом дозування (від 3 до 8 вдихів на добу).

Другу клінічну групу склали 35 осіб. Серед них 22 чоловіки та 13 жінок, середній вік яких склав $51,1 \pm 3,4$, а середня тривалість захворювання $13,7 \pm 4,3$ року. Курців серед 2-ї групи було 19 (стаж паління $29,5 \pm 4,3$, індекс „пачка/рік” – $25,6 \pm 5,1$), хворих, що не палять і не палили ніколи, – 16. Пацієнти приймали амлодіпіну бесилат у індивідуально підібраній дозі (від 5 до 10 мг на добу) одноразово вранці протягом 30 днів.

Клінічна симптоматика оцінювалась візуально на наявність порушень дихальних рухів та участі допоміжної мускулатури у акті дихання, а також за 4-бальною шкалою кашлю та шкалою задишки MRC [1] на початку лікування та через 30 днів.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖСЛ), ОФВ₁, індекс Тіфно (ОФВ₁/ФЖСЛ), пікова об’ємна швидкість

видиху (ПОШвид.)) проводилось методом комп’ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік-об’єм» за допомогою апарату Master Screen Body/Diff (“Jager”, Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Оцінка функції дихальних м’язів проводилась за методом оклюзійної спірометрії (пневмотонометрії) за допомогою додаткового пристрою до комп’ютерного спірографа Master Screen Body/Diff (“Jager”, Німеччина). Стан функції респіраторних м’язів оцінювався за основними загальноприйнятими показниками – P_{imax} (максимальний тиск у ротовій порожнині на вдиху) та P_Emax (максимальний тиск у ротовій порожнині на видиху) [4; 11].

Насиченість артеріальної крові киснем визначалась методом пульсоксиметрії за допомогою моніторного пульсоксиметру “NONIN” (серії 8600) [12].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась із використанням методів варіаційної статистики, реалізованих за допомогою стандартного пакету програми статистичного аналізу EXCEL – 2000 [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження хворі обох клінічних груп мали подібну симптоматику: задишка, кашель, зниження працездатності, порушення сну та ін. Після проведеного лікування більшість хворих суб’єктивно відзначили покращення загального стану порівняно з моментом первинного обстеження. Так, 17 хворих 1 групи зазначили зменшення симптомів захворювання, покращення сну та зменшення застосування бронхолітичних препаратів короткої дії за потребою. Серед 2 групи таких хворих було 26.

Всі хворі мали скарги на задишку того чи іншого рівня. Бальна характеристика задишки наведена у таблиці 1.

На момент закінчення лікування у більшості хворих ступінь тяжкості задишки зменшився (табл.1). Однак, якщо у хворих 1 групи показник рівня задишки на початку лікування склав $1,96 \pm 0,05$ бала, а в другій групі – $2,25 \pm 0,04$ бала, то наприкінці лікування середні показники тяжкості задишки були $1,43 \pm 0,01$ та $1,2 \pm 0,01$ відповідно (рис.1).

Участь допоміжних дихальних м’язів у акті дихання або нерівномірність дихання за глибиною спостерігались у 7 (23,3%) хворих першої групи та 12 (34,2%) другої. Таких тяжких порушень, як абдомінальний парадокс або фіксоване дихання, у наших хворих визначено не було.

Після проведеного курсу лікування кількість хворих із вищезазначеними порушеннями зменшилась і склала у 1 групі 5 (16,6%) осіб, у другій – 5 (14,3%).

Суттєвих відмінностей щодо рівня ОФВ₁ у групах спостереження не відзначено ні на початку лікування, ні наприкінці (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика задишки у хворих на ХОЗЛ

Групи хворих	Ступінь задишки за шкалою MRC (бали) на початку лікування					Ступінь задишки за шкалою MRC (бали) після лікування				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
1 група	-	8 (26,6%)	15 (50%)	7 (23,4%)	-	3 (10%)	13 (43,3%)	12 (40%)	2 (6,7%)	-
2 група	-	6 (17,2%)	14 (40%)	15 (42,8%)	-	6 (17,1%)	18 (51,4%)	9 (25,8%)	2 (5,7%)	-

Результати моніторингу насиченості артеріальної крові киснем до проведеного курсу терапії та в кінці також не відрізнялись (табл.2). У хворих обох груп спостерігалось достеменно зменшення артеріальної гіпоксемії.

При визначенні сили дихальних м'язів на початку лікування відмінностей не відзначено: у групі 1 показник P_{Іmax} склав 49,7%, у групі 2 – 50,2%. Після лікування визначено такі відмінності: у групі 2 сила м'язів вдиху збільшилась більшою мірою (67,4%), ніж у групі 1 (54,8%) (p<0,05).

Наведемо клінічний приклад: пацієнт Л., 75 років, вважає себе хворим 8 років, коли вперше відзначив зниження життєвої активності внаслідок задишки. Не палить, але палив раніше протягом 43 років по 10 цигарок на добу, 13 років тому кинув палити. Раніше хворів на гострий бронхіт 2-3 рази на рік, двічі переніс пневмонію.

Хворого турбує задишка, що змушує його йти повільніше, ніж люди його віку, та є необхідність зупинитися при ходьбі по рівнині вже через декілька хвилин, або ж через 100 м (3 бали за шкалою MRC). Відзначає наявність нападаподібного кашлю, переважно зранку, з виділенням незначної кількості харкотиння слизового характеру. Загострення хвороби, під час якого підсилюється задишка у стані спокою та збільшується кількість харкотиння, відзначає 2-3 рази на рік. Лікувався антихолінергічним бронхолітиком короткої дії за потребою.

При огляді: шкіра бліда, ціанотична. Форма грудної клітки бочкоподібна. Дихання нерівномірне за глибиною, спостерігається значне напруження m.sternocleidomastoideus під час вдиху. Перкуторно легеневиий звук із коробковим відтінком, вислуховується жорстке дихання, множинні сухі хрипи над всією поверхнею легень.

За даними спірометрії визначено значне порушення вентиляційної функції легень за обструктивним типом (ЖЄЛ – 97,1%, ОФВ₁ – 32,0%, ОФВ₁/ФЖЄЛ – 24,02%). Згідно з оклюзійною спірометрією визначено помірне порушення функції обох груп ДМ (експіраторної та інспіраторної): P_{Іmax} – 54,5%, P_{Еmax} – 59,3%. Пульсоксиметрія: SpO₂ – 93%.

Встановлено діагноз: хронічне обструктивне захворювання легень, 3 ст. Стадія ремісії. Легенева недостатність III ст.

Призначено бронхолітичне та реабілітаційне лікування згідно з наказом МОЗ №499 від 28.10.2003. Рекомендоване наступне обстеження через місяць.

Після проведеного курсу лікування самопочуття хворого покращилось, задишка зменшилась та виникає лише під час прискорення руху. Шкірні покрови бліді, але ціанозу немає. Об'єк-

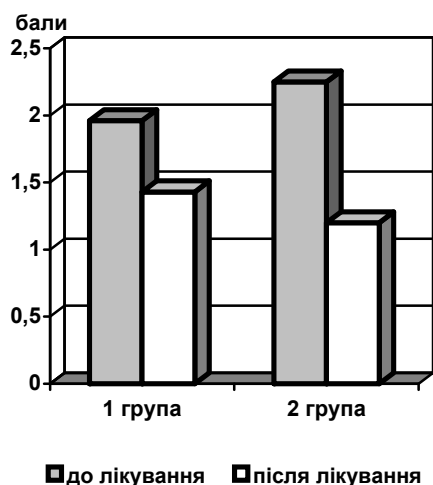


Рис. 1. Динаміка задишки у хворих на ХОЗЛ

тивні дані без суттєвих змін. Дані допоміжних методів: $ОФВ_1$ – 41,7%, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ – 29,13%; $P_{I\max}$ – 49,9%, PE_{\max} – 67,8%; SpO_2 – 95%. Спостерігається позитивна клінічна динаміка, однак покращення функції інспіраторної групи м'язів не визначено.

Таблиця 2

Середні показники функції зовнішнього дихання та ступеня насиченості киснем у обстежених хворих

Групи хворих	Показники $ОФВ_1$ (у % належного)		SaO_2 , %	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	54,3	62,4*	95,83±0,35	96,78±0,29*
2	58,4	65,2*	94,94±0,54	96,41±0,30*

Примітка: * $p < 0,025$ (вірогідно до вихідних значень)

Додатково до терапії, яку отримував хворий, призначено амлодипіну бесилат 10 мг на добу зранку протягом місяця, при цьому хворого було проінструктовано про необхідність контролю артеріального тиску.

По закінченні другого місяця лікування самопочуття хворого значно покращилось, задишка за MRC – 2 бали, зрідка турбує кашель. Патологічних дихальних рухів немає, дихання жорстке, поодинокі сухі хрипи. Динаміка даних спірометрії: $ОФВ_1$ – 42,1%, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ – 31,26%; $P_{I\max}$ – 59,9%, PE_{\max} – 73,7%; SpO_2 – 96%. Таким чином, ми бачимо суттєву позитивну динаміку як функції зовнішнього дихання, так і функ-

ції дихальних м'язів, що разом призвело до значного покращення клінічної симптоматики та підвищення якості життя хворого.

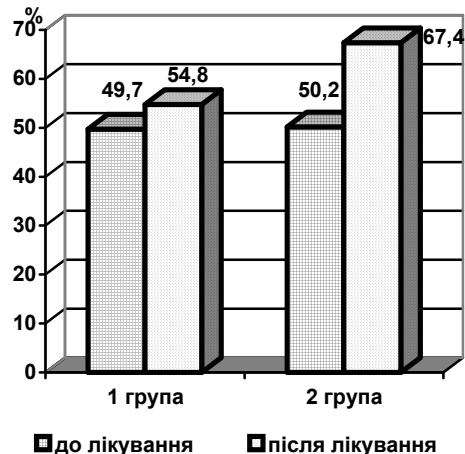


Рис.2. Динаміка $P_{I\max}$ у хворих на ХОЗЛ

ВИСНОВКИ

1. Зниження функції зовнішнього дихання та сили дихальних м'язів суттєво впливає на самопочуття та працездатність хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

2. Призначення базової бронхолітичної терапії у режимі адекватного дозування дозволяє покращити не тільки стан функції зовнішнього дихання, а й стан дихальних м'язів.

3. При додатковому призначенні антагоністів кальцію суттєвих відмінностей щодо покращення функції зовнішнього дихання не відзначається, однак спостерігається більш значне покращення стану дихальних м'язів, що зменшує такі прояви захворювання, як задишка, та покращує життєдіяльність хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах). – М.: Атмосфера, 2003. – 24 с.
2. Алмазов В., Шляхто Е. Препараты нифедипину пролонгованой дії в сучасній кардіології // Ліки України. – 2004. – № 12. – С. 1 – 1, 55 – 56.
3. Виноградова И.А., Шевченко А.И. Фармакологическая коррекция утомления дыхательной мускулатуры // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – № 4. – С. 35 – 37.
4. Зильбер А.П., Раввин М.С., Тарасов А.Н. Оценка инспираторной активности по индексу P_{I00} в пульмонологии // Пульмонология. – 1991. – №1. – С. 24 – 27.
5. Капустина Н.А. Коррекция нарушений функционального состояния дыхательных мышц у боль-

- ных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис... канд. мед. наук / Дальневост. науч. центр физиологии и патологии дыхания Сиб. отд-ния Рос. АМН. – Благовещенск, 2000. – 20 с.
6. Колосов В.П., Капустина Н.А. Применение антагонистов кальция при лечении нарушений функционального состояния дыхательных мышц у больных хроническим бронхитом // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2001. – №8. – С. 45 – 54.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.:МОРИОН, 2000. – 320 с.
8. Методические рекомендации „Применение антагонистов кальция в кардиологии”. –К., 1992.–17 с.
9. Нетяженко В.З., Барна О.М., Бичко М.В. Дігі-

дропіридінові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну та ішемічну хворобу серця: місце нормодипіну // Мистецтво лікування. – 2003. – №4. – С. 54 – 58.

10. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. Лечение артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой // Клинич. медицина. – 1999. – № 12. – С. 24 – 27.

11. Шихмиразева Э.К. Принцип одномоментной неинвазивной оценки центральной регуляции дыхания, усилия дыхательных мышц и функционального состояния легких: реализация в повседневной клини-

ческой практике // Лекции 32-го ежегодного Петрозаводского семинара для повышения квалификации специалистов, работающих в различных разделах медицины критических состояний. – Петрозаводск, 1996. – С. 14 – 16.

12. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия. – С.Пб.: Невский Диалект; М.: Изд-во БИНОМ, 2000. – 301 с.

13. Лоуренс Д.Р., Бенит П.Н. Клиническая фармакология. В 2-х т. Т2. / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – 672 с.



УДК 616.127-005.4-071-092-08

**О.І. Шушляпін,
Л.Г. Кононенко,
Л.Л. Міщенко,
В.І. Золотайкіна**

ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА Й ОЦІНКА ДЕЯКИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ І ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПІДХОДІВ ПРИ ГІБЕРНАЦІЇ МІОКАРДА ЯК ОДНОМУ З «ОСОБЛИВИХ ІШЕМІЧНИХ СИНДРОМІВ»

Харківський медичний університет

Ключові слова: «особливі ішемічні синдроми», ішемічна хвороба серця, протектори ішемізованого міокарда

Key words: «special ischemic syndromes», ischemic heart disease, protectors of ischemic myocardium

Резюме. Гибернация («спящий миокард»), «острое и хроническое оглушение» («станирование»), «прекондиционирование миокарда» (ишемическая метаболическая адаптация), феномен «warm-up» («разогрева») и другие патофизиологические состояния нарушения регионарного и системного коронарного кровотока - «особенные ишемические синдромы», изучение и верификация которых стали возможными благодаря новейшим методам и подходам в диагностике и терапии ишемической болезни сердца и ее различных форм, клинических проявлений и осложнений. Авторами в диагностическом и дифференциально-диагностическом плане проанализировано современное состояние данной проблемы, исходя из представлений по метаболизму миокарда и нейрогуморальной регуляции в аспекте гемодинамических расстройств, и на этой основе предложены новые подходы к выбору протекторов ишемизированного миокарда, которые наряду с классической терапией ИБС (ИАПФ, нитраты, антагонисты кальция) будут способствовать патогенетической коррекции коронарного кровообращения с одновременной протекцией миокарда.

Summary. Hibernation («sleeping myocardium»), «sharp and chronic stunning», «preconditioning of myocardium» (ischemic metabolic adaptation), phenomenon of «warm-up» («warming-up») and other pathophysiological states of disorders of regional and systemic coronary circulations are «special ischemic syndromes», their study and verification became possible due to the latest methods and approaches in diagnostics and therapy of ischemic heart disease (IHD) and its different forms, clinical manifestations and complications. In diagnostic and differential-diagnostic aspect a modern state of the given problem is analysed, starting from the data on myocardium metabolism and neurohumoral regulation in the aspect of hemodynamic disorders. On this basis the new approaches to the choice of ischemic myocardium protectors, which along with the classic IHD therapy (IACE, nitrates, calcium) will favour pathohgenetic correction of coronal blood circulation with concurrent myocardium protection are offered.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) з дисфункцією лівого шлуночка виникає внаслідок гострої ішемії міокарда, гібернації або гострого інфаркту міокарда, які зрештою можуть призвести до розвитку серцевої недостатності (СН).

Ішемія міокарда – це недостатність кисню та енергетичних субстратів, нездатність клітин виводити ушкоджуючі субстрати, такі як лактат, двоокис вуглецю, що призводять до розвитку зниженої механічної функції міокарда, тобто до його дисфункції.

Етіологічним фактором у 60 % хворих із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і СН є ІХС. У свою чергу, дисфункція ЛШ може виникнути внаслідок ушкоджень кардіоміоцитів при гострому інфаркті міокарда, при так званому приглушеному міокарді (постішемичній дисфункції) або при гібернації міокарда (довгостроковій дисфункції міокарда у спокої внаслідок недостатнього коронарного кровообігу). Коли повна реперфузія досягається через 5-20 хвилин після гострої ішемії, то зникнення біохімічних маркерів ішемії та нормалізації коронарного кровообігу відбувається тільки через декілька годин, діб або тижнів, що розцінюється як стан приглушеного міокарда [2].

Хронічна дисфункція міокарда ЛШ, як правило, зв'язана з гібернацією міокарда. Приглушений міокард може стати приводом до виникнення СН зі стійким порушенням його функцій. Час та поширення дисфункції ЛШ дуже варіабельні. Вона може бути періодичною у хворих зі стабільною стенокардією; тривати від декількох годин до декількох діб у хворих із нестабільною стенокардією; від декількох тижнів до декількох місяців у хворих із гібернацією, або виникає ішемічна дисфункція, яка може не виявлятися у хворих із фіброзом у процесі ремоделювання після інфаркту міокарда.

У роботі проаналізовані різні форми ішемічного ураження міокарда на основі сучасної діагностики та диференційної діагностики «особливих ішемічних синдромів» (збірних патофізіологічних станів міокарда, що у 1996р. Оріє об'єднав у один загальний і взаємозалежний патологічний стан) – гібернації, приглушеного міокарда, «ішемічного прекодиціонування» міокарда тощо.

Гібернація міокарда («сплячий» міокард) – це гіпометаболічний його стан, який у даний час розглядають як імпліцитний пристосувальний наслідок патофізіологічного процесу, спрямованого на збереження енергетичного потенціалу, завдяки якому стає можливим досягнення рівноваги між потребою міокарда в кисні і доставкою його кров'ю.

Гібернація міокарда зумовлена тривалою його гіперперфузією і спостерігається значно частіше, ніж подібні патофізіологічні стани, відомі як «приглушення» та «ішемічний прекодиціонований міокард», що вимагають у даний час нових підходів у діагностиці та лікуванні, а також визначення прогнозу основного захворювання ІХС і контролю за ефективністю ревазуляризації міокарда після аортокоронарного шунтування.

З патофізіологічної точки зору гібернація міокарда – це локальне зниження скоротливої здатності ЛШ, коли міокардіальний кровообіг хронічно знижений і спостерігається скороминущий стан «ішемія-перфузія». Особливістю гібернації міокарда є зниження в кардіоміоцитах вмісту макроергічних сполук – АТФ і креатинфосфату, коли останній переходить на анаеробний метаболізм, при цьому в міокарді накопичується молочна кислота [9].

Описаний при гібернації каскад метаболічних зрушень, що значно порушують хід існуючих патогенетичних процесів у кардіоміоцитах, зв'язаних з утратою саркомерів і зниженням кальцієвих потоків, нагромадженням глікогену й одночасним збільшенням транспорту глюкози, а в умовах зниження потреби в інсуліні неможливості засвоєння глюкози, веде у кінцевому підсумку до дегенерації кардіоміоцитів і їх апоптозу.

Гібернація міокарда виникає при наступних відомих патологічних станах у хворих на ІХС: стабільній і нестабільній стенокардії, безсимптомній («німій») ішемії міокарда, післяінфарктному кардіосклерозі та СН. При гібернації міокарда порушення коронарного кровообігу і стан дисфункції міокарда є найбільш тривалими у хворих на стенокардію, однак, на відміну від інфаркту міокарда, вони нормалізуються після відновлення коронарного кровообігу при лікуванні нітратами, але більш надійно – після хірургічної ревазуляризації міокарда [6].

Діагностика гібернуючого міокарда здійснюється на основі верифікації ІХС із вивченням анамнезу, клінічного і ехокардіографічного дослідження, оцінки стану дисфункції ЛШ і виявлення порушень локальної скоротності у виді гіпо-, дискінезії й асинхронного скорочення серця. Надалі – на етапі проведення стрес-ехокардіографії з фармакологічним навантажувальним тестуванням добутамином, а потім і проведення скінтиграфії міокарда з ^{210}Tl і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ або позитронної емісійної томографії з 18-F дезокси-глюкозою – ставиться діагноз синдрому «гібернації» чи «приглушення» міокарда [5].

Показанням для уточнюючої діагностики вважають наступні клінічні стани: ІХС із вираженою стенокардією I-II ФК без проявів захворювання; тяжкі форми ІХС із ФК < 35%.

Протипоказанням до вказаних діагностичних заходів, включаючи стрес-ехокардіографію з добутином, сцинтиграфію і позитронну емісійну томографію, є нестабільна стенокардія і СН, коли хворі потребують проведення реваскуляризації міокарда з попередньо проведеною коронарографією.

У цілому діагностика гібернації міокарда у хворих на ІХС дозволяє верифікувати більш точно ступінь тяжкості ішемії і стан дисфункції ЛШ, а також більш об'єктивно оцінити користь і ризик оперативного лікування, зв'язаного з реваскуляризацією міокарда.

При тривалому порушенні коронарного кровообігу і гіперперфузії міокарда застосування екзогенних АТФ-лонгу і неонатону (креатинфосфату) протягом одного місяця здатне відновлювати стабільний рівень ендогенного креатинфосфату, і при цьому вміст АТФ прогресивно не знижується. При цьому життєздатність міокарда знаходиться ніби в «сплячому» стані, а дисфункція міокарда ЛШ цілком або частково оборотна при наступному відновленні коронарного кровообігу шляхом використання коронароактивних препаратів (ІАПФ, активатори калієвих каналів і інші) або аортокоронарного шунтування [1,4,10,11].

«Сплячий» (гібернуючий) міокард може бути причиною рефрактерності до лікувальних заходів при СН. Гібернація міокарда при стабільній стенокардії спостерігається у 20 % хворих, а при нестабільній стенокардії – у 75 % хворих. Загальна тривалість гібернації міокарда (без лікування) при ІХС – від декількох днів до місяців і навіть років [1].

Гібернацію міокарда слід відрізнити від **«приглушеного» міокарда («станування»)**, особливістю якого є те, що локальне порушення скоротності міокарда спостерігається в умовах зниження життєздатності міокарда і носить транзиторний характер. Життєздатні і морфологічно інтактні кардіоміоцити втрачають здатність до скорочення у зв'язку з різким збільшенням кількості вільних радикалів, що приводить до ушкодження клітинних мембран, і перевантаженням кардіоміоцитів кальцієм. Остання обставина супроводжується активацією кальційзалежних протеолітичних ферментних систем і ушкодженням міофіламентів.

Локальні і більш оборотні порушення скоротності міокарда ЛШ спостерігаються при клініко-

інструментальному патофізіологічному синдромі «приглушеного» міокарда, що характеризується постішемичною дисфункцією міокарда, яка зберігається протягом декількох годин чи днів після настання реперфузії. З патофізіологічної точки зору – це пролонговане порушення систолічної і/чи діастолічної функції міокарда після короткого нападу ішемії, що не приводить до некрозу міокарда [7].

Дисфункція «приглушеного» міокарда може мати оборотний характер за умовами достатнього часу для його відновлення. Міокард, перевантажений кальцієм на початку реперфузії з одночасним порушенням скоротності м'язових білків, може мати необоротний характер. При цьому чим триваліший і більш тяжкий був напад ішемії, тим більш тривалим повинен бути період відновлення скорочувальної здатності міокарда, що в кінцевому підсумку може приводити до розвитку стійких і необоротних у морфологічному плані змін локального міокардіального кровотоку.

«Приглушений» міокард може спостерігатися при ряді патологічних станів: тяжких нападах стабільної стенокардії; гострому інфаркті міокарда після посиленого тромболізу і відновлення коронарного кровообігу; аортокоронарного шунтування або черезшкірної трансторакальної кардіопластики; балонної ангіопластики коронарних артерій; нестабільних формах стенокардії; після скасування тяжких нападів пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії, тріпотіння передсердь або шлункової тахікардії; при тяжких проявах гострої, підгострої і хронічної серцевої недостатності [3].

Існує ряд диференційних ознак приглушеного та гібернуючого міокарда, які представлені в таблиці 1. Однак на практиці таку діагностику реалізувати не завжди можливо. Відмінною рисою гібернуючого міокарда є наявність так званого ризидуального інотропного резерву, якій виявляється при проведенні ехокардіографії з внутрішньовенним введенням добутаміну. Поліпшення сегментарної інотропної функції під час введення цього препарату є відзнакою життєздатного міокарда. Однак при дуже зниженій ФВ (менше 30%) інотропний ефект може бути відсутній, незважаючи на життєздатність міокарда.

Ще один варіант «особливого ішемічного синдрому» – це так зване **«ішемічне прекодиціонування»**, тобто здатність міокарда протистояти ішемічному впливу повторних короткочасних епізодів субтотальної ішемії, що чергу-

ються з періодами реперфузії. Міокард здатний протистояти ішемії, більш тривалим її епізодам і захищати себе від інфаркту. В результаті повторюваних короткочасних епізодів ішемії створюються умови, що дозволяють міокарду адаптуватися і краще переносити епізоди більш тривалої ішемії за рахунок ендогенної - самоорганізуючої кардіопротекції.

Доведено існування так званих «вікон» пре-кондиціонування: перше «вікно» відкривається відразу після ішемії і захищає міокард від подальшої ішемії протягом двох годин; друге «вікно» відкривається трохи пізніше, коли його захисні властивості можуть виявляти себе близько 72 годин; у цей час міокард здобуває виражену стійкість до ішемії [8].

Таблиця 1

Диференційні ознаки приглушеного та гібернуючого міокарда

Ознаки	Приглушений міокард	Гібернуючий міокард
Умови, при яких виникає дисфункція	Під час реперфузії, після транзиторної ішемії	Протягом хронічної гіперперфузії
Базальний коронарний кровообіг	В нормі або близький до неї	Критично знижений в стані спокою
Метаболізм	Біохімічні прояви ішемії	Відсутність маркерів ішемії
Оборотність дисфункції	Спонтанна	Після реваскуляризації
Клінічний стан, при якому виникає дисфункція	Стабільна, настабільна стенокардія, німа ішемія, рання реперфузія при ІМ, АКШ, ПТКА	Дифузний та постінфарктний кардіосклероз, нестабільна стенокардія
Умови виникнення ЛШ недостатності	Присутність коротких інтервалів між епізодами ішемії	Постійна присутність ішемії

Метод поліпшення реалізації механізму «пре-кондиціонування» з одночасним введенням екзогенного креатинфосфату (неонатону) дозволив знизити кількість прийнятого хворими на ІХС нітрогліцерину. Дипіридамом (курантил) здатний підсилювати феномен «розігріву» у хворих на ІХС при парних навантажувальних пробах .

Регіональна та тотальна дисфункція ЛШ розглядається нами з позиції ІХС і перенесеного хворими інфаркта міокарда, де застосування ІАПФ та нітратів позитивно впливало на стан ремоделювання серця, гіпертрофію міокарда, функцію ендотелія, процеси підвищення сироваткової активності прозапальних і антизапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-4). При цьому в цих хворих на ІХС у наших дослідженнях спостерігалось порушення систолічної функції ЛШ (збільшення кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного обсягу лівого шлуночка, зниження фракції викиду) тісно зв'язані зі зростанням сироваткової концентрації прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-1 β) і протизапальних цитокинів (ІЛ-4).

При виражених стадіях ХСН (III-IV функціо-

нальний клас), зумовленої ІХС, імунозапальна активність зв'язана з активацією нейро-гуморальних факторів підвищення концентрації циклічних нуклеотидів і ендотеліну 1. Концентрація ФНП- α зростала в міру прогресування ХСН у хворих III-IV функціонального класу.

Стандартна терапія ХСН, зумовленої ІХС (ІАПФ, діуретики, нітрати й аспірин), не супроводжувалася достовірною зміною – позитивною динамікою цитокинів, але приводила до поліпшення систолічної функції ЛШ.

Дослідження ефектів еналаприлу малеату при індивідуальному титруванні доз і підбором «цільової» дози в комплексі з АТФ-лонг (20 мг 3 рази на день, курсом 4 тижні) + мілдронат (10% - 5 мл внутрішньовенно, 10 днів + 250 мг 3 рази на день внутрішньо протягом 20 днів) + еспа-ліпон (600 мг внутрішньовенно крапельно протягом 2 тижнів + 600 мг 2 рази в день внутрішньо протягом 2 тижнів) приводило до помітного зниження ФНП- α , ІЛ-1 β (таблиця 2). Антицитокиновий ефект відбувався паралельно з поліпшенням стану хворих на ІХС із дисфункцією міокарда, приводячи до позитивної динаміки сис-

толічної і діастолічної функції міокарда за даними кількісної ехокардіографії.

Нові стратегії лікування «особливого ішемічного синдрому» – «гібернації» міокарда (персистуюча міокардіальна дисфункція в стані спокою внаслідок його перфузії або приглушеність міокарда (постішемична дисфункція), а також їх поєднаність у хворих на ІХС, ускладнену сер-

цевою недостатністю, лежать на шляхах широкого використання нових груп ІАПФ в комплексі з сучасними протекторами міокарда та судин – АТФ-лонг, еспа-ліпону, мілдронату з одночасною оцінкою патогенетичного зв'язку прозапальних і антизапальних цитокинів та визначенням дисфункції міокарда і зниженої пропульсивної здатності серця.

Таблиця 2

Сироваткові рівні ФНП-α, ІЛ-1 β, ІЛ-6 і ІЛ-4 у динаміці лікування в підгрупах хворих під впливом монотерапії еналаприлу малеату (1-ша підгрупа) та з комплексом кардіопротективних препаратів (2-га підгрупа) (M±m)

Показники, в пг/мл	1-а підгрупа - до лікування	1-а підгрупа - після лікування	2-а підгрупа - до лікування	2-а підгрупа - після лікування
ФНП-α	85,50±5,52	90,12 ± 5,83	89,55± 3,58	77,10± 5,71*
ІЛ-1 β	50,30±4,34	53,45± 3,67	49,29 ± 2,34	38,18 ± 3,47*
ІЛ-6	43,31±3,72	44,34± 7,34	45,23± 3, 24	41,30±2,46
ІЛ-4	90,20±6,43	96,12± 4,34	95,32 ±4,58	78,21± 4,56*

*P < 0, 05

Вивчення патофізіологічних основ феномена переривчастої ішемії дозволить говорити про її кардіопротекцію, і для її посилення в останні роки почали використовувати синергетичний фармакологічний захист міокарда з застосуванням цілої низки препаратів - активаторів калієвих каналів (нікорандилу), бета-блокаторів, нітратів, інгібіторів АПФ, неонатону, предукталу (триметазидину), мілдронату, есенціале, ліпостабілу, еспа-ліпону й антиоксидантів.

Лікування антиоксидантами – альфа-токоферолом, бета-каротином, вітамінами А и Е може значною мірою перешкоджати прогресуванню «приглушення» та гібернації міокарда, запобігати розвитку більш тяжких ускладнень ІХС – інфаркту міокарда, аритмій і серцевої недостатності.

Призначення кардіопротекторів різних фармакодинамічних дій дозволить розширити арсенал лікарських заходів при ішемії та серцевій недостатності з ведучим їх синдромом – гібернацією міокарда (персистуючої міокардіальної дисфункції в стані спокою внаслідок гіпоперфузії), а також приглушеності міокарда (постішемичної дисфункції). Застосування ІАПФ, нітратів, поліпшуючи вазодилатацію, призводить поряд із кардіопротективним ефектом нових груп лікарських препаратів до запобігання розвитку приглушення міокарда та апоптозу в гібернуючих ділянках міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Дані світової клінічної практики на даний час вказують на те, що існують різні варіанти «особливих ішемічних синдромів» та різні методи використання ліків різних фармакологічних груп із різними механізмами дії, які можна рекомендувати як елемент комплексного лікування ІХС, ускладненої СН, пов'язаних із дисфункцією міокарда та розвитком аритмій, а її діагностика у хворих з ІХС та дифузним кардіосклерозом дозволяє визначити ступінь тяжкості ішемії.

2. Гібернація міокарда розцінюється як захисний механізм проти персистенції ішемізованого міокарда, яка сприяє його життєдіяльності і діє до того часу, поки існує гіпоперфузія. Процес відновлення інотропізму міокарда проходить стадію приглушеності та процес «ішемічного прекодиціонування», зв'язаного в умовах транскрипції і підвищенням активності специфічних цитоплазматичних протеїнів.

3. У цілому комплекс приведених фактів за різною оцінкою того чи іншого стану регіональної чи тотальної дисфункції міокарда визначає прогноз «гібернації» міокарда при ІХС, ускладненій серцевою недостатністю, і дозволяє краще оцінити користь або ризик існуючих сучасних класичних фармакологічних засобів корекції коронарного кровотоку з синергетичними ефектами нових кардіопротективних засобів, спрямованих проти оксидативного стресу, на відновлення енергетичного метаболізму, корекцію нейро-гуморальних зрушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лікування ішемічної хвороби серця / А.В. Зеленін, Ємельянов С.В., Тодойсинчук В.В і ін. - http://www.therapy.narod.ru/method_les-hem_ibs.htm, 2003
2. Лутай М.И. Систолическая дисфункция левого желудочка у больных ИБС: клиническое значение гипертрофированного миокарда // Доктор. – 2001 - № 4. – С. 30 – 34
3. Antioxidant status in controlled and uncontrolled hypertension and its relationship to endothelial damage / Tse W.Y., Maxwell, Thomason H., Blann A. et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 8, N11. – P. 843-849.
4. Diet, antioxidant vitamins, oxidative stress and risk of coronary artery disease: the prospective study / Singh R.B., Niaz M.A., Bisinol I. et al. // Acta Cardiologica. – 1994. – Vol. XLIX, N5. – P. 453-467.
5. Dobutamine echocardiography and resting-redistribution thallium-201 scintigraphy predict recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization / Charney R., Schwinger M. E., Chun J. et al. // Am. Heart J. – 1994. – Vol. 128, N5. – P. 864-869.
6. Effect of Ranolazine on Left Ventricular Regional Diastolic Function in Patients with Ischemic Heart Disease / Hayashida W., Eyll Critian van, Rousseau M.F, Pouleur H. // Cardiovascular Drugs Therapy. – 1994 – Vol. 8, N5. – P. 741-747.
7. Hibernating Myocardium versus Scar: Severity of Irreversible Decreased Myocardial Perfusion in Prediction of Tissue Viability / Go R.T., Macintyre W. J., Saha G.B. et al. // Radiology. – 1995. – Vol. 194, N1. – P. 151-155.
8. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy / Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. // Brit. Heart. J. – 1994. – Vol. 72, N6. – P. 561-566.
9. Niroomand F., Kubler W. Hibernation, stunning and ischemic preconditioning of the myocardium: therapeutic implication // Clin. Invest. – 1994 - Vol. 72, N10. - P. 731- 736.
10. Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox / Bellizi M.C., Franklin M.F., Duthie G.G., James W.P.T. // Eur. J. Clin. Nutrition. – 1994. – Vol.11, N11. – P. 822-831.
11. Yao Z., Gross G.J. The ATP-Dependent Potassium Channel: An Endogenous Cardioprotective Mechanism // J. Cardiovascular Pharmacology. – 1994. – Vol. 24, Suppl. 4. – P. 28-34.



УДК 616.233-002.2-07-08:615.23

**Т.О. Перцева,
Т.В. Кірєєва,
О.В. Гуржій**

**ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДИКИ
ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ
МУКОЦИЛІАРНОГО КЛІРЕНСУ ДЛЯ
ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. - член-кор. АМН України, проф. Т.О. Перцева)*

Ключові слова: мукоциліарний кліренс, мукоциліарна недостатність, хронічний бронхіт, антигомотоксична терапія

Key words: mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, chronic bronchitis, antihomotoxic therapy

Резюме. *Нарушения мукоцилиарного клиренса играют существенную роль в патогенезе хронических бронхолегочных заболеваний, поэтому важной является своевременная диагностика возникающих нарушений для предупреждения развития необратимых изменений в дыхательных путях и подбора оптимального лечения. Проведена оценка существующих методов исследования мукоцилиарного клиренса, выбран и проработан оптимальный метод, модифицирован с целью упрощения и устранения имеющихся недостатков. Согласно модифицированной методике изучено состояние мукоцилиарного клиренса у больных хроническим бронхитом. При проведении терапии обострения хронического бронхита пациенты поделены на 2 группы, в одной из которых для коррекции мукоцилиарной недостаточности в дополнение к стандартной терапии применялись антигомотоксические препараты. Проведенное обследование подтвердило выраженный положительный эффект антигомотоксических препаратов на состояние мукоцилиарного клиренса. Это связано с органоспецифическим регенериру-*

щим действием препаратов на слизистые оболочки, комплексным влиянием на все звенья патологического процесса.

Summary. *Mucociliary clearance disorders play essential role in pathogenesis of chronic bronchopulmonary diseases, that is why timely diagnostics of these disorders is very important for prevention of irreversible changes development in respiratory system and optimal treatment choice. The evaluation of existing methods of mucociliary clearance investigation was carried out, optimal method, modified with the aim to simplify and eliminate existing defects is chosen. According to modified procedure the state of mucociliary clearance in chronic bronchitis (CB) patients was studied. When carrying out medication of CB exacerbation all the patients were divided into 2 groups: in one of the group antihomotoxic medicines were used in addition to standard therapy to correct mucociliary insufficiency. The performed examination confirmed a marked positive effect of antihomotoxic agents on mucociliary clearance state. This is connected with organospecific regenerative influence of medicines on mucous membranes, complex influence on all links of pathological process.*

Ефективний захист дихальних шляхів (ДШ) від аероіритантів здійснюється складною системою узгоджено функціонуючих захисних механізмів, як місцевих, локалізованих в органах дихання, так і системних, функціонуючих на рівні організму. Першим бар'єром на шляху проникнення патогенних речовин в організм є слизова оболонка ДШ, яка представлена багат шаровим миготливим епітелієм, покритим шаром слизу, що складається зі щільної фази (гель) та рідкої (золь). Робота в'язкого епітелію ДШ здорової людини при нормальній реології бронхіального слизу (в'язкість, еластичність, адгезивність) забезпечує мукоциліарний кліренс (МЦК) – видалення надлишку слизу, інородних частинок, що потрапили зовні [2, 7].

Ефективність мукоциліарного транспорту (МЦТ) – найважливішого компоненту нормального функціонування повітряних шляхів – залежить від скоординованості дії в'язкого апарату миготливого епітелію. Під впливом сигаретного диму, антропогенних забруднювачів навколишнього середовища відбувається руйнування та зменшення кількості в'язких клітин, зниження рухової активності клітин аж до повної зупинки [2]. Розвивається метаплазія епітелію з утратою клітин в'язкого епітелію та збільшенням кількості бокалоподібних клітин. Змінюється склад бронхіального секрету (збільшується в'язкість, адгезивність), що порушує рух значно поріділих в'язок. Це сприяє стазу мокротиння, який викликає блокаду дрібних повітряних шляхів. Густий та в'язкий бронхіальний секрет із зниженим бактерицидним потенціалом – це добре живильне середовище для різноманітних мікроорганізмів. Токсини мікроорганізмів також сприяють порушенням МЦК: викликають цілюстаз, втрату в'язок, зниження миготливої активності, гіперсекрецію слизу та його застій. Зниження МЦК та затримка внаслідок цього евакуації інородних частинок спричиняє подраз-

нення блукаючого нерва, виникнення кашлю [3].

Все це зумовлює важливість діагностики виниклих порушень для своєчасної раціональної корекції та запобігання розвитку незворотних змін у бронхіальному дереві. Існує безліч способів діагностики порушень МЦК *in vivo* та *in vitro* [8]. Однак більшість із них важко застосовуються на практиці. Це пов'язано з високою вартістю досліджень, трудомісткістю, використанням складного обладнання, для роботи з яким потрібні спеціальні знання та навички, значним зниженням точності за рахунок інвазивності досліджень, відсутністю об'єктивних критеріїв оцінки результатів, несприятливим впливом деяких видів досліджень на здоров'я людини [4].

Таким чином, метою роботи є:

1. Розробка оптимального методу дослідження МЦК, який був би простим у виконанні, не потребував би суттєвих матеріальних витрат, спеціального обладнання, спеціально освіченого персоналу, був би максимально нешкідливим для здоров'я людини.

2. Дослідження стану МЦК при ХБ та при відсутності хронічної бронхолегеневої патології.

3. Спроба корекції порушень МЦК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

За основу ми взяли метод, що максимально відповідає вищезазначеним вимогам, заснований на визначенні попередньо інгальованої речовини-маркера у відкашлюваному мокротинні, де як речовину-маркер використовують гемоглобін, виділений з аутокрові [6, 7]. За часом виведення гемовмісних речовин із мокротинням роблять висновки про стан МЦТ. Метод був модифікований, оскільки мав свої слабкі сторони: ризик інфікування через кров, неоднозначне ставлення пацієнтів до інгаляції розчину з аутокрові, суттєва витрата робочого часу на приготування інгаляційного розчину. З метою оптимізації роботи під час приготування інгаляційного розчину

венозна кров пацієнта замінена препаратом ферум-лек, який складається із заліза (III) у комплексі з мальтозою. Препарат стерильний, застосовується без попередньої підготовки. Це одразу призводить до виключення вищеперелічених недоліків та спрощення методики.

Таким чином, методика полягає у наступному: 1 ампулу препарату ферум-лек змішують з 18 мл дистильованої води та за допомогою апарату для ультразвукових інгаляцій хворому проводять інгаляцію аерозоллю цього розчину. Після інгаляції хворий збирає мокротиння у чистий сухий посуд кожні 8 годин. Наявність заліза в окремих порціях мокротиння визначають за допомогою амідопіринової проби. Для цього до 3 - 5 мл мокротиння додають рівну кількість 5% спиртового розчину амідопірину, 5 - 10 крапель 50% розчину оцтової кислоти та таку ж кількість 3% розчину перекису водню. Через 1 - 2 хвилини з'являється синє забарвлення, інтенсивність якого пропорційна кількості наявного заліза у мокротинні. Її позначають знаками + (від + до + + + +). Дослідження проводять до того часу, поки у трьох послідовних порціях мокротиння реакція на гемоглобін не стане негативною.

У дослідження включено 39 хворих із загостренням ХБ у віці від 20 до 51 року, з тривалістю захворювання від 3 до 24 років, ознаки легеневої недостатності відсутні. У більшості хворих під час ремісії відмічалось постійне відходження невеликої кількості мокротиння. Загостренню захворювання передували утруднення відходження мокротиння з підвищенням в'язкості та появою малопродуктивного кашлю, тобто були ознаки порушення очисної функції бронхів. Пацієнти поділені на 2 однорідні групи: група 1 (n=28), група 2 (n=11). Проведено дослідження МЦК згідно з вищенаведеною методикою. Отримані дані порівнювали з даними контрольної групи, яку склали 10 осіб із гострим запаленням дихальних шляхів у стадії реконвалесценції, у яких зберігався незначний періодичний кашель із відходженням не'язкого мокротиння до 20 мл на добу.

При призначенні лікування хворим першої групи на рівні з антибактеріальною терапією (азитроміцин 500 мг № 3) загострення ХБ була проведена корекція МЦН антигомтоксичними (АГТ) препаратами фірми Neel, оскільки вони мають здатність відновлювати функціональні можливості тканин, органів та систем, регулювати основний обмін, стан імунітету, володіють високою безпечністю, практично повною відсутністю побічних ефектів та вікових обмежень. Використані:

- мукоза композитум по 2,2 мл в/м 3 рази на тиждень, № 10;

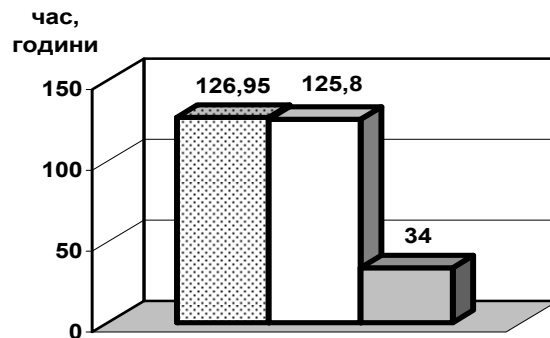
- лімфоміозот по 15 крапель 2 рази на день, протягом 20 днів;
- траумель С по 2,2 мл в/м 3 рази на тиждень, № 10;
- бронхаліс-хеель по 1 таблетці 3 рази на день сублінгвально, 17 днів.

Пацієнти другої групи отримували стандартну антибактеріальну (азитроміцин 500 мг № 3) та відхаркувальну (амброксол 30 мг 3 рази на день, 10 днів) терапію загострення ХБ. Після лікування у хворих обох груп повторно дослідили стан МЦК.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за методом варіаційної статистики, згідно з наведеними у спеціальних керівництвах формулами [1, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні хворих із хронічною патологією органів дихання встановлено, що час, протягом якого у досліджуваному мокротинні визначаються гемовмісні речовини, значно більше, ніж аналогічний показник у відносно здорових людей. Таким чином, час повного виведення індикатору у хворих на хронічний бронхіт першої групи склав $126,95 \pm 4,78$ години ($p < 0,001$), другої групи – $125,80 \pm 5,65$ години ($p < 0,001$). Значення p наведені у порівнянні з контрольною групою. Час виведення індикатору у контрольній групі склав $34,00 \pm 6,80$ години. Таким чином, з вищенаведених даних зрозуміло, що в контрольній групі хворих за рахунок застою мокротиння час, протягом якого в мокротинні визначається індикатор, не перевищує 48 годин. У всіх досліджених хворих із часом виведення індикатору, що перевищує 48 годин, визначаються клінічні ознаки мукоциліарної недостатності (МЦН), яка потребує корекції. Порівняння стану МЦК при хронічних захворюваннях органів дихання та практично у нормі наочно продемонстроване на рис. 1.



■ група 1 ■ група 2 ■ контрольна група

Рис. 1. Час мукоциліарного транспорту до лікування

Після проведеного лікування час виведення індикатору у групі 1 склав $36,23 \pm 2,70$ години, у групі 2 - $48,00 \pm 4,18$ години. Тобто відмічається скорочення часу повного виведення індикатору у середньому у 2,5 рази, що свідчить про настання ремісії захворювання та компенсації МЦН. У хворих, які приймали АГТ препарати (група 1), отримані більш високі результати ($p < 0,01$) (рис.2), що легко пояснюється комплексним впливом АГТ препаратів на організм. А саме: протизапальною та імуномодулюючою дією Траумелю С; відхаркувальним, спазмолітичним та протизапальним ефектами Бронхалісу-Хеєль; міцними лімфодренажними властивостями Лімфоміозоту, його здатністю підсилювати бар'єрні функції лімфатичних вузлів. Покращення стану Мукози Композитум відновлювати та підтримувати бар'єрні функції слизових оболонок організму, зокрема дихальних шляхів, мати на них репаративну, протизапальну, імуномодулюючу, муколітичну та дезінтоксикаційну дію.

Час МЦК до та після лікування ($M \pm m$)

	Час МЦК до лікування ($M \pm m$, години)	час МЦК після лікування ($M \pm m$, години)
Група 1	126.95 ± 4.78	36.23 ± 2.70
Група 2	125.80 ± 5.65	48.00 ± 4.18
Контрольна група	34.00 ± 6.80	

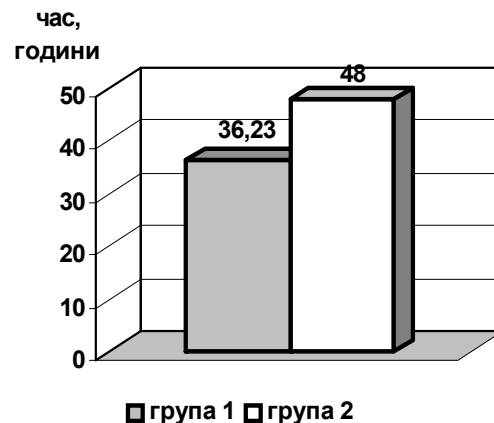


Рис. 2. Час мукоциліарного транспорту після лікування

ВИСНОВКИ

1. Доцільно досліджувати стан МЦК у пацієнтів із патологією бронхолегеневої системи для індивідуального підбору лікування та контролю над ефективністю терапії.
2. Проведене дослідження підтвердило зниження ефективності роботи МЦК в умовах хронічного запалення.
3. Антигомотоксичні препарати доцільно застосовувати у комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт з метою відновлення ефективного функціонування МЦК, що пов'язано з органоспецифічною регенеруючою дією препаратів на слизові оболонки організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ.- М.:Практика, 1998.- 459с.
2. Касаткин Ю.Н., Иванов А.И., Выренкова Н.Ю. Состояние мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарного транспорта при хроническом бронхите на фоне длительного курения // Клинич. медицина.- 1991.- №5.- С.50-52.
3. Кобылянский В.И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы // Терапевт. арх.- 2001.- №3.- С.73-76.
4. Кобылянский В.И., Кокосов А.Н., Чернякова Д.Н. Функционально-морфологическое исследование мукоцилиарной системы на этапах болезни у больных хроническим бронхитом // Терапевт. арх.- 1997.- №3.- С.12-16.
5. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- К.: МОРИОН, 2000.- 319с.
6. Пилипчук Н.С., Прохорова И.В. О методике исследования мукоцилиарного клиренса у больных с воспалительными заболеваниями легких // Пробл. туберкулеза.- 1991.- №7.- С.49-51.
7. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Мукоцилиарный транспорт при хроническом бронхите // Сов. медицина.- 1987.- №10.- С.3-5.
8. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель: (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). – Рязань: Рязгосмед ун-т, 2002.- 104с.

УДК 616.441-008.64:616.8-036-072.7

О.С. Петров

КЛІНІКО - НЕЙРОДИНАМІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: гіпотиреоз, електроенцефалографія, викликані потенціали

Key words: hypothyroidism, electroencephalography, evoked potentials

Резюме. В статті приводиться клінічне описання групи пацієнтів з гіпотиреозом, проаналізовані особливості неврологічного статусу і параметри спонтанної і викликані біоелектричної активності головного мозку. Група спостереження сформована в результаті клінічного обстеження 52 хворих гіпотиреозом, з них 32 з манифестним і 20 – з субклінічним гіпотиреозом. Установлена зв'язь характеру і ступені змін функціонального стану нервової системи со ступеню вираженості дефіциту функції щитовидної залози.

Summary. In the article a clinical description of the group of patients with hypothyroidism is resulted, the features of the neurological status and parameters of the spontaneous and evoked bioelectric activity of the brain are analyzed. The group of observation was formed as a result of clinical examination of 52 patients with hypothyroidism, 32 – with demonstrative and 20 – with subclinical hypothyroidism. The connection of character and degree of changes of a functional condition of nervous system with a degree of expressiveness of deficiency of thyroid gland function is fixed.

Останнім часом в Україні спостерігається підвищення розповсюдженості ендокринної патології, зокрема станів, пов'язаних із патологією щитоподібної залози. Питома вага таких розладів є дуже значною і поступається за кількістю лише цукровому діабету. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу в популяції сягає 10-12%[1]. Саме це робить проблему діагностики і лікування розладів тиреоїдної системи актуальною і дуже важливою в сучасних умовах.

Гіпотиреоз є клінічним синдромом, який зумовлений стійкою тривалою недостатністю гормонів щитоподібної залози в організмі або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні. За ступенем вираженості розрізняють субклінічний гіпотиреоз, при якому спостерігається підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) при нормальному вмісті тиреоїдних гормонів, та явний, або манифестний гіпотиреоз, при якому спостерігається також зниження вмісту тиреоїдних гормонів, який, в свою чергу, розділяється на компенсовані і некомпенсовані форми. В переважній більшості випадків гіпотиреоз є первинним [1] і представляє собою наслідки аутоімунного процесу, але досить часто спостерігаються і ятрогенні чинники цієї патології. За даними деяких досліджень, не менше третини випадків гіпотиреозу є саме ятрогенними.

Клінічний перебіг гіпотиреозу характеризується різноманітними клінічними проявами, які стосуються всіх органів і систем організму

людини і впливають на якість життя хворих. Однак не всі зміни є зрозумілими і однозначними, а літературні дані є досить різними у різних авторів. [2,3,4]. З боку нервової системи спостерігаються такі розлади, як значні порушення пам'яті, порушення настрою, депресії [6], спостерігаються також зміни електрофізіологічних параметрів периферичних нервів [5]. Такі зміни, безумовно, пов'язані з функціональним станом нервової системи, що потребує уточнення характеру нейрофізіологічних основ цих порушень.

Метою роботи є вивчення характеру змін спонтанної та викликані біоелектричної активності головного мозку у хворих на гіпотиреоз і встановлення зв'язку таких змін із характером та ступенем недостатності функції щитоподібної залози і оптимізація підходів до діагностики цієї патології

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Методи обстеження. Були використані загальноклінічні та інструментально - лабораторні методи обстеження: електроенцефалографія (ЕЕГ), зорові викликані потенціали (ЗВП). Реєстрація ЕЕГ проводилася в екранованому приміщенні, використовувалася система на базі IBM PC\AT Pentium III і 20-ти каналного електроенцефалографа виробництва Medic - ХАІ (Харків). Зорові викликані потенціали (ЗВП) реєструвалися за період 500 мс, як відгук на спалах червоного світла частотою 1 Гц на тому ж обладнанні.

Клінічна характеристика групи обстежених хворих: обстежено 52 пацієнти віком від 28 до 55

років із встановленим діагнозом гіпотиреозу, яких було поділено на 2 групи. В першу з них було включено 32 особи, які мали підвищений рівень ТТГ при наявному зниженні Т₄ (маніфестний гіпотиреоз), до другої групи ввійшли 20 осіб, які мали субклінічні прояви гіпотиреозу, тобто у них спостерігалось підвищення рівня ТТГ в сироватці крові при нормальних показниках Т₄.

Як контрольна група було обстежено 23 здорових особи порівняного віку (табл. 1).

Із 32 осіб, які склали першу групу, скарги на кваліть пред'являли 24(75%) пацієнти, мерзлякуватість турбувала 21(66%) хворого, погіршення пам'яті спостерігалось у 17(53%) випадках. У 3 осіб з цієї групи таких скарг не спостерігалось. У другій групі скарги на кваліть відмічали у 5(25%) випадках, погіршення пам'яті турбувало 4(20%) чоловік. При неврологічному огляді було виявлене сповільнення тужневих рефлексів у 11(34,4%) і 3(15%) обстежених першої і другої груп відповідно, зниження м'язового тону спостерігалось у 14(43,8%) випадках в першій групі і у 6(30%) осіб другої групи. Порушення координації у вигляді невпевненого виконання координаторних проб виявлено у 13(40,6%) обстежених в першій групі, в другій групі таких розладів не зазначено.

Клінічна характеристика групи спостереження

Скарги	Гіпотиреоз		Контроль
	маніфестний	субклінічний	
Кваліть	24(75%)	5(25%)	-
Мерзлякуватість	21(66%)	-	-
Погіршення пам'яті	17(53%)	4(20%)	-
Координаторні розлади	13(40,6%)	-	-
Сповільнення рефлексів	11(34,4%)	3(15%)	-
Зниження тону м'язів	14(43,8%)	6(30%)	-
Всього хворих у групі	32	20	23

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При реєстрації спонтанної біоелектричної активності головного мозку низьковольтна, сплюснена ЕЕГ (рис.1) значно частіше реєструвалася у хворих із маніфестним гіпотиреозом і була виявлена у 29 (90,6%) осіб першої групи. У другій групі спостереження ЕЕГ низьковольтного типу була виявлена у 9 (45%) осіб.

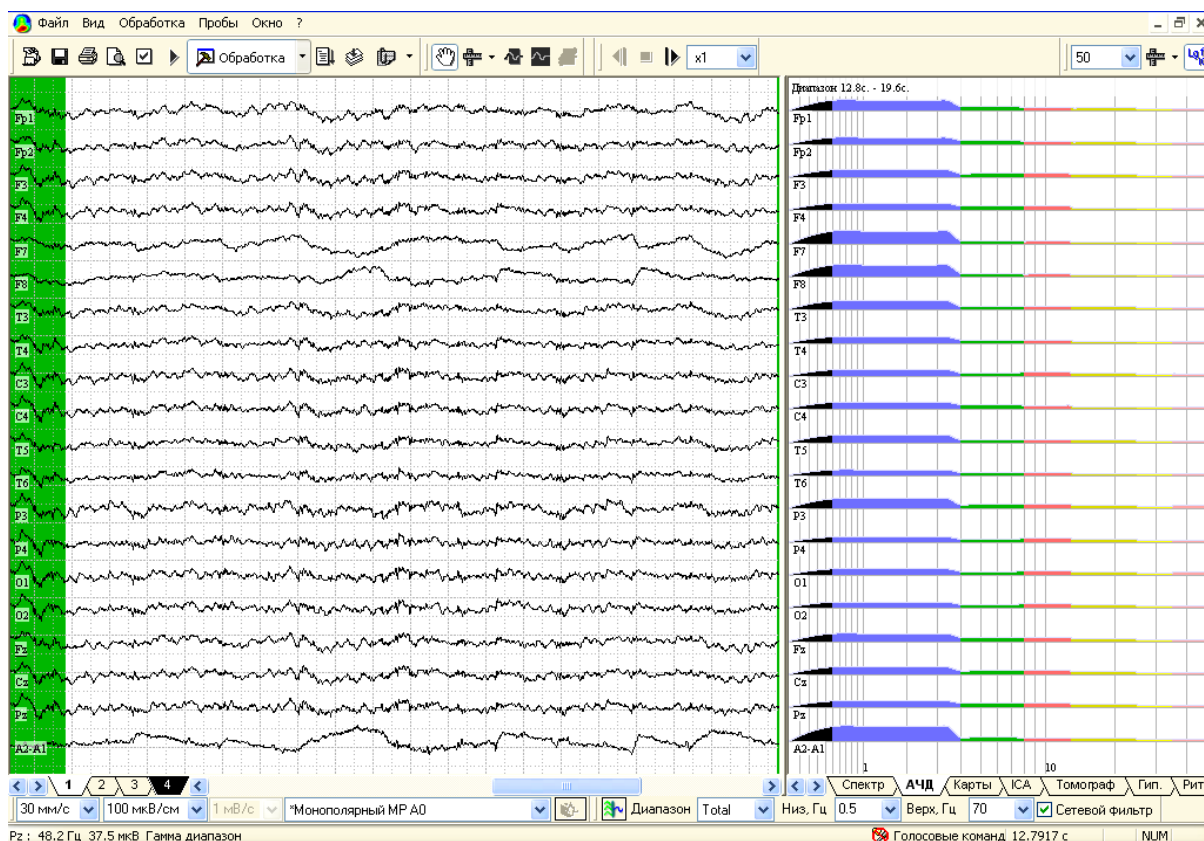


Рис. 1. Сплюснений тип ЕЕГ

Загалом ЕЕГ із зниженою амплітудою сплющеного типу була виявлена у 38 хворих, що складає 73% від кількості спостережень в обох групах.

Параксизмальна активність реєструвалася пе-

реважно у вигляді спалахів альфа – ритму, які походили переважно з потиличних ділянок. Питома вага виявлення таких проявів не мала достовірної різниці в обох групах.

Таблиця 2

Характеристики показників спонтанної біоелектричної активності головного мозку при субклінічному і маніфестному гіпотиреозі у порівнянні з групою контролю

Показники ЕЕГ		Групи спостереження		
		гіпотиреоз		контроль
		маніфестний	субклінічний	
Амплітудні показники	Норма	3(9,4%)	11(55%)	20(87%)
	Зниження	29(90,6%)	9(45%)	3(13%)
Реакція активації	Явна	0	13(65%)	22(95,7%)
	Неповна	30(93,8%)	7(35%)	1(4,3%)
	Парадоксальна	2(6,3%)	0	0

Реакція активації характеризувалася як неповна або відсутня у 30 (93,8%) осіб першої групи і у 7 (35%) осіб другої групи, у 2 (6,3%) пацієнтів першої групи спостерігалась парадоксальна реакція. Всі показники спонтанної електричної активності в обох групах достовірно відрізнялися від групи контролю (табл. 2).

При вивченні параметрів ЗВП було виявлено збільшення латентностей зорових викликаних потенціалів у пацієнтів обох груп у порівнянні з групою контролю. У пацієнтів першої групи було виявлено значне зниження амплітуди і збільшення латентностей зорових викликаних потенціалів. Ступінь змін у вищій, когнітивній фазі об-

робки інформації був грубим, найбільш вираженими були зміни параметрів компонентів ЗВП - Н3, П3, Н4, П4 (рис 2), які відбивають порушення складних інтегративних зв'язків ЦНС, лімбічної системи, неспецифічних утворень ретикулярної формації у тісній взаємодії з корковими модально специфічними аналізаторами. У пацієнтів другої групи ЗВП також мали знижену амплітуду та подовжені латентності, але зміни були менш грубими, а вираженість змін параметрів компонентів ЗВП - Н3, П3, Н4, П4 достовірно меншою. Показники обох груп суттєво відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи (табл. 3).

Таблиця 3

Значення латентних періодів ЗВП (мс) при маніфестному та субклінічному гіпотиреозі у порівнянні з групою контролю

	Контрольна група		Основна група			
			маніфестний гіпотиреоз		субклінічний гіпотиреоз	
	М	±m	М	±m	М	±m
П1	24,0	1,1	22,35	1,7	48,3	1,6
Н1	37,3	1,0	33,76	2,1	47,62	2,5
П2	55,0	1,1	60,68	2,6	69,52	2,31
Н2	71,2	2,0	61,36	2,8	77,65	2
П3	106,0	1,7	118,75*	2,9	128,86*	3,0
Н3	123,2	2,1	139,12*	2,5	153,88*	3,9
П4	160,7	4,8	171,96	2,9	189,64*	4,3
Н4	207,2	5,0	229,37*	5,9	253,52*	5,5

Примітка: * - значущі зміни в порівнянні з нормою (p<0,05)

З наведених даних зрозуміло, що нервова система зазнає значних змін на фоні гіпотиреозу. Виявлення таких змін можливе при клінічному огляді хворих та застосуванні параклінічних ме-

тодів обстеження, а ступінь і характер їх знаходяться в залежності від вираженості дефіциту функції щитоподібної залози.

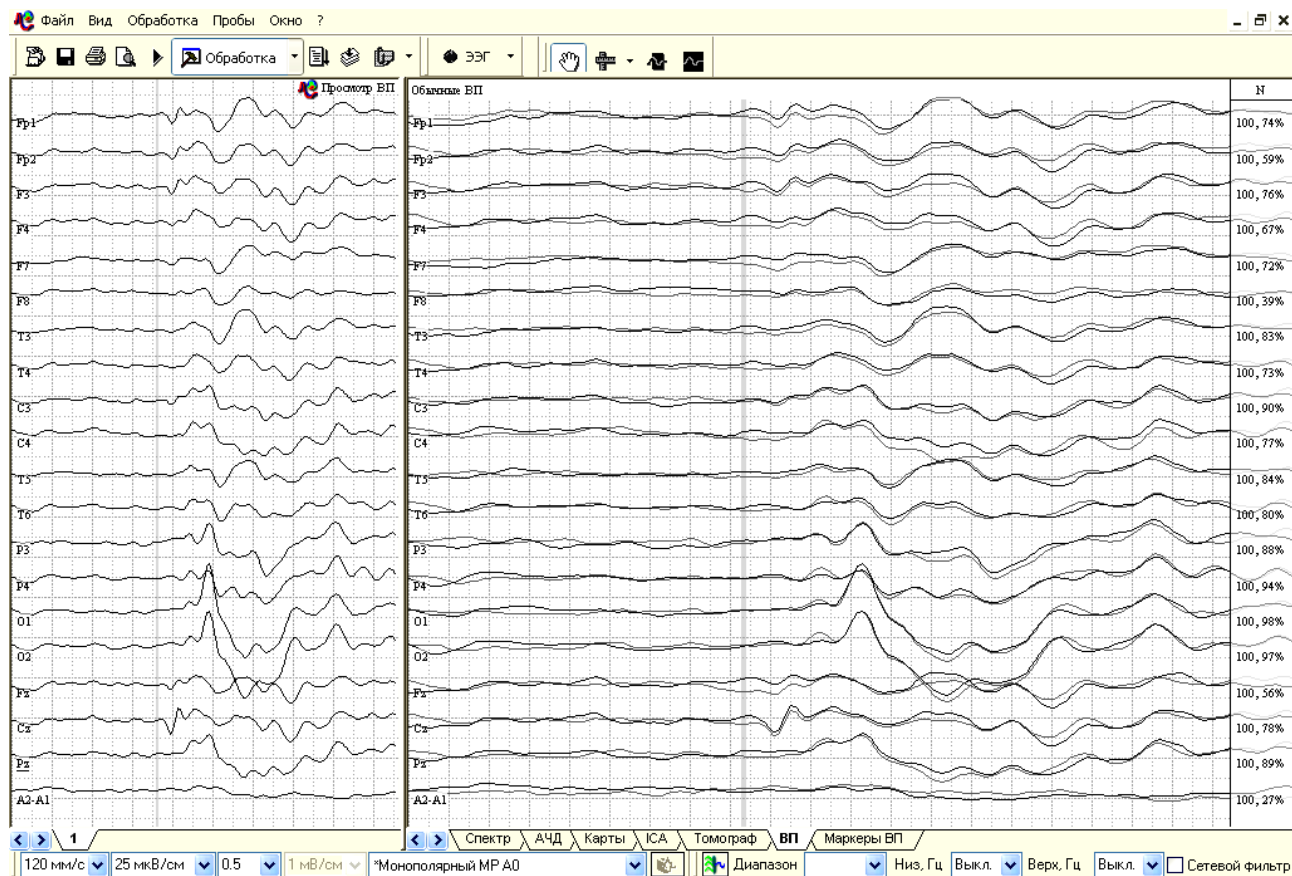


Рис. 2. Збільшення латентностей зорових викликаних потенціалів

ВИСНОВКИ

1. Показники спонтанної і викликанної біоелектричної активності головного мозку, які характеризують функціональний стан нервової системи, зазнають суттєвих змін у хворих на гіпотиреоз.
2. Ступінь і характер таких змін знаходяться в залежності від вираженості дефіциту функції щитоподібної залози.

3. При наявності навіть субклінічного гіпотиреозу функціональний стан нервової системи зазнає значних змін.
4. Пацієнтам із виявленим гіпотиреозом слід рекомендувати проходити неврологічний огляд і обстеження нервової системи за допомогою параклінічних методів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фадеев В.В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза // Лечащий врач. – 2005. – №5. – С. 26-28.
2. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a) / Arem R., Escalante D.A., Arem N. et al. // Metabolism. – 1995. – Vol.44. – P.1559-1563.
3. Kung A.W., Pang R.W., Janus E.D. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol.43. – P.445-449.
4. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy / Yildirimkaya M., Ozata M., Yilmaz K. et al. // Endocrinol. J. – 1996. – Vol.43. – P.731-736.
5. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism / Misiunas A., Niepomniszcze H., Ravera B. et al. // Thyroid. – 1995. – N5. – P.283 - 286.
6. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment / Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. et al. // Clin. Investig. – 1993. – Vol.71. – P.367-371.

УДК 616.133-004.6:612.176:612.018

С.О. Дудукіна

СТАН СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ, ГІСТАМІНРЕАКТИВНОЇ ТА СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ГОЛОВИ

Дніпропетровська державна медична академія

кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

(зав. - член-кор. НАН та АМН України, засл. діяч науки, лауреат Державної премії України та премії Уряду Російської Федерації, д. мед. н., проф. Л.В. Новицька-Усенко)

Ключові слова: стрес, адаптація, каротидна ендартеректомія
Key words: stress, adaptation, carotid endarterectomy

Резюме. В статті описані зміни в функціонуванні стресс-реалізуючих і стресс-лімітуючих систем організму у хворих з дисциркуляторної енцефалопатією атеросклеротического генезу, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу в каротидному басейні. Встановлено, що при поступленні в нейрохірургічний стаціонар у пацієнтів, які потребують проведення каротидної ендартеректомії, резерви систем, реалізуючих і обмежуючих реакцію на стрессові фактори, значно вичерпані. Наблюдается активация стресс-реализующих звеньев симпато-адреналовой и гистаминреактивной систем при физиологических значениях дофаминергического звена и последовательное истощение адаптационных механизмов. Серотонинергическая система у данной категории больных является основной в процессах лимитации стресса.

Summary. The article describes changes in functioning of stress-realizing and stress-limitation systems of organism in patients with dyscirculation encephalopathies of atherosclerotic genesis which survived acute violations of cerebral blood circulation in a carotid pool. It is determined that in patients which need carotid endarterectomy, on admission to neuro-surgical unit reserves of the systems which realize and limit the reaction on stress factors are considerably exhausted. Activation of stress-realizing links of sympatho-adrenal and histamin-reactive systems in physiologic values of dopaminergic link, successive exhaustion of adaptation mechanisms is observed. Serotoninerгic system in this category of patients is the basic one in the processes of stress limitation.

Питання про вибір виду та методу анестезії при каротидній ендартеректомії залишається невирішеним. Для проведення знеболення використовуються як регіонарна, так і загальна анестезія. Але на теперішній час немає контрольованих, рандомізованих, проспективних досліджень, які показали б довгострокові переваги однієї методики над іншою в клінічному статусі, частоті побічних неврологічних і кардіологічних ускладнень. Перевагами регіонарної анестезії вважаються активний контроль за перфузією мозку, можливість оцінки функції мозку під час припинення кровообігу в сонній артерії, збереження свідомості пацієнтів, зниження серцево-судинних ускладнень, скорочення часу перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії і в лікарні взагалі, відмова від інтубації і подальшої екстубації трахеї [9, 13]. Регіонарна анестезія з використанням блокади шийного сплетіння суттєво не впливає на параметри центральної гемодинаміки [10] та дозволяє визначити ішемію міокарда самим пацієнтом до появи змін на ЕКГ

[6]. Найбільш поширена тактика регіонарної анестезії при каротидній ендартеректомії - блок глибокого шийного сплетіння, який об'єднують з блоком поверхневого шийного сплетіння або блоком зірчастого вузла, місцевою інфільтраційною або епідуральною анестезією. При так званому «високому» стенозі виконують блокаду нижньощелепового нерва доступом із порожнини рота [1,2]. Незважаючи на чисельні переваги, регіонарну анестезію часто супроводжують небезпеки, які бувають важко ліквідувати, - кашель, нездатність зберігати нерухомість, депресія дихання, при попаданні анестетика в кров можуть розвиватися судоми [7, 12]. Необхідність виконання маніпуляцій біля основи черепа при високому розташуванні стенозу суттєво ускладнює проведення хірургічного втручання під місцевою анестезією. В дослідженні Shifrin E.G [14] у 16% хворих місцева анестезія була продовжена загальною у зв'язку з виникненням порушень респіраторної функції та втратою свідомості. В дослідженнях Покровського В.Н. [11] показано,

що у хворих, які були оперовані під наркозом, частота післяопераційних транзиторних ішемічних атак в чотири рази перевищує такі при місцевій анестезії, але загальна частота післяопераційних неврологічних ускладнень не залежить від виду знеболювання.

Перевагами загальної анестезії при виконанні каротидної ендартеректомії вважають те, що вона забезпечує більший комфорт для пацієнта і медичного персоналу, полегшує контроль за диханням і кровообігом, своєчасну корекцію ускладнень, зниження метаболізму мозку в ході наркозу, забезпечує церебропротективний ефект [6]. Тобто загальна анестезія - це надзвичайно зручний захист мозку від больової імпульсації та циркуляторної гіпоксії.

Інтраопераційний рівень катехоламінів пов'язаний з анатомо-функціональними особливостями органу, який оперують, характером оперативного втручання, ступенем травматизації тканин [4, 8].

Анестезіологічна допомога повинна захищати організм від операційного стресу за рахунок визначених процесів його реалізації та лімітації. Недостатній захист від агресії під час операції значно погіршує перебіг післяопераційного періоду та результати оперативного втручання. Передопераційне визначення активності біологічно активних речовин дозволить, на наш погляд, вибрати патогенетично обґрунтований метод анестезіологічного забезпечення для підтримки гомеостазу в інтраопераційному періоді та адекватної реакції організму на хірургічну агресію.

Мета роботи: вивчити стан адаптаційних механізмів у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією атеросклеротичного генезу, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу, для можливості патогенетичного обґрунтування вибору методу анестезіологічного забезпечення каротидної ендартеректомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 85 пацієнтів з атеросклерозом магістральних артерій голови, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу та яким планувалося нейрохірургічне оперативне втручання. Причиною госпіталізації до стаціонару були оклюзуючі атеросклеротичні ураження артерій каротидного басейну і поєднана клініка судинно-мозкової недостатності.

Функціональний стан симпато-адреналової системи (САС) оцінювали за допомогою визначення рівню адреналіну (А), норадреналіну (НА), діоксифенілаланіну (ДОФА) та дофаміну (ДА) спектро-флюориметричним методом Матліної. Визначення рівня вінілін-мігдалевої кислоти (ВМК), як кінцевого продукту інактивації катехоламінів, проводили методом високовольтного електрофорезу на папері за Т.Д. Большаковою

[3]. Поряд із кількісним визначенням компонентів САС визначалися коефіцієнти їх відносної активності. Значення кожного з них пропорційне активності речовини, яка знаходиться в чисельнику. Були розраховані наступні коефіцієнти: А/НА, НА/ДОФА, ДОФА/ДОФА. Були розраховані також коефіцієнти відношення суми катехоламінів до їх попередників: А+НА/ДОФА, А+НА+ДОФА/ДОФА. Відношення А/НА розцінюється як переваги гормонального чи медіаторного ланцюжка САС. Відношення ДОФА/ДОФА вказує на рівень активності синтезу ДОФА, а відношення НА/ДОФА – на рівень активності синтезу НА. Активність серотонінергічної системи (СЕС) оцінювалась за допомогою екскреції серотоніну та його метаболіту 5-оксііндолацетової кислоти (5-ОІОК). Активність гістамінреактивної системи (ГРС) оцінювали за рівнем екскреції гістаміну та його попередника гістидину. Рівень серотоніну, гістаміну та гістидину визначали методом Ц.І. Герасимової [5]. Для виявлення питомої ваги кожного з компонентів системи використовувався коефіцієнт Г/С. Рівень коефіцієнту С/5-ОІОК дозволяє визначити відносну активність обміну серотоніну. Його підвищення вказує на перевагу процесів синтезу над інактивацією.

Катехоламіни дуже швидко елімінують з кровотоку, тому концентрації їх у крові є малоінформативними для відображення процесів синтезу та інактивації, сеча є найбільш доступним та інформативним середовищем для визначення їх рівня та обміну. Збирання сечі у всіх пацієнтів проводилося з 9 до 11 години ранку. Показники перелічувались на погодинні та добові, порівнювалися з такими у практично здорових людей. За нормальні брали середні добові показники 40 практично здорових добровольців, які були обстежені в нашій клініці [8]. Для виявлення стану САС, ГРС та СЕС у хворих на атеросклеротичні гемодинамічно значущі стенози ВСА проводили дослідження сечі в передопераційному періоді перед тим, як хворий дізнавався про попереднє оперативне втручання.

Дані клініко-фізіологічних та біохімічних методів дослідження приведені в міжнародній системі одиниць СІ. Аналіз результатів проведений за допомогою статистичної оцінки достовірності відмінностей за критерієм Стьюдента з використанням програми Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень адреналіну, який виділявся з сечею у хворих із судинно-мозковою недостатністю атеросклеротичного генезу, коливався практично в межах фізіологічних показників і сягав $80 \pm 13,95$ нмоль/добу. Норадреналін дещо перевищував контрольний показник ($p=0,37$) і в середньому становив $86,21 \pm 32,71$ нмоль/добу. Коефіцієнт А/НА незначно перевищував контрольний, що

вказує на формування провідної ролі гормонального ланцюжка САС в реалізації хронічного стресу, пов'язаного з атеросклерозом. При аналізі найближчих попередників КА встановлено, що рівень ДА складав $813,765 \pm 126,52$ нмоль/добу і статистично недостовірно перевищував контрольний показник на 7,13% ($p=0,37$). Тобто реалізація стресу обмежувалася деяким підсиленням активності стрес-лімітуючого ланцюжка САС. Рівень ДОФА був достовірно нижчим за показник у здорових людей ($p=0,001$) – на 88,39%. Значно знижена екскреція ДОФА у хворих із судинно-мозковою недостатністю може свідчити про виснаження адаптивних можливостей САС, що підтверджується підвищенням коефіцієнту ДА/ДОФА на 10836% від норми. Показник А+НА/ДА практично не відрізнявся від фізіологічного, а коефіцієнт А+НА+ДА/ДОФА перевищував контрольний на 964,82%, що вказувало на зменшення резервних можливостей САС через прискорений перехід ДА з ДОФА та відсутність накопичення ДОФА. Рівень ВМК коливався в межах фізіологічних значень. Коефіцієнт ВМК/А+НА, який вказує на адекватність процесів інактивації катехоламінів рівню їх секреції, був на 19,04% нижчим за фізіологічний (табл. 1).

Таблиця 1

Показники рівня активності симпатoadреналової системи в передопераційному періоді у хворих на атеросклероз МАГ (M±m)

Параметр/групи	Практично здорові n=40	Хворі на атеросклероз МАГ n=105	p
Адреналін, нмоль/добу	M=63,76 m=±6,73	M=80 m=±13,95	$p_{1-0}=0,23$
Норадреналін, нмоль/добу	M=73,22 m=±9,01	M=86,21 m=±32,71	$p_{1-0}=0,37$
Дофамін, нмоль/добу	M=755,95 m=±83,49	M=813,76 m=±126,52	$p_{1-0}=0,37$
ДОФА, нмоль/добу	M=767,52 m=±85,51	M=89,08 m=±14,36	$p_{1-0}=0,0001^*$
ВМК, мкмоль/добу	M=29,09 m=±2,66	M=28,88 m=±5,57	$p_{1-0}=0,39$
А/НА	M=0,87	M=0,92	
НА/ДА	M=0,97	M=0,1	
ДА/ДОФА	M=0,98	M=10,62	
А+НА/ДА	M=0,18	M=0,182	
А+НА+ДА/ДОФА	M=1,16	M=12,40	
ВМК/А+НА	M=0,21	M=0,17	

Примітка: статистично достовірні відмінності показників від аналогічних значень контрольної групи дослідження позначені символом (*)

Таким чином, у хворих з атеросклерозом МАГ з боку САС відбувається незначна активація гормональної ланки з переважанням її в загальному комплексі функціонування САС, коливання в межах фізіологічної норми медіаторної та послідовне виснаження резервних можливостей системи. Спостерігається незначна перевага синтезу катехоламінів над їх метаболізмом (рис. 1).

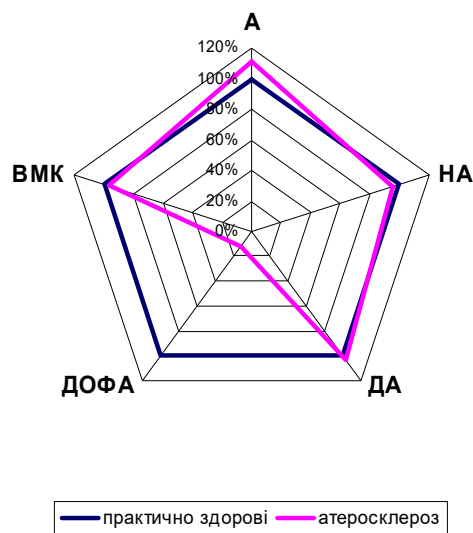


Рис. 1. Стан симпато-адреналової системи у хворих на атеросклероз МАГ при надходженні до стаціонару

Поряд зі змінами, які відбувалися в функціонуванні САС, відмічена динаміка і в діяльності ГРС та СЕС. Як видно із таблиці, характерною рисою у хворих на атеросклероз є підвищення концентрації гістаміну, який екскретується з сечею. Його рівень у середньому склав $3,81 \pm 1,38$ мкмоль/добу і недостовірно ($p=0,15$) перевищив контрольний на 50,13%. Таким чином, активність стрес-реалізуючих процесів у хворих із судинно-мозковою недостатністю підтримує збудження гістамінреактивної системи. Рівень гістидіну знаходився в фізіологічних межах. Тому, найбільш ймовірно, у хворих із судинно-мозковою недостатністю, зумовленою атеросклеротичним ураженням ВСА, зростання рівню гістаміну може бути пов'язане і зі зменшенням швидкості його ферментативної інактивації. Рівень серотоніну у хворих достовірно ($p=0,0001$) значно перевищував контрольні показники, а 5-ОІОК практично не відрізнявся від нормальних значень. Коефіцієнт С/5-ОІОК був значно вищим у порівнянні з контролем. На переважання фізіологічних ефектів СЕС вказує і зменшений рівень коефіцієнту Г/С у всіх групах хворих (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники рівня активності
гістамінреактивної та серотонінергічної
систем у передопераційному періоді у
хворих на атеросклероз МАГ (M±m)**

Параметр/групи	Практично здорові n=40	Хворі на атеросклероз n=105	p
Гістамін мкмоль/добу	M=1,9 m=±0,24	M=3,81 m=±1,38	p=0,15
Гістидин мкмоль/добу	M=376,36 m=±49,09	M=325,43 m=±120,24	p=0,39
Серотонін мкмоль/добу	M=0,875 m=±0,13	M=2,99 m=±0,58	p=0,0001*
5-ОІУК мкмоль/добу	M=18,02 m=±1,64	M=17,59 m=±5,49	p=0,39
Г/С	M=2,17	M=1,31	
С/5-ОІУК	M=0,05	M=0,16	

Примітка: статистично достовірні відмінності показників від аналогічних значень контрольної групи дослідження позначені символом (*)

Таким чином, відбувається активація ГРС та виснаження її резервних можливостей. СЕС у хворих із судинно-мозковою недостатністю ймовірно являється основною в лімітації стресу, у зв'язку з виснаженням САС, причому синтез серотоніну переважає його інактивацію шляхом утворення 5-ОІУК (рис. 2).

Отже, при надходженні до нейрохірургічного стаціонару у хворих із двостороннім атеросклеротичним стенозом ВСА спостерігається переважання гормональної ланки САС та ГРС при коливанні в межах фізіологічних значень дофамінергічної ланки та активації серотонінергічної, на фоні значного послідовного виснаження резервів САС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анастезиологическое обеспечение каротидной эндартерэктомии / Steen S.N., Zelman V., Berger J.M., Lumb Ph.D. // Укр. журн. екстремальної медицини ім.Г.О.Можаєва. – 2004. – Т.5, №2. – С.12-19.
2. Белов Ю.В., Кузьмин А.Л. Каротидная эндартерэктомия под местной анестезией у больных с изолированными, множественными и сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2002 - Т. 8, №3. - С. 76-79.
3. Большакова Т.Д. Определение винилминдальной кислоты с использованием высоковольтного электрофореза на бумаге // Методы исследования некото-

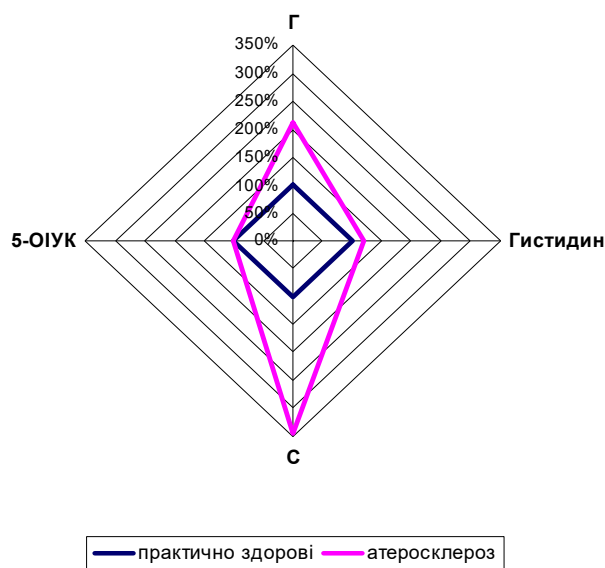


Рис. 2. Стан гістамінреактивної та серотонінергічної систем у хворих на атеросклероз МАГ при надходженні до стаціонару

ПІДСУМОК

Проведене дослідження стану симпато-адреналової, гістамінреактивної та серотонінергічної систем показало, що у формуванні адаптаційної відповіді на хронічний стрес, яким є атеросклероз, у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку та попередніми гострими порушеннями мозкового кровообігу переважають реалізуючі механізми з поступовим виснаженням резервів систем захисту від стресових реакцій. Метод анестезіологічного забезпечення каротидної ендартеректомії повинен впливати на патогенетичні ланки формування стресу і запобігати негативному впливу операційної агресії, а при його виборі у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією атеросклеротичного генезу необхідно враховувати зміни у функціонуванні адаптаційних механізмів.

рых гормонов и медиаторов: Тр. 1 МОЛМИ по новой аппаратуре и методикам.-М., 1965.- Вып. 3. - С. 65-68.

4. Возрастные аспекты адаптации к операционной травме и анестезии / Л.В Усенко, В.В. Фроленко, Л.А. Мальцева, С.М. Ермаков. – К. :Здоровье, 1992. - 264 с.

5. Герасимова Ц.Н. Определение серотонина, 5-окситриптофана, 5-ОІУК, гистамина и гистидина в одной пробе биологического материала // Лаб. дело. - 1977. - №1. - С. 14-21.

6. Гелб А., Херрик И. Каротидная эндартерэктомия: продолжающийся выбор // Актуальные проб-

лемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. - Архангельск, 2003. - С. 78-83.

7. Зельман В., Струм Э. Осложнения анестезии в нейрохирургии // Нейрохирургия. - 2000.- № 4. - С. 7-12.

8. Клигуненко Е.Н. Механизмы адаптации к тяжелой черепно-мозговой травмы и способы защиты головного мозга от гипоксии.: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Днепропетровск, 1991. - 41с.

9. Кобза І.І. Хірургічне лікування патологій внутрішньої сонної артерії // Серце і судини. - 2003. - № 1.- С. 85-89.

10. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Бережной Д.А. Профилактика ишемии головного мозга при реконструктивных операциях на сонных артериях по поводу атеросклероза // Реаниматология. Ее роль в совре-

менной медицине: Материалы конф. / Под. ред. Мороз В.В. - М., 2004. - С. 159-163.

11. Непосредственные результаты каротидной эн-дартерэктомии у больных с остаточными явлениями инсульта / В.Н. Покровский, В.Н. Дан, К.М. Нарлыев и др. // Хирургия. - 1993. - № 5. - С. 9-13.

12. Стин С.Н., Зельман В. Анестезия при каротидной эн-дартерэктомии // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2000. - Т. 6, № 4 - С. 71-80.

13. Bourke M. Mandibular nerve block 8in addition to cervical plexus block for carotid endarterectomy // Anest. Analg. - 1998. - N 87. - P. 1034-1036.

14. Carotid endarterectomy without angiography / Shifrin E.G., Bornstein N.M., Kantarovsky A. et al. // Brit. J. Surg.- 1996.- Vol.83, N. 8. - P. 1107-1109.



УДК 616.514-036.1-039.35:616-008.6:57.083.1/3

**І.О. Агафонова,
О.О. Ходжаєва,
С.Т. Маляренко,
І.С. Волкова,
К.Т. Хлизіна,
Т.Л. Симонова,
Т.В. Агафонова**

ІМУНОМІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ РЕЦИДИВНОЇ КРОПИВ'ЯНКИ ТА АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ

Обласний клінічний діагностичний центр
(директор – С.М. Корнілова)
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: хронічна рецидивна кропив'янка, дисбактеріоз, імуномікробіологічні дослідження

Key words: chronic exacerbating urticaria, disbacteriosis, immunomicrobiologic researches

Резюме. Больные хронической формой крапивницы и ангионевротического отека представляют собой неоднородную по этиологическим и патогенетическим механизмам группу. В результате проведенного обследования отобрано 310 пациентов, у которых имели место проблемы в системе пищеварения и получены отрицательные результаты специфического кожного тестирования с различными видами неинфекционных аллерговакцин. Этим пациентам проведено микробиологическое обследование с целью выявления наличия дисбактериоза кишечника, который был установлен в 71,3% случаев. «Качественный» дисбактериоз кишечника характеризовался наличием кишечной палочки с гемолитическими и слабоферментирующими свойствами, а количественный дисбактериоз кишечника характеризовался снижением количества бифидофлоры ниже установленных норм. У 69,23% больных отмечался смешанный дисбактериоз кишечника. При этом у больных с дисбактериозом кишечника отмечены нарушения в системе иммунитета. У больных с хронической формой крапивницы чаще встречались реактивный и иммунокомплексный типы иммунопатологического реагирования, учитывая которые возможно индивидуализировать терапию.

Summary. Patients with a chronic form of urticaria and angioneurotic edema constitute a heterogeneous group in their etiologic and pathogenetical mechanisms. As a result of the conducted inspection, 310 patients with problems in the digestive system and negative results of the specific skin testing with different types of noninfectious allergenes were selected. These patients underwent microbiologic inspection with the purpose to reveal intestinal disbacteriosis. The presence of intestinal disbacteriosis is revealed in 71,3 %

of cases. «Qualitative» intestinal disbacteriosis was characterized by the presence of intestinal rod with haemolitical and slightly ferment-producing properties, while quantitative intestinal disbacteriosis was characterized by the decline of B. Bifidum amount below set norms. In 69,23% of patients mixed intestinal disbacteriosis was marked. Thus, in patients with intestinal disbacteriosis the violations in the system of immunity are marked. In patients with chronic form of urticaria, anaphylactic and immunocomplex types of immunopathological reacting were met more frequently. This allowed to individualize therapy.

Кропив'янка як нозологічна форма відома медицині з давніх часів.

Кропив'янка та ангіоневротичний набряк розвиваються внаслідок одних і тих самих причин, в своїй основі мають одні і ті ж патофізіологічні механізми. За даними літератури, сполучений розвиток кропив'янки та ангіоневротичного набряку відмічено в 46-49% випадків [5]. Ці два захворювання звичайно розвиваються гостро та перебігають доброякісно. Проте на основі клінічних спостережень та деяких імунологічних досліджень виявлена хронічна кропив'янка неалергійної природи.

Основну роль у патогенезі кропив'янки та ангіоневротичного набряку відіграють медіатори, які виділяються під час дегрануляції опасистих клітин та базофілів крові. Описано багато причин, які можуть викликати дегрануляцію тканинних базофілів. Механізми, які призводять до дегрануляції, не завжди зрозумілі. Найбільш вивчений механізм IgE-опосередкованої дегрануляції мастоцитів. Щодо інших факторів, під впливом яких відбувається дегрануляція, то вони всі або діють прямо на мастоцити, або спочатку активують комплемент та калікреїн-кінінову систему. Кропив'янка та ангіоневротичний набряк, які розвиваються в таких випадках, отримали назву псевдоалергійних. На погляд В.І. Пицького та співавторів [1], є дві форми кропив'янки та ангіоневротичного набряку: алергійна, яка має імунологічний механізм утворення медіаторів, та псевдоалергійна, яка не має імунологічного механізму утворення медіаторів. У більшості пацієнтів із псевдоалергійною формою кропив'янки спостерігаються порушення функції гепатобілярної системи та шлунково-кишкового тракту, зокрема мікрофлори кишечника. Хворі на хронічну кропив'янку та ангіоневротичний набряк не мають ознак атопії. Відомо, що мікроби, які знаходяться у кишечнику, розщеплюють складні органічні сполуки, сприяють травленню. Мікробам нормальної кишкової флори притаманна ферментотворююча функція, а також імунізуючі властивості. Вона сприяє виробленню антитіл в організмі і таким чином підтримує неспецифічний імунітет. Імунітет за рахунок нормальної мікро-

флори виробляється не тільки проти умовно патогенних, але і проти патогенних бактерій [6]. Одним із клінічних проявів порушень у системі імунітету є дисбактеріоз кишечника. О.Ф. Білібін [2] трактує дисбактеріоз кишечника як стан зриву адаптації, порушення захисних та компенсаторних механізмів. Розвитку дисбактеріозу сприяє ферментна недостатність, різка зміна звичного способу життя, голодування, авітаміноз, активна гормоно- та антибактеріальна терапія, алергізація, зниження захисних функцій організму. У хворих із хронічними колітами клінічні прояви алергії пов'язані з сенсibilізацією до умовно патогенних мікроорганізмів. Так, хронічна інфекція в органах травлення може сприяти сенсibilізації організму. Сенсibilізація стінки кишечника до аутофлори підтримує хронічний перебіг запального процесу, призводить до дистрофічних, атрофічних і навіть деструктивних змін в органах внаслідок розвитку в них анафілактичних реакцій за типами феноменів Артюса і Шварцмана-Санареллі. В той же час у хворих із сенсibilізацією до екзо- та ендодергенів може виникнути схильність до захворювань, викликаних загальними та локальними інфекціями. Отже, не завжди можна стверджувати, що виникло первинно: дисбактеріоз або алергія. Наші знання про роль алергії в патогенезі шлунково-кишкових захворювань настільки невизначені, що можна вважати справедливим вислів «гастроінтестинальна алергія – діагноз, який часто передбачають, іноді намагаються об'єктивно оцінити та рідко встановлюють» [4].

Метою цієї роботи є вивчення у хворих на хронічну кропив'янку та ангіоневротичний набряк мікрофлори кишечника та виявлення взаємозв'язку між наявністю дисбактеріозу кишечника та проявами алергійної реакції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами обстежені пацієнти з клінічними проявами хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку у віці від 18 до 68 років. Чоловіків - 52%, жінок – 48%. Всім пацієнтам проведено загальноклінічні, сонологічні, імунологічні дослідження за тестами другого рівня за допомогою моноклональних "CD" – антитіл, а

також специфічне шкірне тестування алерговакцинами, які виробляються НВП «Імунолог» м. Вінниці.

Дослідження біоценозу кишечника проведене за загальноприйнятою методикою [7]. Статистичне опрацювання проведене на ПЕОМ за допомогою програми "Access", також з використанням критерію Стюдента. Достовірність розбіжностей вважалась встановленою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження нами відібрано 310 пацієнтів, у яких були проблеми в системі травлення та отримані негативні результати специфічного шкірного тестування, тобто відсутня будь-яка алергія. Цим пацієнтам проведено мікробіологічне обстеження з метою встановлення наявності дисбактеріозу кишечника.

Дисбактеріоз кишечника не встановлено у 89 пацієнтів, які страждали на хронічну кропив'янку та ангіоневротичний набряк. У той же час у 221 пацієнта встановлено дисбактеріоз кишечника: ізольований кількісний мав місце у 57 (25,79%) хворих; ізольовані якісні порушення мікрофлори встановлені у 11 (4,98%) пацієнтів (гемоліз, зниження ферментної активності, втрата рухомості); сполучення кількісного та якісного мали місце у 153 (69,23%) пацієнтів, які були подані в більшості сполученням гемолітичної E.Coli зі зменшенням кількості біфідобактерій нижче встановлених норм.

Кількісний дисбактеріоз кишечника характеризувався зниженням кількості біфідобактерій нижче за 10^{-8} у 115 пацієнтів, лактобактерій нижче за 10^{-7} був встановлений у 90 и кишечної палички нижче за 10^{-6} – у 88 хворих. Якісний дисбактеріоз кишечника характеризувався наявністю умовно патогенних мікроорганізмів, таких як E.Coli з гемолітичними, лактозонегативними та слабоферментуючими властивостями: 122, 6 и 57 пацієнтів відповідно; Proteus mirabilis встановлено у 7 и Proteus vulgaris – у 10 хворих, Staphilococcus aureus – у 8 пацієнтів, Klebsiella aerogenes – у 10 хворих, Citrobacter – у 6, Enterobacter aerogenes – у 5, Enterococcus cloacae – у 12, плісняові и дріжджові гриби роду Candida albicans i Geotrichium, відповідно, у 12 i 2 пацієнтів. Мікроби патогенної групи у жодного пацієнта не були встановлені. Як видно з наведених даних, у більшості пацієнтів мали місце якісні відхилення в біоценозі товстого кишечника. Отримані нами дані повністю корелюють з даними А.І. Парфьонова [8]. Будь-яких особливостей у клінічному перебігу дисбактеріозу товстого кишечника нами не встановлено. Тяжкість перебігу дисбактеріозу кишечника не корелювала з

тяжкістю перебігу клінічних проявів кропив'янки.

Оцінка мікробного спектру в залежності від пори року показала, що кількісний дисбактеріоз кишечника частіше діагностувався влітку, весною та восени, відповідно 40,5%, 36,2% и 35,2%. Якісні порушення в мікрофлорі кишечника частіше відмічалися влітку та восени, відповідно 26,8% и 18,9%.

Враховуючи ті обставини, що дисбактеріоз товстого кишечника може бути наслідком або причиною патології імунної системи, ми дослідили стан імунної системи у 250 обстежених пацієнтів. Отримані дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Параметри імунограми у хворих на хронічну кропив'янку (M±m)

CD3 (%)	37,6 ± 2,51*	IgE (ME)	85,2 ± 23,0
CD4 (%)	25,17 ± 1,85 *	IgA (г/л)	2,08 ± 0,09
CD8 (%)	11,67 ± 8,1	IgM (г/л)	1,66 ± 0,16
CD16 (%)	28,67 ± 9,7	IgG (г/л)	10,3 ± 0
CD22 (%)	14,1 ± 3,22 *	ЦІК (од. опт. пл.)	0,035 ± 0,98

Примітка: * - дані достовірні $p < 0,05$

Аналізуючи отримані результати, необхідно відмітити достовірне зниження CD3, CD4, CD22, які свідчать про порушення у клітинній ланці імунітету, що корелює з даними літератури.

У подальшому результати імунологічних досліджень вносилися в базу даних експертної системи з метою встановлення провідного типу імунопатологічного реагування, який дозволив провести патогенетично обгрунтовану імунокорекцію. В основу експертної системи покладена класифікація типів імунопатологічних реакцій за Gell & Coombs [11]. Отримані результати дослідження наведені в таблиці 2.

Як видно з наведених даних, у наших хворих переважали реагіновий та імунокомплексний типи імунопатологічного реагування, що корелює з даними вітчизняних та зарубіжних вчених [5,8,9,10].

Таким чином, аналіз результатів дослідження стану імунної системи дає можливість заключити, що імунні патогенетичні механізми далеко не однорідні. Крім того, не можна виділити домінування будь-якого механізму при розвитку захворювання. Очевидно, розвиток того чи іншого типу імунопатологічної реакції під впливом, здавалося б, єдиних етіологічних факторів є ре-

зультатом сполученого впливу конституційних, генетичних, імуногенетичних та інших реакцій [3].

Таблиця 2

Провідні типи імунопатологічного реагування у хворих на хронічну кропив'янку

Типи імунопатологічних реакцій	Частота стривальності різних типів імуного реагування (%)
I тип (реагінний)	31,3 ± 2,82
II тип (цитотоксичний)	11,5 ± 1,75
III тип (імунокомплексний)	39,5 ± 3,1
IV тип (Т-клітинно опосередкований)	6,64 ± 1,22
Патологія відсутня	12,1 ± 2,22

Після проведеного обстеження всім пацієнтам, у яких був встановлений дисбактеріоз товстої кишки, проведена індивідуалізована терапія. Вона включала застосування пробіотиків – «Флорадофілус» по 1-2 капсулі 3 рази на день в залежності від ступеня виразності дисбактеріозу в сполученні з ферментним препаратом «Креон» по 1 табл. 3 рази на день після їжі. Інші пробіотики не використовувались у зв'язку з тим, що препарат «Флорадофілус» містить штами бактерій дорослої людини, на відміну від «Біфіформу» та «Лінексу». Пацієнтам із реагінним типом імунопатологічного реагування застосовувались блокатори H-1 рецепторів («Телфаст-180», «Еріус» 1 раз на добу або препарати цетиризину – «Зіртек», «Аналергін», «Цетиризин» 1-2 рази на добу). Пацієнтам із провідним імунокомплексним типом імунопатологічного реагування до те-

рапії додавались ентеросорбенти («Ентеросгель», «Мультисорб» та ін.), блокатори гістамінових рецепторів не призначали. Призначену терапію продовжували протягом 3-4 тижнів. У результаті проведеного лікування позитивний клінічний результат був отриманий у 97,3% хворих. Контрольні дослідження не проводились.

ВИСНОВКИ

1. Хворі з хронічною формою кропив'янки та ангіоневротичного набряку репрезентують неоднорідну за етіологічними факторами та патогенетичними механізмами групу.

2. Проведене мікробіологічне обстеження цієї групи хворих дозволило встановити наявність дисбактеріозу товстої кишки у 71,3%.

3. У 69,23% випадків дисбактеріоз товстої кишки мав сполучені характеристики, а саме: гемолітична E.Coli сполучалася зі зниженою кількістю біфідобактерій, нижчою за встановлену норму.

4. Сред умовно патогенних мікроорганізмів основну роль відігравали E.Coli з гемолітичними та слабоферментуючими властивостями. Інші умовно патогенні мікроорганізми зустрічалися в одиничних випадках.

5. Необхідне не тільки проведення дослідження рівня загального IgE, стану імунної системи в цілому, але й встановлення провідного типу імуного реагування, за допомогою якого можна індивідуалізувати терапію.

6. Включити в терапію дисбактеріозу пробіотик, який належить до біологічно активних речовин і містить штами бактерій товстої кишки здорової дорослої людини.

7. Тяжкість перебігу дисбактеріозу кишечника не корелювала з тяжкістю перебігу клінічних проявів кропив'янки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека // Клинич. медицина.- 1970.- №2.- С.7.
 2. Бойцов А.Г., Лифляндский В.Г. Как победить дисбактериоз у детей и взрослых.- Санкт-Петербург: Нева, 2002.- 127с.
 3. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология.- Одесса: Б.и.,1999.- 603с.
 4. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.- 565 с.
 5. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации / Знаменский В.А., Дегтяр В.В., Кузьминский С.Н. и др. - К., 1986.- 27 с.
 6. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // Рус. мед. журн.- 1998.- Т.6, № 18.- С 8-11.
 7. Паттерсон Р., Греммер Л.К., Гринбергер П.А.

Аллергические болезни.- М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.- 734 с.
 8. Пепис Дж. Пищеварительный тракт и атопия // Гастроэнтерология. В 3-х ч. Ч. 2. Тонкая кишка / Под ред В.С. Чадвика, С.Ф. Филлипса.- 2-е изд., стереотип.- М.: Медицина, 1988.- С. 266-282.
 9. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.-2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, 1991.- 368 с.
 10. Хацкель С.Б. Алергология в схемах и таблицах: Справочник.- Санкт-Петербург: Спецлит, 2000.- 715 с.
 11. Coombs R.R.A., Gell P.G.H. Classification of allergic reaction responsible for clinical hypersensitivity and disease // Clin. Aspect Immunology. Oxford.- 1975.- Vol. 18.- P.761-781.

УДК 616.24 – 002 – 06 – 036 – 082.

**Т.О. Перцева,
Я.В. Попович**

НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ. ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ФАКТОРІВ, ЩО СПРИЯЮТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ХВОРИХ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав.– член-кор. АМН України, проф. Т.О. Перцева)*

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, тяжкість негоспітальної пневмонії, фактори ризику

Key words: community-acquired pneumonia, severity of CAP, risk factors

Резюме. Целью работы являлось определение тяжести течения внебольничной пневмонии (ВП) и факторов риска, которые способствуют госпитализации пациентов. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ВП, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении. Полученные результаты свидетельствуют, что своевременная госпитализация приводит к уменьшению количества осложнений ВП и что при определении показаний к госпитализации необходимо учитывать не только “модифицирующие” факторы, но и факторы риска летального исхода.

Summary: The aim of our study was to determine the severity of community-acquired pneumonia (CAP) and risk factors for the patients' hospitalisation. Case reports of CAP inpatients of therapeutic unit were analysed retrospectively. The “modification” factors were defined in all patients. These results confirmed that timely hospitalisation leads to decrease of CAP complications number. While hospitalizing it is necessary to consider not only the “modification” factors but also the risk factors for lethal outcome.

При встановленні діагнозу «негоспітальна пневмонія» (НП) перша задача, яку необхідно вирішувати, це визначення місця лікування пацієнта та оцінка тяжкості стану. Адже від тяжкості захворювання залежить обсяг різних лікувально-діагностичних заходів.

Негоспітальні пневмонії умовно можна поділити на три групи:

пневмонії, які не потребують госпіталізації, – це пацієнти з нетяжким перебігом пневмонії, які можуть отримувати терапію в амбулаторних умовах;

пневмонії, які потребують госпіталізації у стаціонар, – це хворі, які мають фонові хронічні захворювання, їх загострення і/чи декомпенсацію, “модифікуючі фактори”, виражені клінічні симптоми НП, а також наслідки неефективної попередньої антибактеріальної терапії чи виникнення ускладнень пневмонії на амбулаторному етапі;

пневмонії, які потребують госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), – це тяжка НП. Виділення хворих із тяжкою НП в окрему групу є вкрай важливим, враховуючи високий рівень летальності, нерідко наявність тяжкої фонові патології, відмінності в етіології захворювання та особливі вимоги до антибактеріальної терапії [1,3,5].

Об'єктивна оцінка тяжкості стану хворого є необхідним інструментом для прийняття рішен-

ня про тактику ведення пацієнта та оптимальний вибір місця терапії (спеціалізоване відділення, ВРІТ).

Великого значення набуває визначення “модифікуючих факторів”, врахування яких дає змогу передбачити ймовірних збудників та перебіг пневмонії, визначитись стосовно тактики ведення пацієнтів, а саме вибору місця лікування. Згідно з наказом №499 МОЗ України від 23.11.2003, до «модифікуючих факторів» відносять: 1) вік старше 65 років; 2) терапія β-лактамами, яку проводили протягом останніх 3 місяців; 3) хронічний алкоголізм; 4) імунодефіцитні захворювання/стани, в тому числі лікування системними глюкокортикостероїдами; 5) множинні супутні захворювання внутрішніх органів; 6) антибактеріальна терапія з приводу інших захворювань; 7) соціальні фактори.

Застосування шкал тяжкості пневмонії та рекомендацій респіраторних товариств дозволяють значно зменшити частоту невдач терапії та витрати на лікування. Однією з найбільш розповсюджених шкал для оцінки тяжкості та прогнозу НП є шкала, запропонована М. Fine у 1997р. (табл. 1) [10]. Ця прогностична система оснований на вивченні наслідків пневмоній в амбулаторних та госпіталізованих хворих [1,2,8,10].

Чим більше балів має хворий, тим більш ймовірний поганий прогноз захворювання. Пацієнти, які належать до I, II та III класів ризику,

мають невисокий ризик летальності (менше 5 %) та можуть отримувати терапію в позалікарняних умовах, в III класі інколи доцільне коротке стаціонарне лікування. Пацієнти IV та V класів

мають більш високий ризик летальності (до 30 %) і повинні бути доставлені в стаціонар. Хворі V класу, як правило, мають тяжку пневмонію та потребують проведення інтенсивної терапії.

Таблиця 1

Бальна система для оцінки факторів ризику при негоспітальній пневмонії (Fine, 1997)

Чи хворий старше 50 років?

(чоловіки – бали = вік; жінки – вік + 10)

Чи є в анамнезі супутні захворювання?

Пухлини	+30
Захворювання печінки	+20
Застійна серцева недостатність	+10
Цереброваскулярні захворювання	+10
Захворювання нирок	+10

Чи є у хворого наступні зміни при фізикальному

дослідженні?

Порушення свідомості	+20
Частота дихання ≥ 30 /хв	+20
Систолічний АТ < 90 мм.рт.ст.	+20
Температура тіла < 35 °C або ≥ 40 °C	+15
Пульс ≥ 125 /хв	+10

Лабораторні і рентгенологічні дані

pH артеріальної крові $< 7,35$	+30
Сечовина крові $\geq 10,7$ ммоль/л	+20
Натрій крові < 130 ммоль/л	+20
Глюкоза крові > 14 ммоль/л	+10
Гематокрит < 30 %	+10
Pa O ₂ < 60 мм.рт.ст.	+10
Плевральний випіт	+10

Клас

- II
- III
- IV
- V

Бали

- ≤ 70
- 71 - 90
- 91 - 130
- > 130

Питання про надання переваги стаціонарному лікуванню НП може розглядатись у наступних випадках: 1) вік старше 60 років; 2) наявність супутніх захворювань; 3) неефективність стартової антибактеріальної терапії; 4) бажання пацієнта і/чи членів його сім'ї [1,6,8,10].

Керуючись сучасними підходами до ведення хворих із НП, значна їх кількість може лікуватись в домашніх умовах, тим часом досить часто їх госпіталізують до стаціонару, хоча існує ряд переваг при лікуванні НП нетяжкого перебігу в домашніх умовах, зокрема зниження вартості лікування, як для пацієнта, так і для держави, відсутність травматичності при ін'єкційному введенні препарату, неможливість приєднання госпітальної флори та ін. [1,7,9].

Метою нашого дослідження є визначення тяжкості перебігу та факторів, які сприяють госпіталізації пацієнтів із НП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів із НП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні з січня по грудень 2003 р. При розгляді історій хвороби оцінювали:

1) клінічний перебіг НП; 2) анамнез життя пацієнта (зловживання алкоголем, вживання наркотичних речовин, перенесені захворювання та

ін.), наявність супутньої патології; 3) результати лабораторних та інструментальних методів дослідження; 4) виникнення ускладнень захворювання; 5) перебіг НП.

Тяжкість перебігу НП оцінювався за допомогою шкали Pneumonia PORT (M. Fine, 1997 р) [10] та визначались "модифікуючі" фактори, що надані в наказі №499 МОЗ України від 23.11.2003. По змозі враховувались соціальні обставини, що могли стати причиною госпіталізації хворого.

Статистична обробка матеріалів проводилась із використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартними пакетами програм статистичного аналізу EXCEL – 2000, STATISTICA 5,0 [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано 235 історій хвороби пацієнтів НП віком від 18 до 85 років (середній вік склав 53±8,7), серед них чоловіків було 157 (66,8 %), жінок – 78 (33,2 %). У всіх випадках діагноз НП підтверджений рентгенологічно.

У 162 (68,9 %) хворих були супутні захворювання: патологія серцево-судинної системи – 61 (37,7 %), дихальної системи 29 – (17,9 %), шлунково-кишкового тракту – 9 (5,6 %), сечовидільної системи – 8 (4,9%), ендокринної системи – 5 (3,1%), цереброваскулярні захворювання – 6

(3,7%), хронічні захворювання печінки – 9 (5,6%), злякисні новоутворення – 7 (4,3%), хронічний алкоголізм – 13 (8,0 %), наркоманія – 15 (9,3 %).

Аналізуючи анамнез життя хворих, виявили, що 8 (3,4 %) пацієнтів хворіли на туберкульоз легень. Із загальної кількості пацієнтів 48 (20,4 %) осіб потребували консультації фтизіатра, і в 7 (2,9 %) випадках на госпітальному етапі був підтверджений туберкульоз легень. Необхідність у консультації онколога була у 65 (27,7 %) пацієнтів, і діагноз «рак легень» підтвердився у 13 (5,5 %).

У 59 (25,1 %) хворих виникли ускладнення НП. Ми розділили цих пацієнтів на дві групи в залежності від терміну виникнення ускладнення: 1) пацієнти, у яких виникли ускладнення до госпіталізації, – 53 (89,8 %) хворих; 2) пацієнти, у яких виникли ускладнення НП під час лікування, – 6 (10,2 %) хворих (табл.2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів у залежності від терміну виникнення ускладнень НП

Ускладнення НП	Під час госпіталізації	Під час лікування
Плевральний випіт	32 (13,6 %)	3 (1,3 %)
Абсцес/деструкція легеневої тканини	14 (6,0 %)	2 (0,9 %)
Сепсис	4 (1,7 %)	1 (0,4 %)
Гостра дихальна недостатність	2 (0,9 %)	—
Перикардит, міокардит	1 (0,4 %)	—
Загальна кількість ускладнень	53 (22,6 %)	6 (2,6 %)

Результати розподілу хворих із НП до класів ризику летального кінця наведені в таблиці 3.

До II класу належало 52 (22,1 %) пацієнти. Із них 23 (44,2 %) хворих знаходились на лікуванні в терапевтичному відділенні не через тяжкість перебігу НП, а в основному з приводу соціальних обставин (люди похилого віку, одинокі, особи без визначеного місця проживання, безробітні та соціально незахищені люди). 12 (23,1 %) хворих були госпіталізовані через неефективну попередню антибактеріальну терапію.

104 (44,3 %) хворих належали до III класу ризику. Із них віком старше 50 років був 71 (68,3 %), із супутньою патологією – 58 (55,8 %), зокрема, захворювання серцево-судинної системи мали 36 (62,1 %), дихальної системи – 27 (46,6 %),

цереброваскулярні захворювання – 6 (10,3 %), злякисні новоутворення – 5 (8,6 %). У хворих віком молодше 50 років часто спостерігалось поєднання двостороннього чи багаточасткового ураження легеневої тканини із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, наркоманією та алкоголізмом. З приводу неефективної стартової антибактеріальної терапії було госпіталізовано 32 (30,8 %) пацієнти та 15 (14,4 %) – через соціальну незахищеність (особи без визначеного місця проживання, безробітні). В цій групі у 25 (24,0 %) хворих були ускладнення НП, які виникали не тільки при госпіталізації, але і в процесі лікування.

Таблиця 3

Розподіл хворих по класах ризику за шкалою Pneumonia PORT

Клас ризику	Кількість пацієнтів, %
I	—
II	52 (22,1 %)
III	104 (44,3 %)
IV	79 (33,6 %)
V	—

I до IV класу ризику віднесено 79 (33,6 %) пацієнтів. Соціально незахищених хворих було 8 (10,1 %), із наявними “модифікуючими” факторами – 45 (57,0 %) та з ускладненнями НП – 34 (43,0 %) пацієнти. У 16 (20,3 %) хворих попередня антибактеріальна терапія була неефективною.

За результатами проведеного аналізу серед пацієнтів II класу ризику у 23 (44,2 %) причиною госпіталізації стали соціальні фактори. Через неефективність попередньої антибактеріальної терапії було госпіталізовано 12 (23,1 %) хворих.

17 (32,7 %) пацієнтів цього ж класу не мали “модифікуючих факторів”, і їх перебування в стаціонарі не було обґрунтованим.

Пацієнти IV класу потребували госпіталізації у всіх 100 % випадків.

ВИСНОВКИ

1. При визначенні у хворих із НП показань до госпіталізації у стаціонар необхідно враховувати не тільки “модифікуючі фактори”, але й ризик розвитку летального кінця.

2. Своєчасна госпіталізація приводить до значного зниження відсотку ускладнень НП.

3. У хворих із низьким ризиком смерті (II клас) безпідставна госпіталізація була у 32,7% випадків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев та ін. // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т.5, №4. – С. 99-117.
2. Дворецкий Л.И. Внебольничные пневмонии у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии // Пульмонология. – 2001. - №4. – С. 91-97.
3. Казанцев В.А., Удальцов Б.Б. Пневмония: Руководство. – С.Пб.: 2002. - 117с.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В, Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
5. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии: эмпирическая антибактериальная терапия // РМЖ. – 2003. – Т. 11, №22. – С. 1268-1272.
6. Синопальников А.И., Сидоренко С.В. Внебольничная пневмония: стандарты эмпирической антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, №5. – С.22-28.
7. Страчунский Л.С. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний // Терапевт. арх. – 2001. - №3. – С. 68-73.
8. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Мухін О.О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній// Мистецтво лікування. – 2003. – №5. – С. 12-23.
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. – М.: 2002. – 479с.
10. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. // New. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 428-436.



УДК 616.697:612.616.2-036.8

**Ю.П. Трифонова,
М.І. Бойко**

ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В СПЕРМІ ЧОЛОВІКІВ З ЕКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧНОЮ НЕПЛІДНІСТЮ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

*Інститут урології АМН України
м.Київ*

Ключові слова: *неплідність у чоловіків, лікування*
Key words: *male infertility, treatment*

Резюме. *Проведено изучение качества эякулята и уровня хемилюминесценции у 70 пациентов с экскреторно-токсическим бесплодием, которые получали 2 курса лечения: первый объёмный комплексный курс лечения, второй – с включением в курс терапии антиоксидантных препаратов на протяжении 3 месяцев. В результате обследования выявлено значительное повышение показателей свободнорадикального окисления у больных с экскреторно-токсическим бесплодием. Активация свободнорадикальных процессов в эякуляте мужчин с экскреторно-токсическим бесплодием была обусловлена остротой воспалительного процесса в половых органах. Назначение антиоксидантных препаратов приводило к угнетению свободнорадикальных процессов и к улучшению показателей спермограммы.*

Summary. *The study of ejaculate quality and chemiluminescence level was done in 70 patients with excretory-toxic infertility which underwent 2 courses of treatment: the first – thorough complex course, the second - inclusion of antioxidant medicines over 3 months. Through examination it was revealed a significant increase of free-radical oxidation findings in patients with excretory-toxic infertility. Activation of free-radical processes in ejaculate of the males with excretory-toxic infertility was due to acuity of inflammatory process in genital organs. Administration of antioxidant medicines led to supression of free-radical processes and to improvement of spermogram findings.*

Відомо, що показники спермограми значно залежать від активності вільнорадикальних процесів у спермі у пацієнтів з екскреторно-токсичною неплідністю [2,5]. Раніше нами було встановлено, що процеси фертильності великою мірою можуть гальмуватися підвищеним рівнем кисневих радикалів [1,3,4]. Ми поставили завдання вивчити зміни рівня хемілюмінесценції у хворих на екскреторно-токсичну неплідність при лікуванні та можливість впливу цих змін на показники сперматозоїдів.

Призначали 2 курси лікування: перший – звичайне комплексне лікування та другий - з включенням у курс терапії антиоксидантних препаратів (віт. Е, цинк, глутатіон, полівітаміни Мульти-табс із бета-каротином.). Лікування тривало близько 3 місяців.

В обстеження включені 70 чоловіків з екскреторно-токсичною неплідністю (середній вік 30,2±4,1). Контрольна група була сформована з молодих здорових чоловіків м.Киева (n=35, середній вік – 27,5±2,5 року).

Для оцінки якості еякуляту використовували критерії ВООЗ.

Ініційовану перекисом водню хемілюмінесценцію сперми оцінювали за попередньо описаним методом (Ochsendorf F.R. 1994; McKinney K.A. 1996).

Як ми і показали раніше, результати дослідження виявили значне підвищення показників

вільнорадикального окиснення у хворих на екскреторно-токсичну неплідність.

Показники хемілюмінесценції достовірно корелювали із загостренням процесу в статевих органах (r=0,45; p<0,05) (табл.1).

Таблиця 1

Хемілюмінесценція спермальної рідини у хворих у залежності від гостроти процесу в статевих органах

Показники хемілюмінесценції	Загострення запального процесу в статевих органах n=33	Латентний перебіг запального процесу в статевих органах n=37
ЕХЛ	63,6±4,3	44.5±3.5*

Примітки: ЕХЛ-загальна світлосума хемілюмінесценції (імп x10³), *-вірогідна різниця від даних контрольної групи p<0,05;

Після закінчення лікування пацієнти повторно обстежувались, і виявилось значне зниження активності оксидативних процесів у пацієнтів, які отримували комплекс антиоксидантної терапії, у той час як стандартне лікування не призвело до достовірних змін (табл.2).

Таблиця 2

Хемілюмінесценція спермальної рідини у хворих після лікування (M±m)

Показники хемілюмінесценції	Контроль	Стандартний комплекс N=31		Антиоксидантний комплекс n =39	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЕХЛ	21,1±3,5	55,4±7,6	45,7±5,7	57,5±6,3*	35,3±4,4*

Примітки: ЕХЛ-загальна світлосума хемілюмінесценції (імп x10³), *-вірогідна різниця від даних контрольної групи.

Підвищення активності вільнорадикального процесу корелювало з показниками спермограми. Що стосується подібних взаємозалежностей після лікування, то концентрація сперматозоїдів і їх рухливість були достовірно вищими у пацієнтів зі зменшенням показників хемілюмінесценції (r=0,51; p,0,05) (табл.3.).

Крім того, після лікування достовірно мінялась і кількість сперматозоїдів із нормальною морфологією.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що активація вільнорадикальних процесів у спермі чоловіків з екскреторно-токсичною неплідністю зумовлена гостротою запального процесу в статевих органах. Включення антиоксидантних препаратів у лікувальний комплекс призводить до пригнічення вільнорадикального процесу [6] і, зрештою, до поліпшення показників спермограми.

Показники сперматозоїдів (M±m)

Показники хемілюмінесценції	Контроль	Стандартний комплекс n=31		Антиоксидантний комплекс n=39	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Концентрація (млн./мл)	154.0±26.3	45,7±5,7	55,4±7,6	38.3±8.0	65,2±9,5*
Рухливі сперм-ди (%)	63.0±4.2	28.5±5,4	36,5±5,3	24.4±3.6	44.5±3.7*
Живі сперм-ди (%)	64.7±3.8	60.2±4.7	61.4±5.6	61.3±5.7	65.4±6.1
Морфологічно нормальні сперм-ди	40.2±4.1	20,4 ±5,3	29,5±5,5	19.1±4.5	35.3±3.1*

Примітка: * - вірогідна різниця від даних першої групи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вільнорадикальні процеси в спермі чоловіків з неплідністю / Бойко М.І., Свенсон Р.Д., Серебровська Т.В. та ін. // Сексологія и андрологія / Под ред. И.И.Горпинченко. – К., 2000. – Вып.5. – С.66-69.
2. Показники спермограми чоловіків, які проживали в районах різної віддаленості від Чорнобильської АЕС / Горпинченко І.І., Бойко М.І., Свенсон Р.Д. та ін. // Урологія. – 1999. – №4. – С.68-74.
3. Ушкодження ліпідів сперматозоїдів як важливий фактор патогенезу неплідності чоловіків з олігозооспермією / Маргітич В.М., Гула Н.М., Горпинченко І.І. та ін. // Урологія. – 2001. – Т.5, №1. – С.44-50.
4. Ушкоджуюча дія вільних радикалів на ліпіді сперми за пониженого фертильного потенціалу / Маргітич В.М., Гула Н.М., Бойко М.І., Трифонова Ю.П. // Сексологія и андрологія / Под ред. И.И.Горпинченко. – К., 2000. – Вып. 5. – С.69-72.
5. Aitken R.J. Free radicals, lipid peroxidation and sperm function // *Reprod. Fertil. Dev.* - 1995.- N7. - P. 659-668.
6. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility / Lenzi A., Cutusso f., Gandini I. et al. // *Hum. Reprod.* - 1992. – Vol.8, N10. - P. 1657-1662.



УДК 616.12-008:616.89-008.44-02

В.І. Клименко

ЕМОЦІЙНІ СТРЕСИ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ

Запорізький державний медичний університет
(ректор – д. мед. н., проф. Ю.М. Колесник)

Ключові слова: емоційний стрес, хвороби системи кровообігу, медична допомога

Key words: emotional stress, systemic circulation diseases, medical help

Резюме. В статті приведені сучасні дані про поширеність захворювань системи кровообігу. Детально аналізується вплив емоціональних стресів на перебіг кардіологічних захворювань.

Summary. Recent data about the spread of systemic circulation diseases are presented in the article. The influence of emotional stresses on the development of cardiological diseases is analyzed in detail.

Здоров'я народу є найбільшою суспільною та індивідуальною цінністю, а також важливим соціальним критерієм ступеня розвитку благополуччя суспільства.

Незважаючи на проведений багатогранний

аналіз серцево-судинних захворювань, вони залишаються значущою медико-соціальною проблемою, тому що внаслідок них смертність становить 60,9% у структурі загальної [20], а показники інвалідності мають тенденції до росту [34].

За даними інституту кардіології ім. ак. М.Д. Стражеска, за останні три роки в Україні відмічається ріст поширеності та захворюваності населення на усі хвороби системи кровообігу, за винятком ревматизму [11, 31]. Отже, в Україні, як і в багатьох розвинених країнах світу, хвороби системи кровообігу були і залишаються однією з головних проблем системи охорони здоров'я населення [8, 9]. В.М. Лехан та ін. провели аналіз якості медичної допомоги пацієнтам кардіологічного профілю і прийшли до висновку, що її рівень не досить високий (56,4%), а тому система потребує поліпшення [26].

Соціальні зміни, пов'язані з процесами трансформації в суспільному розвитку, технічне та технологічне переозброєння, а також інтенсивне формування міської інфраструктури привели до постійного збільшення стресогенних факторів та росту нервово-психічних навантажень населення. У результаті зазначених процесів в економічно розвинутих країнах все більшого значення набувають не гострі захворювання (в тому числі інфекційні), а група хронічних обмінних, дегенеративних розладів. На зміну соматичним хворобам приходять нервово-психічні. Все більш широке розповсюдження отримують порушення здоров'я, пов'язані з розвитком гострого і хронічного емоціонального стресу [40,42].

Негативні медико-соціальні аспекти на фоні гострого та хронічного емоціонального стресу приводять до психосоматичної патології (захворювання серцево-судинної та нервової систем) [6, 14, 33, 36].

Важливим чинником здоров'я, за сучасними уявленнями, є емоції, що мають істотне значення в організації індивідуальних форм пристосування організму до умов навколишнього середовища [1, 25, 33]. Емоції людини зачіпають найглибші основи життя організму, його гомеостаз, із порушенням і відновленням якого, як основи здоров'я, безпосередньо пов'язані базальні або первинні емоції, що є невід'ємною частиною вітальних потреб організму та мають генотипову основу [28]. Разом із базальними важливим компонентом емоційної сфери людини є вторинні, які, на відміну від первинних, формуються під впливом зовнішнього середовища і, таким чином, носять фенотипічний характер [21, 36].

Стрес – синдром виникає внаслідок змін у середовищі, при цьому відбувається становлення адаптації та формування стійкості організму до дії стресора. Реакція на будь-яку нову і достатньо сильну дію, порушуючи гомеостатичний стан організму, супроводжується мобілізацією функціонально - метаболічних і структурних ресурсів

організму. Викликана при цьому у відповідь реакція забезпечується системою, що специфічно реагує на даний подразник, з одного боку, і неспецифічними стрес - реалізуючими андренергічною та гіпофізарно-адреналовою системами, з іншого [18].

Ці чинники додають виражене емоційне забарвлення станом психологічного стресу, який виявляється наростанням відчуття хвилювання, боязні, схвильованості і т.п. Виникаючий при цьому стан емоційної напруженості (дистресу) може супроводжуватись зниженням показників результативності роботи, а також дезорганізацією всього процесу діяльності [15, 36, 44].

При цьому негативні емоції в більшості випадків розглядаються як наслідок недостачі або відсутності інформації, необхідної для збереження гармонійної рівноваги організму і навколишнього середовища, яка є умовою збереження здоров'я людини [3, 13].

На нашу думку, питання про роль емоцій в житті та виникненні психосоматичних і психічних хвороб ще недостатньо глибоко досліджене. Тим часом сучасна людина набагато частіше, ніж раніше, відчуває підвищені інтелектуальні і емоційні навантаження [36].

В цих умовах збереження психічної рівноваги є найважливішою передумовою цілеспрямованої діяльності, форми праці і тому вимагає особливої психологічної гнучкості, резерву душевних сил. Якщо такі психологічні передумови відсутні або недостатні, то виникла нервово-психічна напруга, поступово посилюючись, може викликати зрив компенсаторних і пристосовних механізмів із подальшим розвитком гострих або хронічних психосоматичних або психопатологічних розладів, у тому числі серцево-судинні захворювання [2, 6, 13, 17].

Отже, з позиції загальної концепції чинників ризику, серед них емоційний стрес займає особливе місце [5, 6, 36, 38].

На підставі узагальнених результатів досліджень деякими авторами було виділено 4 типи компенсаторних реакцій організму: I – фаза резистентності, II – поява ознак вегето-судинної дистонії по симпатoadреналовому типу, III – вегето-судинна дистонія по змішаному типу, IV – поява симптомокомплексу психоемоційних порушень [7].

Було встановлено, що тривалі стресові стани супроводжуються збільшенням адреналіну та норадреналіну, підвищують рівень холестерину в крові, змінюють ліпідний та інші види обмінів, підвищують тонус периферичних судин, чим пояснюють емоційне походження виникнення гі-

пертонічної хвороби з фізіологічної точки зору [6, 37, 39, 45].

Ще Г.Ф. Ланг (1950) та А.Л. Мясніков (1954) розглядали гіпертонічну хворобу як соматичне захворювання, що виникає у результаті гострого, тривалого або хронічного емоційно-стресового впливу. Цю точку зору підтримують і інші автори, розглядаючи емоційне напруження як головний чинник ризику гіпертонічної хвороби [6, 24, 29]. Артеріальна гіпертензія, за даними цих авторів, характеризується пресорною гіперреактивністю у відповідь на психоемоційний стрес, за рахунок якого підвищується артеріальний тиск.

Психо-поведінкові риси, тенденція реагувати вороже на труднощі, а також депресію розглядають як чинники ризику ішемічної хвороби серця, яка поширена разом із гіпертонічною хворобою та часто супроводжується різними видами аритмій, стенокардією напруги та спокою [19, 41].

В останні десятиліття більшість досліджень вивчали першочергово біохімічні зміни в організмі, супутні захворювання та хвороби, які залишаються як їх наслідок (зміна рівня катехоламінів, простагландинів, енкефалінів та інших продуктів обміну речовин) [2, 10, 22, 23].

Впливу емоційного стресу на етіологію та патогенез серцевих захворювань та їх ускладнень приділяється менше уваги, хоча більшість досліджень доказують, що найбільш чутливою до емоційного стресу є серцево-судинна система, а першими симптомами цього впливу виступають зміни частоти пульсу і рівня артеріального тиску [12, 43, 46].

Психічний стан хворих із серцево-судинними хворобами характеризується наявністю ознак депресії, рідше – астенії [6, 35]. Стрес-реакція є важливим чинником виникнення та перебігу хвороб системи кровообігу [27].

За кордоном на сьогоднішній день вже протягом майже 10 років піднімається питання про дослідження психоемоційного стану та включення його до комплексного лікування серцево-судинних захворювань [16, 32].

Аналізуючи діючу систему охорони здоров'я в Росії, автори прийшли до висновку, що ріст смертності від ускладнень хронічних захворювань, що посилюється в умовах стресу, викликаного різними чинниками, в деякій мірі пов'язаний з відставанням розвитку системи [4].

Вивчення впливу чинників на надання медичної допомоги, які б впливали на рівень здоров'я населення, підвищуючи тривалість життя та знижуючи такі показники, як захворюваність, інвалідність і смертність від хвороб системи кровообігу, є проблемою на державному рівні [11, 30].

Отже, слід визначити важливість вивчення впливу емоційного стану на перебіг серцево-судинних захворювань. На сьогодні в штатах медичних закладів всіх рівнів відсутні посади лікарів-психологів, які б консультували та лікували кардіологічних хворих з урахуванням психічного стану, не здійснюється підготовка інших фахівців з питань психології, що призводить до незадовільних результатів у лікуванні та подальшого росту цих захворювань. Дана проблема має соціальне значення на державному рівні і потребує подальшого вивчення і вирішення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология.- 2002. –Т.42, №5. – С. 92-95.

2. Бачерников Н.Е., Воронков М.П., Петрюк П.Т. Эмоциональный стресс в этиологии и патогенезе психических и соматических заболеваний. – Х.: Основа, 1995. – 276 с.

3. Вартанян Г.А., Петрова Е.С. Эмоции и поведение. – Л.: Наука, 1989. – 145 с.

4. Влияние медицинских факторов на продолжительность жизни в России / Веселкова И.Н., Землянова Е.В., Короткова А.В. и др. // Пробл. соц. гигиены и истории медицины. – 1996. – №6. – С. 3-6.

5. Гришина Н.В. Психология конфликта. – СПб.: Питер, 2003. – 464 с.

6. Дмитренко С.А. Роль психоэмоционального стресса в развитии артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис. – 1999. – № 5. – С. 107-110.

7. Илюхина В.А., Чернышева Е.М. Индивидуально-типологические особенности функционального

состояния и компенсаторно-приспособительных реакций организма при длительном психоэмоциональном стрессе у здоровых лиц молодого возраста // Кубан. науч. мед. вестн. – 1997. – №1-3. – С. 36-45.

8. Коваленко В.М. Доказова медицина: сучасна реальність і стратегія втілення основних напрямків у кардіології // Укр. кардіол. журн. -2003. -№3. - С. 9-13.

9. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому (до 10-річчя Академії медичних наук України) // Укр. кардіол. журн. -2003. - №2. - С. 9-16.

10. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Свіщенко О.П. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема. – К.: 2002. – 101 с.

11. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України. – К.: 2002. – 202 с.

12. Кодочигова А.И. Нарушения сердечного ритма как психосоматическая проблема // Рос. психиатр. журн. - 2004. -№1. - С. 49-54.

13. Кулаков С.А. Основы психосоматики. – С.Пб.: Речь, 2003. – 288 с.
14. Кундиев Ю.И., Навакатилян А.О. Проблемы психо-эмоционального стресса и пути их решения // Журн. АМН Украины. – 1996. – №4. – С. 666-674.
15. Леонова А.Б. Психологическая диагностика и регуляция функционального состояния учащихся. – М.: Высш. шк., 1990. – 246 с.
16. Майчук Е.Ю., Довженко Т.В., Габриелян А.А. Боль в сердце и ее эмоциональные составляющие // Журн. практ. психолога. – 1997. – №4. – С. 65-80.
17. Малая Л.Т. Ишемическая болезнь сердца у молодых. – К.: Здоровье, 1978. – 454 с.
18. Меерсон Ф.З., Пшеникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.
19. Момот М.Д., Носков А.Г. Изменение функции сердечно-сосудистой системы при воздействии ионизирующих излучений на фоне стресса и сопутствующих болезней // Воен.-мед. журн. – 1996. – № 9. – С. 38-42.
20. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Национальная Программа профилактики и лечения артериальной гипертензии: стан виконання та напрямки подальшої реалізації в Україні // Матеріали Укр. наук.-практ. конф. “Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми” / За ред. В.М. Коваленка, Г.В. Дзяка, Л.Т. Малої та ін. – К.: Моріон, 2002. – С. 15-19.
21. Николаева В.В. Влияние хронического заболевания на психику: психологическое исследование. – М.: Изд-во МГУ, 1987. – 166 с.
22. Оганов Р.Г. Первичная профилактика. – М.: Медицина, 1990. – 160 с.
23. Оганов Р.Г., Жуковский Г.Г. Факторы риска. Превентивная кардиология. – М.: Медицина, 1990. – 160 с.
24. Орлов Ю.М., Гройсман А.Л. Философия гипертонической болезни. – М.: Изд-во Импринт-гольф-стрим, 1997. – 20 с.
25. Отношение к своему здоровью и информированность городского населения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний по данным почтового опроса / Акимова Е.В., Гафаров В.В., Драчева Л.В. и др. // Терапевт. арх. – 1999. – №1. – С. 16-18.
26. Оцінка якості медичної допомоги пацієнтам кардіологічного профілю (з артеріальною гіпертензією) / Лехан В.М., Крячкова Л.В., Волчек В.В. та ін. // Медичні перспективи. – 2003. – Т. VIII, №4. – С. 89-93.
27. Пшеникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2000. – №4. – С. 21-31.
28. Разумникова О.М. Социальные и биологические основы здоровья. – Новосибирск.: НГТУ, 2001. – 132 с.
29. Семернин Е.Н., Гуменюк Н.В. Особенности реакций сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью в условиях эмоционального стресса // Артериальная гипертензия. – 1998. – №1. – С. 35-47.
30. Сердюк О.І. Використання методики оцінки ефективності корекції психоемоційного стану та ставлення до хвороби при соціальній реабілітації хворих на хронічні соматичні захворювання // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2000. – №2. – С. 51-53.
31. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення: (аналітично-статистичний посібник) / В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко, О.І. Прокopiшин, О.Ш. Шевченко / Під ред. В.М. Коваленко. – К.: Б.в., 2004. – 124 с.
32. Тверская Л.П. Методы психической реабилитации у кардиологических больных // Сб. материалов итоговой науч.-практ. конф. Курской клинич. больницы скорой мед. помощи. – Курск, 1997. – С. 137-141.
33. Тишук Е.А., Плавунув Н.Ф., Соболева Н.П. Современное состояние и тенденции здоровья населения Москвы // Пробл. соц. гигиены и истории медицины. – 1997. – №5. – С. 3-8.
34. Ханюкова І.Я. Інвалідність внаслідок гіпертонічної хвороби в Україні // Медичні перспективи. – 2003. – Т. VIII, №4. – С. 99-103.
35. Шпак Л.В., Колбасников С.В. Выраженность тревожных расстройств и состояние кровообращения у больных гипертонической болезнью // Терапевт. арх. – 1998. – №6. – С. 50-53.
36. Brenner M. Harvey. Heart disease mortality and economic changes; including // Acta. Physiol. Scand.-1997.-N3.-P. 149-152.
37. Bulmier D., Bazin P. Tableau de pseudo-infarctus du myocarde: Cadiomyopathie catecholergique aigue "de stress" ou spasme coronarien? // Ann. Cardiol. Angiol.-2000.-Vol.8.-P. 449-454.
38. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and / Ohlin B., Nilsson P.M., Nilsson J.A., Berglund G. // Eur. Heart. J.-2004.-Vol. 25, N10.-P. 867-873.
39. Effect of occupational stress on cardiovascular function of different vocational population / Yao S.Q., Fan X.Y., Jin Y.L. et al. // Zhonghua Lao, Dong Wei, Sheng Zhi Ye, Bing Za Zhi.-2003.-Vol. 25, № 1.-P. 20-22.
40. Heterogeneity in the social networks of young and older adults: Prediction of mental health and cardiovascular reactivity during acute stress / Uchino Bert N., Holt-Lunstad Julianne, Uno Darcy et al. // Behav. Med.-2001.-Vol. 4.-P. 361-382.
41. Lahlou K. Les troubles psychosomatiques en cardiologie // Rev. Med. Fonct. –1996.-P. 69-94.
42. Life events, mood, mental strain and cardiovascular risk factors in Swedish middle-aged men. Data from the Swedish / Rose G., Bengtsson C., Dimberg L. et al. // Occup. Med.-1998.-Vol. 5.-P. 329-336.
43. Lovallo W.R. The effects of caffeine and stress on cardiovascular function // Psychol. Beitr.-1995.- N1-2.-P. 46-50.
44. Moselhy S.S., Demerdash S.H. Plasma homocysteine and oxidative stress in cardiovascular disease // Dis. Markers.-2003.-Vol. 19, N 1.-P. 27-31.
45. Pavin D., Le Breton H., Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome // Heart.-1997.-Vol. 5.-P. 509-511.
46. Renard M. Les troubles psychosomatiques en cardiologie // Rev. Med. Bruxelles.-1996.-Vol. 5.-P. 337-338.

Т.В. Святенко

РОЛЬ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН У РОЗВИТКУ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЮ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра шкірних та венеричних хвороб,
(зав. – д.мед.н., проф. В.П.Федотов)*

Ключові слова: червоний плоский лишай, фактор некрозу пухлини
Key words: lichen ruber planus, tumor necrosis factor

Резюме. Красный плоский лишай (КПЛ) - хроническое мультифакторное воспалительное заболевание кожи, клинически проявляющееся большой вариабельностью форм и тяжести течения. Многие аспекты механизмов развития КПЛ изучены недостаточно. Статья посвящена вопросам изучения количественного уровня фактора некроза опухоли в сыворотке больных разными формами КПЛ. Автором получены данные об изменении уровня фактора некроза опухоли различной выраженности и направленности при разных формах дерматоза, достоверное повышение изучаемого показателя в группах больных атипичной и диссеминированной формами дерматоза. Автором сделан вывод о том, что современный больной красным плоским лишаем требует синтетического подхода к диагностике дерматоза, так как, вероятнее всего, существует не только так называемая "лихеноидная реакция кожи", а в ряде случаев – системное заболевание с вовлечением других органов и систем.

Summary. Lichen ruber planus (LP) is a chronic multifactorial inflammatory disease of the skin, clinically manifested by a great variability of forms and disease severity. Many aspects of mechanisms of LP development are studied insufficiently. The article is devoted to the questions of study of a quantitative level of tumor necrosis factor (TNF) in the serum of patients with different forms of LP. The author received data on change of TNF level of various expressiveness and orientation in different forms of dermatosis, on authentic increase of the studied parameter in the groups of patients with atypical and dissiminated forms of dermatosis. The author draws a conclusion, that a patient with LP requires synthetic approach to diagnostics of dermatosis as, most likely, there exists not only so-called "lichenoid reaction of skin", and in some instances - a systemic disease with involvement of other organs and systems.

Проблема вивчення червоного плоского лишая (ЧПЛ) зумовлена перманентним зростанням рівня захворюваності, варіабельністю клінічного перебігу, нерідким розвитком різних форм дерматозу, резистентних до будь-яких засобів терапії, що традиційно використовуються, зменшенням термінів ремісій при хронічних формах. В останні роки значно зросла кількість звернень хворих на червоний плоский лишай із різних вікових груп, реєструються форми, які рідко зустрічаються та важко діагностуються [3]. На сучасному етапі вивченням червоного плоского лишая займаються дослідники різних країн [3,7,8], але в літературі не існує єдиної концепції щодо визначення самого поняття дерматозу. Найбільш поширеними є такі: "Червоний плоский лишай – тип реакції організму нез'ясованого походження, який проявляється папульозними висипами на шкірі та слизових", або "Червоний плоский лишай – хронічний запальний процес шкіри та епітелію слизових аутоімунної при-

роди". З іншого боку, деякими авторами наведені докази на користь багатовисестемності характерних для червоного плоского лишая процесів: описані ліхеноїдні ураження стравоходу, шлунка, кишечника, сечового міхура, ендометрію, уретри. Існують також дані про ідентичність неспецифічного виразкового коліту та ерозивно-виразкової форми ЧПЛ. У відповідності із сучасними уявленнями про шкіру як імунний орган значний інтерес для вивчення мають також ліхеноїдні реакції, що супроводжують різні аутоімунні захворювання, онкологічну патологію, медикаментозні та вірусні інтоксикації, реакції відторгнення трансплантату[3].

Фактор некрозу пухлин (tumor necrosis factor – TNF), або кахектин, має барвисту історію. Лікарів XIX століття цікавило те, що у осіб зі злоякісними пухлинами після перенесених гострих бактеріальних інфекцій, наприклад кокових, інколи спостерігали ремісію. Нью-йоркський хірург Coley, під враженням від зникнення сар-

коми у пацієнта, який захворів на рожу, вирішив застосувати свої спостереження на практиці. Він навмисно заражав живими бактеріями хворих із новоутвореннями, але скоро змінив це небезпечно, до винайдення антибіотиків, лікування введенням пацієнтам коров'ячих витяжок культури бактерій *Streptococcus pyogenes*. Цей препарат, названий токсинами Coley'a, було введено близько 1200 хворим зі злякисними новоутвореннями, з отриманням значної кількості позитивних результатів. Мінливість отриманих результатів, відсутність стандартизації препарату, а також поява нібито більш перспективних радіотерапевтичних та хіміотерапевтичних методів спричинили байдужість до цього явища [5]. Тепер вважається, що головним чинником, відповідальним за лікувальну дію токсинів Coley'a, була індукція посиленого утворення в організмі пацієнта фактора некрозу пухлини, а також деяких інтерлейкінів, наприклад IL-1, IL-12, IL-15, IL-18. Відмова від подальших досліджень цих токсинів значно відклала відкриття TNF [5]. TNF належить до надродини білків, які регулюють проліферацію, активацію і диференціацію багатьох клітин, а також можуть індукувати в них смерть через апоптоз. У великих концентраціях TNF- α ушкоджує клітини ендотелію та збільшує мікроvasкулярну проникність, викликає активацію системи комплементу та гемостазу [2]. TNF є одним із головних цитокінів запальної та імунної відповіді. Разом з іншими цитокінами він посилює проліферацію і диференціацію T- та B-лімфоцитів. Разом з IL-2 він може стимулювати проліферацію і цитотоксичність NK-клітин, а також появу Tc-лімфоцитів. Інгібіторами виділення TNF є глюкокортикоїди, IL-4, IL-10, IL-13, та E2-простагландин [5]. TNF відіграє важливу роль у відторгненні алогенних трансплантатів, а також у реакції "трансплантат проти господаря". TNF бере участь також у патогенезі деяких аутоімунних хвороб, наприклад ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака. У літературі є поодинокі повідомлення про вивчення TNF у хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота [6,7,8]. Метою нашого дослідження було дослідити вміст фактору некрозу пухлин у сироватці крові у хворих різними формами червоного плоского лишая.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під спостереженням знаходилося 64 хворих із різними формами червоного плоского лишая, в тому числі 31 чоловік і 33 жінки віком від 20 до 56 років. Як в умовах стаціонару, так і амбулаторно всіх спостережуваних комплексно обстежили за допомогою загальноприйнятих клі-

нічних та лабораторних методик. Вивчалися у кожного пацієнта дані анамнезу: стать, вік, давність та чинники, що сприяють, з нашого погляду, розвитку захворювання, включаючи причини загострення та характер їх перебігу. У порівняльному аспекті у хворих, що мали загострення ЧПЛ, в анамнезі вивчалися попереднє лікування, його результати та тривалість ремісії. Ретельний послідовний аналіз усіх даних, що стосувалися розвитку хвороби, дозволив конкретизувати особливості перебігу та деякі ланки патогенезу, існуючі при виникненні ЧПЛ. Хворих на червоний плоский лишай було розподілено на 3 групи: I група – хворі на типову форму – (40 осіб), II група – хворі на атипову форму (16 осіб), III група – хворі на дисеміновану форму (8 осіб). Групу порівняння (IV група) склали 26 здорових осіб (донорів), які були рандомізовані за віком, статтю та соціальними даними.

Фактор некрозу пухлин (tumor necrosis factor TNF α) вивчали за допомогою набору для визначення TNF α ELISA test kit (виробник Diaclone, France), який використовується з метою кількісного визначення TNF α в плазмі, буферному розчині, сироватці та культурі клітин.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилася з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у стандартних пакетах програм статистичного аналізу EXCEL-2000, SPSS 10.0 [1]. Зокрема, для перевірки гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини застосовувались критерії Колмогорова-Смірнова і Шапіро-Уїлка; оцінка вірогідності відмінностей середніх величин проводилася за допомогою критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні, параметричного (ANOVA) і непараметричного (Краскела-Уоліса) дисперсійного аналізу [1,4].

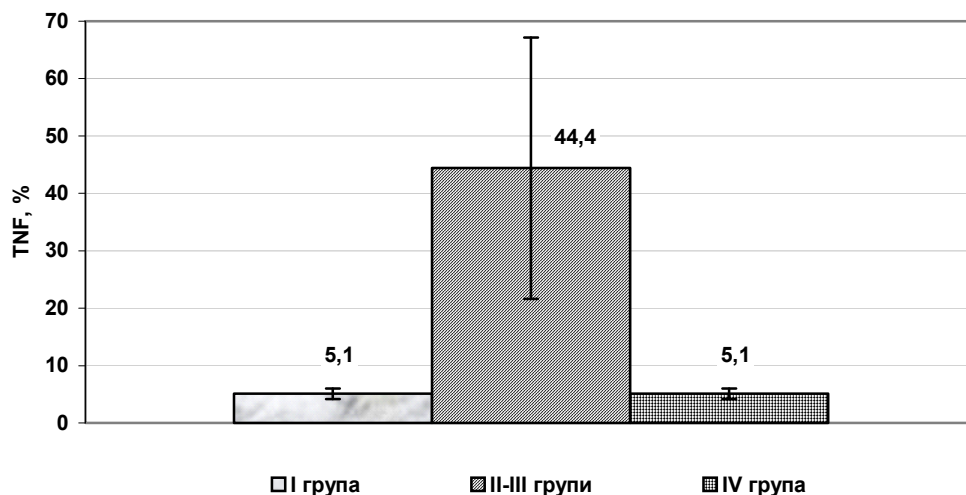
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі перебігу ЧПЛ нами було виділено 3 типи: гострий та підгострий – у 32 хворих, хронічний – у 21 та рецидивний – у 11. Гострий перебіг відзначався терміном до 1 місяця, підгострий – до 6 місяців, хронічний та рецидивний – протягом понад ніж 6 місяців.

При вивченні фактору некрозу пухлин (TNF α) нами було отримано наступні результати. Аналіз розподілу показників TNF α в досліджуваних групах за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова (K-S) і Шапіро-Уїлка (S-W) показав суттєві відхилення в усіх випадках від нормального закону (K-S=0,16 \pm 0,35, p<0,05; S-W=0,69-0,81, p<0,01), що потребувало використання непараметричних методів статистичного аналізу. Середній рівень TNF α суттєво (p<0,001) підвищувався у хворих на атипову та дисеміновану

форми ЧПЛ (II-III групи) (рис.1), у той час як показники у хворих на типовий ЧПЛ (I група) вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) від таких у контрольній групі (IV група) (табл.). Слід відзначити, що основні тенденції варіювання по-

казника TNF α в різних клінічних групах спостерігались і при обчисленні середньої геометричної, яка дозволяє зменшити вплив крайніх значень у групах і більш адекватно оцінити середній рівень [1]



Середній рівень фактору некрозу пухлини- α у хворих на різні форми ЧПЛ

Наявність вірогідної залежності рівня TNF α від форми ЧПЛ підтверджена результатами дисперсійного аналізу: критерій Крускала-Уоліса $H=42,2$, $p < 0,001$; критерій Фішера $F = 16,6$,

$p < 0,001$. Сила впливу $K^2 = 0,35$ свідчить про те, що варіабельність значень TNF α на 35 % зумовлена саме формою ЧПЛ.

Статистичні характеристики фактору некрозу пухлини у хворих на різні форми ЧПЛ

Показники	I група – типова форма	II і III групи – атипова і дисемінована форма	IV група – контрольна
Кількість спостережень (n)	40	24	26
Середня арифметична (M), пг/мл	5,12	44,41	5,10
Стандартна помилка (m), пг/мл	0,45	11,01	0,44
95% довірчий інтервал, пг/мл	4,22-6,02	21,63-67,20	4,20-6,01
Середня геометрична, пг/мл	4,39	26,53	4,63
Вірогідність різниці (p)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-IV} > 0,05$	$p_{II-III} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$	$p_{IV-I} > 0,05$ $p_{IV-II} < 0,001$

Шкіра є основним органом, де розгортаються багаточисельні патоморфологічні патологічні прояви при ЧПЛ. Але існування багатьох як ендо- так і екзогенних механізмів впливає на розлади міжтканинних та міжорганних імунних співвідношень, гомеостаз, метаболічні процеси, що не може не впливати на клінічний поліморфізм уражень шкіри при ЧПЛ. Сучасний хво-

рий на ЧПЛ вимагає синтетичного підходу до діагностики дерматозу, оскільки більш за все ми маємо не тільки так звану “ліхеноїдну реакцію шкіри”, а у ряді випадків системне захворювання із залученням інших органів і систем, про що, на наш погляд, і свідчить підвищення вивченого показника фактору некрозу пухлин у групі хворих на атипичний та дисемінований ЧПЛ. Отримані

дані про підвищення кількісного показника у групі хворих на атипичний та дисемінований ЧПЛ мають суттєве клінічне значення та повинні урахуватися при розробці комплексного лікування таких хворих. На наш погляд, було б перспективним подальше вивчення вмісту деяких інтерлейкінів, наприклад ІЛ-1, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18, які, можливо, відіграють важливу роль у аутоімунних механізмах розвитку різних форм ЧПЛ.

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні фактору некрозу пухлин у хворих на ЧПЛ були отримані дані про те, що

середній рівень TNF α суттєво ($p < 0,001$) підвищувався у хворих на атипичну та дисеміновану форми ЧПЛ (II-III групи), у той час як показники у хворих на типовий ЧПЛ (I група) вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) від таких у контрольній групі (IV група).

2. Отримані дані щодо змін рівнів фактору некрозу пухлин, а саме підвищення кількісного показника у групі хворих на атипичний та дисемінований ЧПЛ, мають суттєве клінічне значення та повинні урахуватися при розробці комплексного лікування таких хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе.- К.: МОРИОН, 2002.- 640с..
2. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – Изд. – 2-е. – М.: Медицина, 2002. – 544с.
3. Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. – Саратов, 1995. – 36с.
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.- С.Пб.: ВМедА, 2002.- 266с.
5. Якобисяк М. Имунологія / Пер. з пол. під. ред. В.В.Чоп'як. – [Вінниця]: Нова кн., 2004. – 660с.
6. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus: a comparative immunohistochemical evaluation / Sklavounou A., [Chrysomali E.](#), [Scorilas A.](#), [Karameris A.](#) // J. Oral. Pathol. Med. –2000.- Vol.29, N8.- P.370-375.
7. The cytokines in oral lichen planus / Khan A., Farah C.S., Savage N.W. et al. // J. Oral. Pathol. Med. –2003.- Vol.32, N2.- P.77-83.
8. Salivary Levels of TNF-alpha Cytokine of Patients with Oral Lichen Planus -- A Preliminary Study / Brekalo I., Karlovic I., Glazar M. Blaskovic et al. // Saliva Health Dis. - 2003. – N6. – P. 1098-1099.



УДК 616.351:616.62 – 008.6] – 007 – 053.1 – 071/073

І.О. Македонський

АНАЛІЗ МОЖЛИВИХ ЧИННИКІВ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ СЕЧО-СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНИХ АНОМАЛІЯХ

Дніпропетровська дитяча клінічна лікарня № 3 ім. проф. М.Ф.Руднева (гол.лікар – к.мед.н. І.О.Македонський)

Ключові слова: *аноректальні аномалії, сечостатева система, функціональні порушення, уродинамічне дослідження*
Key words: *anorectal malformations, genitourinary tract, functional disorders, urodynamic examination*

Резюме. *Обследовано 152 ребенка с аноректальными аномалиями (АРА). Путем клинического, рентгенологического, ультразвукового, уродинамического обследования выявлены факторы, вызывающие нарушения функции мочевыделительной системы при АРА. Отмечено, что при АРА имеет место комбинация врожденных нарушений развития крестца и спинного мозга, пороков развития мочеполовой системы и операционной травмы нервного аппарата. Предложено проводить уродинамическое исследование всем детям с АРА с сочетанными аномалиями крестца и спинного мозга.*

Summary. *152 patients with anorectal malformations (ARM) were examined. By the use of clinical, X-ray, ultrasound and urodynamical examination the factors which cause urologic disorders in ARM are revealed. It was noted that in ARM the combination of congenital disorders of a spinal cord and sacrum, defects of urinogenital system development and trauma of nervous apparatus due to surgery occur. The author proposed urodynamic screening for all ARM children with combined spinal cord and vertebral abnormalities.*

Серед широкого спектру вроджених вад розвитку аноректальні аномалії (АРА) займають провідне місце. Частота цієї патології коливається в межах 1 на 3500- 4500 пологів [1,9]. У групі дітей з АРА, особливо у поєднанні з аномаліями крижі, часто виникають тяжкі урологічні ускладнення [1-8]. Тяжкість перебігу захворювання, а іноді і рівень летальності у пацієнтів з АРА в значній мірі залежать від супутніх структурних та функціональних сечостатевих аномалій та розладів [9,10]. Хірургічна корекція АРА супроводжується високим ризиком ускладнень (до 60%) [12,14,15,16]. Метою нашого дослідження було вивчення можливих чинників органічних та функціональних урологічних станів у дітей з аноректальними вадами та створення рекомендацій щодо їх своєчасної діагностики .

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений аналіз історій хвороб 152 дітей з аноректальними вадами, що лікувалися у неонатологічному центрі Дніпропетровської міської дитячої лікарні №3 ім. проф.М.Ф.Руднева за період із січня 1980 до квітня 2005. Усі діти були обстежені для виявлення аномалій крижів, структурних урологічних аномалій та дисфункцій нижніх сечових шляхів. Пацієнти, обстежені у період з 1995 до 2005р., також проходили рутинний скринінг для виявлення аномалій спинного мозку шляхом проведення рентгенологічного обстеження з вимірюванням сакрального індексу та коефіцієнту за А.Рена [14], ультразвукового обстеження хребта та МРТ. Вади розвитку крижів були поділені на 3 групи: 1. сакральний агенез; 2. інші аномалії (рахішизис, напівхребці (гемівертебра), зрощення хребців, гемісакрум; 3. Комплексні аномалії (агенезія та інші аномалії). З 1995р. стандартним алгоритмом лікування була первинна колостомія з наступної задньої сагітальною аноректопластиком (ЗСАРП). Уродинамічні дослідження проводили перед та після задньої сагітальної аноректопластики з використанням стандартної цистометрії з повільною інфузією рідини (4-12 мл\хв) через 9 Fr двопротівний уретральний катетер. Внутрішньочеревний тиск вимірювали інтраабдомінальним датчиком, введеним через дистальну слизову фістулу для одночасного вимірювання внутрішньочеревного та внутрішньоміхурового тиску. Дослідження виконували без призначення седативних ліків. Тиск підтікання рідини (ТП), більший за 40 см водяного стовба, вважали підвищеним. Дані уродинамічних досліджень зіставляли з даними клінічного та рентгенологічного дослідження. Загальна характеристика клінічної групи представлена на табл. № 1 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі діти з аноректальними вадами пройшли оглядову рентгенографію хребта у передньо-задній та боковій проекціях. При цьому вимірювали сакральний індекс та коефіцієнт. Наявність кісткових дефектів або асиметрії вважали ознаками сакральної дисплазії. Діагноз сакрального агенезу встановлювали у випадках кісткового дефекту тіла хребця. Якщо на оглядовій рентгенограмі виявляли аномалії, виконували ультразвукове дослідження хребта для виявлення супутньої внутрішньохребтової патології. У 85 (55,9 %) хворих виявлені сакральні агенези, та 64 (75,3%) із них мали дисфункції нижніх сечових шляхів. Після проведення ультразвукового обстеження хребта та МРТ у пацієнтів із сакральним агенезом виявлені ознаки мієлодисплазії.

Таблиця 1

Розподілення хворих за формою вади (за класифікацією А.Рена, 1995)

Стать	Форма вади	Кількість (n = 152)
Хлопці (n = 72)	Перинеальна фістула	3
	Ректоуретральна фістула:	
	- ректобульбарна	16
	- ректопростатична	17
	Ректовезикальна фістула (шийка сечового міхура)	21
	Атрезія ануса без фістули	13
	Атрезія прямої кишки	2
	Перинеальна фістула	1
	Вестибулярна фістула	25
	Персистуюча клоака:	
Дівчата (n = 80)	Загальний канал менше 3см.	17
	Загальний канал більше 3 см.	34
	Атрезія ануса без фістули	1
	Атрезія прямої кишки	2

Мієлодисплазія- загальний термін, що поєднує велику групу вад розвитку спинного мозку з типовою локалізацією (частіше у межах L1-S5 сегментів) та широким діапазоном проявів від рахішизису до прихованих, суто тканинних диспластичних станів [2,3]. Вимірювання сакрального індексу було можливе у всіх дітей за винятком 5 з агенезією 3 сакральних сегментів. Значення сакрального індексу було 0,45 (0,25-0,76) при нормі 0,74 за А.Рена (1995), сакрального коефіцієнту 1,84 (1,0- 2,8) при нормі 1,24. При обстеженні кісткові вади крижів та хребта були виявлені у 85 (55,9%) пацієнтів (табл.2)

При проведенні ультразвукового та МРТ обстеження пацієнтів із сакральним агенезом у

78 (91,7%) виявлені супутні вади спинного мозку, які включали синдром натягнення спинного мозку, мієлоцистоцеле, ліпомієломенінгоцеле, ліпоми філума, пресакральні тератоми. У 58 (38,1%) пацієнтів визначена прихована мієлодисплазія. При аналізі кореляції форми АРА та мієлодисплазії нами визначено, що мієлодиспластичні стани супроводжують 27,6% (8) низьких форм АРА, 34% (16) проміжних форм АРА та 44,7% (34) високих форм АРА. Серед усіх пацієнтів із мієлодисплазією 44 (51,76%) були асимптоматичними, 11 (13%) мали рухові розлади, у 69 (81,17%) відмічений нейрогенний сечовий міхур, 34 (40%) мали нетримання сечі та калу. Пацієнти з мієлодисплазією мали гірший функціональний прогноз, ніж пацієнти без цієї вади.

Таблиця 2

Види вад розвитку крижів та хребта у пацієнтів з АРА

Види сакральних аномалій (n=85)	Хлопці (43)	Дівчата (42)
Сакральний агенез	43	42
Рахішизис	4	4
Зрощення хребців	6	8
Сакральні напівхребці	21	18
Напівкрижі	0	1
Спинальні напівхребці	12	11

Нетримання сечі та калу може бути передбачене з урахуванням типу аноректальної вади та ступеня розвитку крижів, наявності синдрому “натягнутого” спинного мозку. У жодного пацієнта не відмічено поліпшення неврологічного стану після нейрохірургічних втручань.

Ультразвукове дослідження сечостатевої системи використовували як метод первинного скринінгу для визначення структурних аномалій. Даний метод був досить простим, швидким та чутливим. Обстеження у новонароджених проводили безпосередньо після травлення для забезпечення достатньої гідратації сечової системи. Але ми ніколи не проводили УЗ дослідження новонароджених у перші 24 години життя через низьку продукцію сечі та вірогідність помилки при визначенні розширення верхніх сечових шляхів. УЗ скринінг давав змогу обстежити весь сечовий тракт, включаючи сечовий міхур, шийку сечового міхура та задню уретру у хлопців. Відкрита шийка сечового міхура або розширена задня уретра свідчили про неврологічні або стру-

ктурні розлади. Стоншення стінки сечового міхура та залишкова сеча після сечовиділення були виявлені при 49 дослідженнях.

Мікційна цистографія проводилась усім дітям з ознаками розширення верхніх сечових шляхів на УЗ обстеженні для виявлення можливого міхурово-сечовидільного рефлексу. Зважаючи на велику вірогідність уретральних аномалій у випадках ректо-уретральної фістули у хлопців, ми проводили мікційну цисто-урографію усім хлопцям з атрезією ануса та прямої кишки. У 51 (37,5%) дитини відмічено затікання контрастної речовини через фістулу до прямої кишки, що давало додаткову інформацію щодо розташування фістули. Лише у 3 хлопців відмічено рефлюкс до сім'яних пухирців та сім'явиносної протоки / уретро-еякуляторний рефлюкс/. Ці пацієнти є групою ризику щодо виникнення рецидивного епідидиміту з наступним ризиком порушення фертильності. Генітографія проводилась усім новонародженим дівчатам із синдромом перистуючої клоаки.

Радіоізотопна ренографія використовувалась у випадках дилатації верхніх сечових шляхів та везико-уретрального рефлюксу і відсутності контрастування верхніх сечових шляхів при екскреторній урографії. Скринінг для виявлення дисфункцій нижніх сечових шляхів, особливо первинних дисфункцій, був найбільш інформативним у пацієнтів із супутнім сакральним агенезом, тому ми виконували уродинамічні дослідження у всіх пацієнтів із сакральними аномаліями.

Уродинамічні обстеження були найбільш ефективними у пацієнтів перших 3 місяців життя, вони включали одночасне визначення внутрішньоміхурового тиску, внутрішньочеревного тиску, тазову електроміографію під час наповнення та сечовиділення. Усі дослідження виконували без седації. Уродинамічне обстеження виявило групу пацієнтів із тиском підтікання сечі менше за 40 см.вод.ст. – 30 (19,7%) , 53 (34,8%) пацієнтів мали ТП, рівне 40 см вод.ст., та 69 (45,4%) пацієнтів мали ТП понад за 40 см. вод.ст. У 34 відмічені неконтрольовані скорочення сечового міхура, у 35 – зареєстрована детрузор-сфінктерна дисинергія. Везикоуретральний рефлюкс виявлений у 53 (34,8%), гідронефротична трансформація нирки – у 38 (25%) пацієнтів.

За даними літератури, відмічений значний відсоток незадовільних результатів лікування, навіть у випадках низьких форм АРА – 50% сависька [11]. Навіть у випадках нормально розвинутих крижів майже 70% з вестибулярною фі-

стулою та 50% з перинеальною фістулою мали нетримання калу та сечі (мартучело). За даними Ніколаєва В.В. [12], після проктопластики відмічені ятрогенні порушення сечовиділення та ерекції у 63,3%, нетримання сечі – у 50%, комбінація вказаних порушень – у 44,7%.

У літературі описана висока вірогідність автономної денервації нижніх сечових шляхів після задньої сагітальної аноректопластики та інших методів корекції ано-ректальних вад [2, 6, 13, 15, 16]. Наші дослідження виявили погіршення урологічного стану за рахунок зниження нервових імпульсів до сечового міхура у хлопців з ректо-уретральними фістулами, які на фоні супутнього сакрального агенезу перенесли задню сагітальну аноректопластику у поєднанні з трансабдомінальним роз'єднанням ректо-уретральної фістули. Аналогічна картина спостерігалася у дівчат із синдромом персистуючої клоаки після задньої сагітальної аноректопластики, вагінопластики, уретропластики. Враховуючи це, ми проводили передопераційне уродинамічне дослідження у хлопців із ректо-уретральними фістулами з супутнім сакральним агенезом, у дівчат із клоакальними аномаліями та у пацієнтів, які перенесли трансабдомінальну мобілізацію дистального відділу товстої кишки. У цю групу також включали всіх пацієнтів із порушеннями сечовиділення після корекції аноректальних вад. Строки виконання уродинамічних досліджень після операції залежали від післяопераційного стану дитини та були в межах періоду першого місяця після операції.

Діти з аноректальними аномаліями, які мали сакральний агенез або інші форми нейроспінального дизрафізму, спрямовувалися для детального нейрохірургічного обстеження для виявлення синдрому „натягнутого” спинного мозку [9,10].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ленюшкин А.И., Чуплак И.И. Тактика и эффективность лечения осложненных случаев анальной атрезии у детей // *Детская хирургия*. - 1998.-№ 2.- С.26- 29.
2. Притыко А.Г., Бурков И.В., Николаев С.Н. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей.- Ульяновск: Симбирская книга, 1999.- 95 с.
3. Ульрих Э.В. Аномалии позвоночника у детей. - Санкт-Петербург: Сотис, 1995. - 334с.
4. Adeniran J. O., Abdur-Rahman L. One-stage correction of intermediate imperforate anus in males // *Pediatr. Surg. Inter.* -2005. -Vol.21, N2. - P.88-90.
5. Bao Q., Beasley S., Arsic D. Abnormalities of the vertebral column and ribs associated with anorectal malformations // *Pediatr. Surg. Inter.* -2004.-Vol.20, N7.-P.529- 533.

У деяких пацієнтів відмічено погіршення везико-уретральної функції після нейро-хірургічних втручань [9]. Якщо виникали вірогідна можливість погіршення функції нижніх сечових шляхів та можливий ризик порушення функції нирок, обстеження везико-уретральної функції проводили також після нейрохірургічних втручань. У наших пацієнтів з ано-ректальними вадами ми не визначали ознак денервації сечового міхура після нейрохірургічних втручань. У деяких пацієнтів із нейроспінальним дизрафізмом відмічалися дисфункції сечового міхура, які спостерігалися до 6 місяців після оперативних втручань. Таким чином, усі пацієнти після нейрохірургічних втручань повинні проходити уродинамічні обстеження в період першого місяця після операції, а при наявності урологічних порушень додатково пройти обстеження через 6 місяців.

ВИСНОВКИ

1. Порушення виділення сечі та нетримання сечі у пацієнтів з АРА можуть бути пов'язані із взаємодією трьох факторів: а) уроджені аномалії крижів, б) супутні урогенітальні вади, в) проведення хірургічних втручань із приводу основної вади.

2. Доопераційне уродинамічне обстеження пацієнтів з АРА дасть змогу, з одного боку, своєчасно визначити та починати лікування урологічних розладів, що запобігатиме ушкодженню верхніх сечових шляхів. З іншого боку, буде отримана об'єктивна інформація щодо характеру іннервації та якості сфінктерного апарату. Ще одним позитивним результатом доопераційного уродинамічного дослідження буде визначення уродженого неврологічного дефіциту, що виключить вірогідність пояснення неврологічних розладів ятрогенною травмою під час оперативного втручання.

6. Beek F.J.A., Boemers T.M., Witkamp T.D. Spine evaluation in children with anorectal malformations // *Pediatr. Radiol.* -1995. -Vol.25. -P.28-32.
7. Cho S., Moore S., Fandman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* - 2001.- Vol. 155, N5. -P. 587-591.
8. Cuschieri A. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies // *Am. J. Med. Genet.* - 2002. - Vol. 110, N2. - P.122-130.
9. Endo M., Hayashi A., Ishihara M. Analysis of 1992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan // *J. Pediatr. Surg.* - 1999. -Vol. 34. - P. 435-441.
10. Karrer F.M., Flannery A.M., Nelson M.D. Anorectal malformations: evaluations of associated spinal

dysraphic syndromes // J.Pediatr. Surg.- 1988. -Vol. -23. - P. 45-48.

11. Martucciello G., Mazzola C., Favre A. Preoperative enzymo-histichemical diagnosis of dysganglionoses associated with anorectal malformations with recto-vestibular and recto-perineal fistula // Eur. J. Pediatr. Surg.- 1999. - Vol.9, N2. - P.96-100.

12. Nikolaev V.V., Ionov A.L., Shcherbakova O.V. Incidence of urination disorders and erectile dysfunction after surgical treatment of congenital anorectal defects in children // Khirurgiia. Mosk.-2000. - Vol.9.- P.44-47.

13. Pang D. Sacral agenesis and caudal spinal cord malformations // Neurosurgery. -1993. -Vol.32. -755-778.

14. Pena A. Anorectal malformations // Seminars in pediatric surgery.- 1995.-Vol. 4.-P. 35-47.

15. Sangkhathan S., Patrapinyokul S., Tadtayathikom K. Associated genitourinary tract anomalies in anorectal malformations: a thirteen year review // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol.85, N3. – P.289-296.

16. Sawicka E. Results of surgical treatment of girls with ano-vestibular fistulas // Surg. Child. Inter. - 1995.- Vol.2.-P.94-98.



УДК 616.311.2 – 002.2:616.316:577.15:678.048 – 053.5/7

I.В. Ковач

СТАН НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра дитячої стоматології та стоматології інтернів
(зав. – д.мед.н., проф. А.В.Самойленко)

Ключові слова: *хронічний катаральний гінгівіт, рт, слизова оболонка, діти*

Key words: *chronic catarrhal gingivitis, mouth, mucosa, children*

Резюме. *Биохимические исследования ротовой жидкости детей 7, 12 и 15 лет с хроническим катаральным гингивитом позволили установить повышение активности перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы, что свидетельствует о снижении неспецифической резистентности в полости рта у этих детей. Применение разработанного лечебно-профилактического комплекса, состоящего из адаптогена, антиоксиданта, антидота, а также специальной зубной пасты и эликсира, способствует нормализации биохимических показателей ротовой жидкости у обследованных детей.*

Summary. *Biochemistry investigations of oral fluid in children aged 7, 12 and 15 years with chronic catarrhal gingivitis allowed to determine increase of activity of lipid peroxidation and decrease of activity of antioxidant system. This testifies to decrease of nonspecific resistance in oral cavity in these children. Application of developed treatment-and-prophylactic complex, which consists of adaptogen, antioxidant, antidote, and special tooth-paste promote normalization of biochemical rates of oral fluid in children examined.*

Відомо, що запальні процеси в ротовій порожнині перебігають на тлі підсилення пероксидації ліпідів (ПОЛ) та зниження активності фізіологічної антиоксидантної системи (АОС), що характеризується як стан зниженої неспецифічної резистентності в порожнині рота. Про систему ПОЛ у ротовій рідині, як і в інших біологічних об'єктах, можна судити за концентрацією малнового діальдегіду (МДА). Стан же АОС об'єктивно відображує інформація про активність одного з основних ферментів цієї системи – супероксиддисмутази (СОД). Тому як показові критерії стану неспецифічної резистентності в порожнині рота у дітей з хронічним катаральним гінгі-

вітом доцільно вибирати такі біохімічні показники ротової рідини, як МДА та СОД, що характеризують ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей змін окремих біохімічних показників ротової рідини, які брали участь у патогенезі запальних захворювань у тканинах пародонта, в динаміці спостережень під дією розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження служили 60 дітей у віці 7, 12 та 15 років із хронічним катаральним гінгівітом, що мешкали в умовах промислового мега-

полісу. Кожна вікова група була розділена на дві підгрупи: порівняння та спостереження. При цьому дітям групи порівняння проводили базову терапію хронічного катарального гінгівіту з наступним призначенням зубної пасти-плацебо. Дітям групи спостереження 7-річного віку після проведення базового лікування призначали лікувально-профілактичний комплекс, який включає в себе антиоксидант – кіндер, адаптоген – пантокрин, антидот ксенобіотиків – яблучний пектин, пробіотичні препарати – біфіформ, лактовіт) та гігієнічні засоби (зубна паста № 10 та зубний еліксир апельсиновий). Лікувально-профілактичні заходи у 12- та 15-річних дітей проводили тим же комплексом, замінивши кіндер на центрум, а зубний еліксир апельсиновий на ексодент. Засоби гігієни (зубні пасти та еліксири) розроблені в Одеському НДІ стоматології (зав. лабораторією – проф. А.П.Левицький). Курс лікувально-профілактичних заходів становив один місяць і проводився двічі на рік (навесні та восени).

З метою підтвердження положення, що розроблений нами спосіб корекції для цих дітей являється патогенетично орієнтованим, було проведено вивчення змін окремих біохімічних показників ротової рідини під впливом цього способу.

Збір ротової рідини для біохімічного аналізу проводили у дітей перед проведенням лікування, а потім через 3, 6, 12 та 24 місяці. Одноразово була зібрана та вивчена ротова рідина у здорових дітей відповідного віку.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що порушення гомеостазу в ротовій порожнині, яке призводить до розвитку хронічного катарального гінгівіту, виражається не тільки в інтенсифікації запалення та розвитку патогенної мікрофлори, але і в зниженні функціональної активності антиоксидантного захисту та підсиленні перекисного окиснення ліпідів. В нашому дослідженні це підтверджується низьким початковим рівнем активності супероксиддисмутази (СОД) у ротовій рідині всіх дітей з хронічним катаральним гінгівітом: в середньому активність СОД при первинному обстеженні була в 2 рази нижче відповідного контролю у здорових (таблиця 1).

Проведення базової терапії в групі порівняння дітей збільшило активність СОД у 7-річних на 78 %, у 12-річних – на 95 %, а у 15-річних – на 83 %. При цьому збільшення активності СОД в ротовій рідині в усіх випадках досягало рівня контролю у здорових ($p > 0,05$). Аналіз ротової рідини дітей всіх груп, яким проводили тільки базову терапію гінгівіту, через 3 місяці показав зниження активності СОД. Достовірно низькі значення активності СОД в ротовій рідині груп порівняння по відношенню до відповідних показників у здорових дітей були встановлені через 6 місяців ($p < 0,05$), через один рік ($p < 0,05$) та через 2 роки ($p < 0,05$). Це свідчить про короткочасний характер позитивного впливу базової терапії на фізіологічну антиоксидантну систему в ротовій порожнині при хронічному катаральному гінгівіті (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив лікувально-профілактичного комплексу при гінгівіті на активність супероксиддисмутази в ротовій рідині дітей різних вікових груп, од. акт./л ($M \pm m$)

Групи		Початковий рівень	Після 1-го курсу	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 2 роки
вік	групи						
7 років (N=1,26±0,11)	Порівняння	0,58±0,07*	1,03±0,08	0,72±0,06*	0,52±0,04*	0,63±0,08*	0,70±0,09*
	Спостереження	0,64±0,05*	**1,41±0,12	**1,35±0,94	**0,98±0,16	**0,89±0,07*	0,56±0,07*
12 років (N=1,63±0,09)	Порівняння	0,81±0,07*	1,58±0,17	1,26±0,11*	1,08±0,09*	0,85±0,09*	0,92±0,07*
	Спостереження	0,75±0,09*	1,84±0,15	1,61±0,13	**1,53±0,13	**1,48±0,16	**1,37±0,15
15 років (N=1,37±0,15)	Порівняння	0,69±0,08*	1,26±0,09	0,83±0,07*	0,71±0,08*	0,65±0,07*	0,76±0,09*
	Спостереження	0,72±0,06*	1,54±0,17	**1,48±0,16	**1,15±0,13	**0,91±0,10*	0,84±0,07*

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до норми; ** – $p < 0,05$ між показниками в групі порівняння та спостереження.

Додаткове призначення до базової терапії лікувально-профілактичного комплексу препаратів та гігієнічних засобів сприяло більш суттєвому

збільшенню активності СОД в ротовій рідині дітей з хронічним катаральним гінгівітом. Так, при обстеженні після першого курсу лікувально-про-

філактичних заходів цей показник збільшився у 7-річних дітей на 120 %, у 12-річних – на 145%, а у 15-річних – на 114 % (таблиця 1).

Крім суттєвого підвищення активності СОД у групах спостереження по відношенню до груп порівняння, цей ефект був і більш пролонгованим. В ротовій рідині 7-річних дітей, які отримували регулярні комплексні лікувально-профілактичні курси, активність СОД зберігалась на рівні здорових дітей протягом 6 місяців спостереження. При обстеженні через один рік активність СОД в ротовій рідині дітей групи спостереження, незважаючи на достовірне зниження ($p < 0,05$), одночасно була вище, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). І тільки через 2 роки цей показник знизився до початкового рівня, як у групі порівняння, так і в групі спостереження

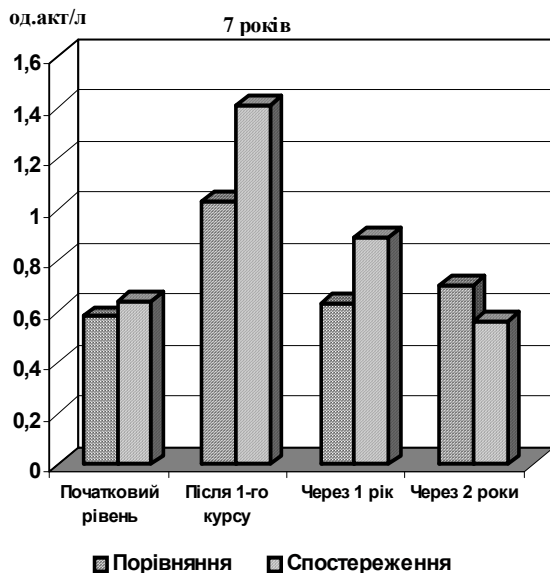


Рис. 1. Динаміка рівня активності СОД у ротовій рідині під впливом лікувально-профілактичного комплексу у дітей 7-річного віку

Нарівні з послабленням функціональної активності антиоксидантної системи в ротовій порожнині дітей з хронічним катаральним гінгівітом встановлена інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів, яку реєстрували по збільшенню вмісту МДА в ротовій рідині (таблиця 2). Так, цей показник був збільшений у 7-річних дітей у 2,2 рази, у 12-річних – у 2 рази, а у 15-річних – в 1,9 рази.

Проведення базового лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей 7 років призвело до зниження рівня МДА на 32 %, тоді як додаткове призначення лікувально-профілактичного комплексу та засобів гігієни зменшило концентрацію МДА в ротовій рідині 7-річних

(рис. 1). У ротовій рідині 12-річних дітей, яким додатково до базового лікування призначали комплекс вітамінів із мікроелементами, пектину, пантокрину, пробіотиків, а також гігієну зубною пастою № 10 та еліксіром ексодент, активність СОД була високою і відповідала рівню у здорових дітей на всіх етапах біохімічного аналізу (рис. 2). У групі спостереження 15-річних дітей суттєвий вплив комплексу профілактичних препаратів та засобів на активність СОД в ротовій рідині було встановлено протягом 6 місяців, коли цей показник був на рівні нормальних значень. Обстеження через один рік та два роки встановило достовірне зниження активності СОД в ротовій рідині 15-річних дітей групи спостереження (рис. 3).

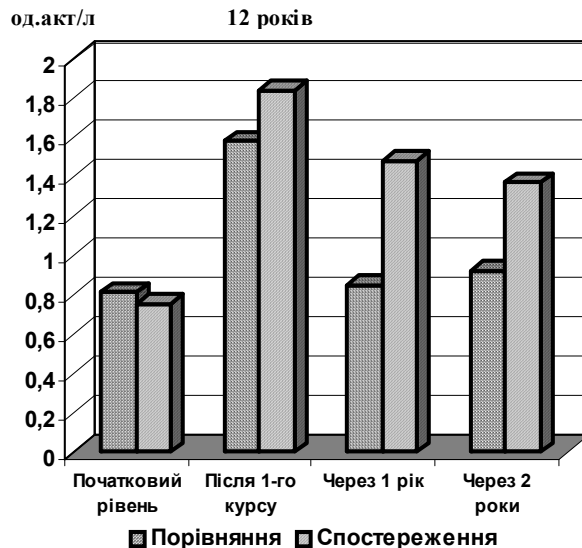


Рис. 2. Динаміка рівня активності СОД у ротовій рідині під впливом лікувально-профілактичного комплексу у дітей 12-річного віку

дітей на 56 %. Достовірно низький рівень МДА в ротовій рідині дітей групи спостереження по відношенню до групи порівняння відзначали через 3 місяці ($p < 0,05$) та через 6 місяців ($p < 0,05$). При аналізі показників ротової рідини через один рік і два роки вміст МДА в обох групах 7-річних дітей був таким же високим, як і на початку дослідження (рис. 4).

Базова терапія в групі порівняння 12-річних дітей сприяла зниженню рівня МДА в ротовій рідині в 1,5 рази, що свідчить про гальмування ПОЛ. При обстеженні через 3 місяці рівень МДА в цій групі знову був достовірно вище контролю у здорових ($p < 0,05$). Через 6 місяців вміст МДА в ротовій рідині 12-річних дітей, яким провели

тільки базове лікування, відповідав початковому рівню, який і зберігався до кінця дослідження (таблиця 2). В ротовій рідині групи спостереження, дітям якої додатково до базової терапії призначали комплекс препаратів та гігієнічних засобів, також встановлено зниження концентрації МДА безпосередньо після лікування до нор-

мального рівня ($p > 0,05$). На всіх наступних етапах дослідження у 12-річних дітей, які отримували регулярні курси комплексу вітамінів, мінералів, пантокрину, пектину, пробіотиків та гігієни зубною пастою № 10 і еліксіром ексоцент ($p < 0,05$ в усіх випадках), встановлено достовірно низький рівень МДА в ротовій рідині (рис. 5).

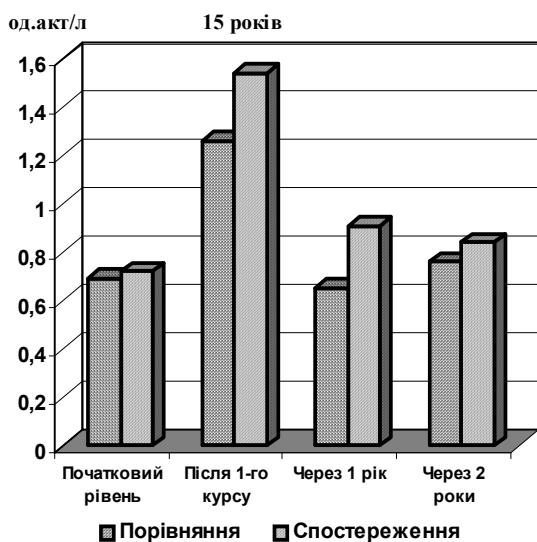


Рис. 3. Динаміка рівня активності СОД у ротовій рідині під впливом лікувально-профілактичного комплексу у дітей 15-річного

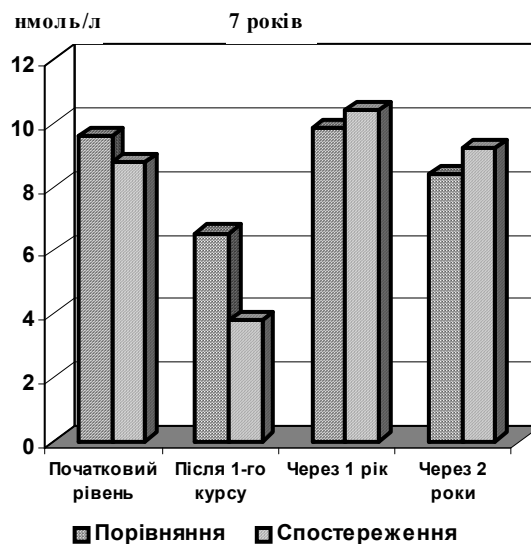


Рис. 4. Динаміка вмісту малонового діальдегіду під впливом лікувально-профілактичного комплексу у дітей 7-річного віку

Ефект зниження пероксидації ліпідів до нормального рівня в ротовій порожнині 15-річних дітей групи порівняння після проведення базової терапії катарального гінгівіту зберігся протягом 3 місяців. При обстеженні через 6 місяців і в подальшому знову встановлено підвищення рівня МДА в ротовій рідині 15-річних дітей групи порівняння ($p < 0,05$). При додатковому призначенні комплексної профілактики гінгівіту рівень МДА відповідав значенням у здорових дітей цього ж віку безпосередньо після першого курсу

($p > 0,05$), через 3 місяці ($p > 0,05$) і через 6 місяців ($p > 0,05$). Незважаючи на підвищення цього показника через рік, рівень МДА в ротовій рідині дітей групи спостереження був нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Аналіз через 2 роки показав високі значення МДА, відповідні початковому рівню, як в ротовій рідині дітей, яким провели тільки базове лікування, так і у дітей, яким назначали курси комплексом препаратів та гігієнічних засобів (рис. 6).

Таблиця 2

Вплив лікувально-профілактичного комплексу при гінгівіті на вміст малонового діальдегіду в ротовій рідині дітей різних вікових груп, нмоль/л ($M \pm m$)

Групи		Початковий рівень	Після 1-го курсу	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 2 роки
вік	лікування						
7 років (N=4,17±0,32)	Порівняння	9,59±0,86*	6,54±0,73*	5,74±0,43*	7,28±0,69*	9,84±0,52*	8,37±0,71*
	Спостереження	8,77±0,93*	**3,82±0,51	**4,15±0,28	**5,01±0,37	10,4±1,16*	9,18±0,73*
12 років (N=3,51±0,24)	Порівняння	7,12±0,59*	4,63±0,38	5,72±0,39*	7,35±0,64*	6,72±0,53*	8,26±0,91*
	Спостереження	6,98±0,74*	4,10±0,52	**3,82±0,41	**5,02±0,68*	**4,63±0,39*	**5,34±0,47*
15 років (N=5,04±0,63)	Порівняння	9,32±0,87*	6,38±0,74	6,97±0,54*	8,12±0,75*	10,6±1,18*	9,15±1,06*
	Спостереження	10,7±0,96*	**4,72±0,51	**4,31±0,29	**5,48±0,62	**7,25±0,80*	8,63±0,74*

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до норми; ** – $p < 0,05$ між показниками в групі порівняння та спостереження.

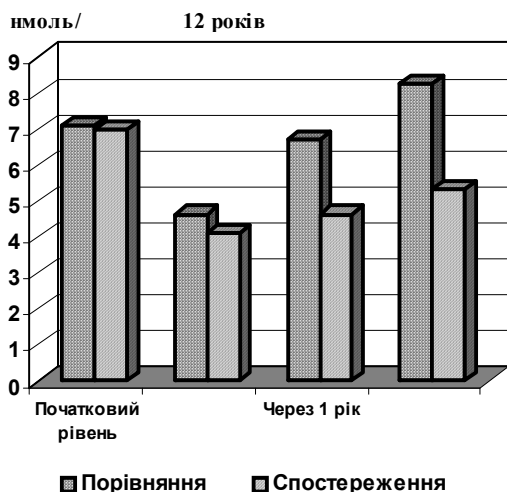


Рис. 5. Динаміка вмісту малонового діальдегіду під впливом лікувально-профілактичного комплексу у дітей 12-річного віку

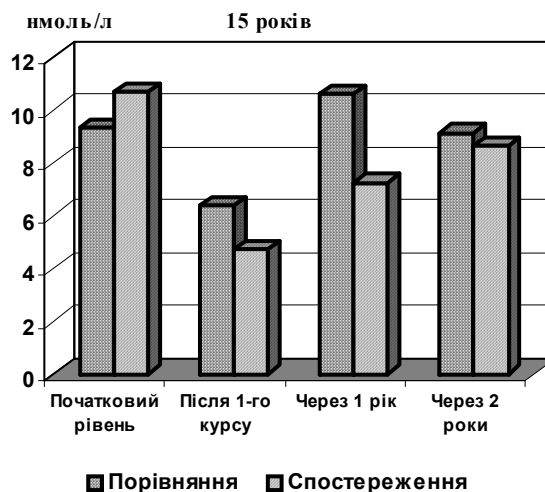


Рис. 6. Динаміка вмісту малонового діальдегіду під впливом лікувально-профілактичного комплексу у дітей 15-річного віку

ПІДСУМОК

Таким чином, результати проведених біохімічних досліджень ротової рідини дітей з хронічним катаральним гінгівітом свідчать про протекторну дію розробленого лікувально-профілактичного комплексу та гігієнічних засобів.

Необхідно відзначити, що найбільш виразний та пролонгований ефект по зниженню показників інтенсифікації ПОЛ (рівень МДА) з одночасною активацією АОС (активність СОД) в ротовій по-

рожнині встановлений при проведенні регулярних курсів комплексом препаратів у 12-річних дітей. Незважаючи на те, що у 7-річних та 15-річних дітей ефективність проведених профілактичних курсів вітамінами, мінералами, пробіотиками, пектином, пантокрином та відповідною гігієною зберігалась менш тривалий період, її рівень був достатньо високим, оскільки призводив до нормалізації всіх показників протягом 6 – 12 місяців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицина, 1991. – 302с.
2. Веремко К.Н., Хоменко Л.А., Кизим А.И. Ферменты слюны и исследование их в клинике // Лаб. дело. – 1976. – № 7. – С.392-394
3. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. Применение лактобактерина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Terra Medica. Стоматология. – 2002. – Спец. вып. – С. 21-23.
4. Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Н., Поштун А.М. Пародонтология детского возраста. – М.: Медицина, 1991. – 296с.
5. Деньга О.В., Спичка И.А. Индивидуальная профилактика и лечение хронического катарального гингивита у детей в домашних условиях // Вісн. стоматології. – 2003. - №4. – С.79-85.
6. Косенко К.П., Левицкий А.П., Подорож-

7. Леонтьев В.К., Петрович Ю.А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии: Метод. пособие. – Омск, 1976. – 95с.
8. Соловьева А.М., Афанасьева У.В., ХаукевичГ.А. Выбор средств гигиены для профилактики и лечения заболеваний пародонта в детском возрасте // Стоматология для всех. – 1999. - № 1. – С. 9.
9. Состояние здоровья школьников, проживающих в районах с экологически неблагоприятными условиями / Давыдов Б.И., Перевощикова Н.К., Коба В.И. и др. // Здоровоохранение Рос. Федерации. – 1992. – № 9. – С. 17-19.



**М.С. Суремко,
Г.С. Біла-Попович,
К.Ю. Литвин,
В.С. Підкопасєв,
Л.І. Канюк**

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра інфекційних хвороб та епідеміології
(зав. – к. мед. н., доц. М. С. Суремко)

Ключові слова: плазмаферез,
лікування, вірусні гепатити,
наркоманія

Key words: plasmapheresis,
treatment, viral hepatitis, narcotic
addicting

ПЛАЗМАФЕРЕЗ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ НА ТЛІ НАРКОЗАЛЕЖНОСТІ

Резюме. Исследована ефективність плазмафереза в комплексном леченні больных вирусными гепатитами на фоне наркозависимости. Механизмы терапевтического эффекта плазмафереза состоят главным образом в иммунокорригирующем действии, элиминации токсических продуктов и нормализации реологических параметров крови. Под наблюдением находилось 18 больных вирусным гепатитом, которые не исключали внутривенное введение наркотических веществ. Всем больным был назначен комплекс терапевтических мероприятий, включая использование инфузионной терапии и проведение плазмафереза. Группой сравнения служили 15 больных вирусными гепатитами на фоне наркозависимости с соответствующими тяжестью и характером патологического процесса, которые получали аналогичную патогенетическую терапию без использования плазмафереза. При сравнении основной и контрольной групп больных в основной группе отмечен более быстрый и выраженный клинико-лабораторный эффект от комплексной патогенетической терапии с плазмаферезом.

Summary. Effectiveness of plasmapheresis in a complex treatment of patients with viral hepatitis (VH) on a background of narcotic addicting was investigated. The mechanisms of therapeutic effect of plasmapheresis consist mainly in immunocorrective action, elimination of toxic products and normalization of rheological parameters of blood. Under our observation there were 18 patients with VH which did not exclude intravenous using of narcotics. All patients were administered a complex of therapeutic measures, including usage of infusion therapy and carrying out of plasmapheresis. The group of comparison included 15 patients with VH on a background of narcotic addicting with corresponding gravity and character of pathological process which received similar pathogenetic therapy without plasmapheresis. Faster and more expressed clinical-laboratory effect of a complex pathogenetic therapy with plasmapheresis was noted in a basic group as compared to the control one.

Внутрішньовенні наркомани – резервуар збудників парентеральних гепатитів, що зумовлено як способом введення препаратів, так і безладними статевими контактами та асоціальним способом життя осіб, які приймають наркотики. При обстеженні наркоманів у 5-15% з них знаходять HBsAg. Антитіла до HBV мають 40-60% обстежуваних, причому лише третина з них вказує на перенесений гепатит. Частота носійства HCV та антитіл до нього серед споживачів наркотиків досягає 75-85%. Найчастіше анти-HCV(до 90%) знаходять у героїнових наркоманів. За даними світової літератури, понад половину споживачів наркотиків є резервуаром декількох вірусів у різних поєднаннях, найбільш розповсюдженим є інфікування HBV + HCV.

Після зараження, яке звичайно відбувається протягом першого року внутрішньовенного споживання наркотиків, у третини розвивається гострий вірусний гепатит. Серед хворих наркоманів, які знаходяться в інфекційних відділеннях, у 40-60% діагностується гепатит змішаної етіології (B+C), у 30-40% - гострий вірусний гепатит C, а у 20-30% випадків - гострий вірусний гепатит B [2].

Опійна наркоманія та вірусний гепатит – взаємообтяжуючі стани, бо і наркотичні препарати, і віруси гепатитів, здійснюючи токсичну дію на печінкові клітини, порушують білковосинтетичну функцію печінки, що проявляється гіпо- та диспротейнемією, гіпоальбумінемією, гіпопротромбінемією та ін. Зниження вмісту в крові аль-

буміну, який є переносником більшості психоактивних препаратів, утруднює вибір адекватної дози та інтервалів введення медикаментів при купуванні абстинентних станів, оскільки фармакокінетика цих наркотиків значно змінюється.

Перебіг вірусних гепатитів на тлі наркозалежності та їх наслідки багато в чому пов'язані з порушенням імунної відповіді. Зміни імунітету проявляються в зниженні фагоцитарної активності лейкоцитів, зменшенні кількості Т-лімфоцитів при порушенні співвідношення клітин CD4/CD8, підвищенні рівня В-лімфоцитів. У гострому періоді вірусних гепатитів у наркоманів реєструється підсилене вироблення сироваткових імуноглобулінів, підвищення в крові кількості циркулюючих імунних комплексів [3].

Лікування хворих на вірусні гепатити з супутньою наркоманією має деякі особливості. Звичайно використання в гострому періоді комплексної патогенетичної терапії дає позитивний ефект. Особливу складність для практичного лікаря становлять наркомани, які поступили до інфекційного стаціонару у стані наркотичної абстиненції.

Тяжкий перебіг вірусного гепатиту не дозволяє призначати необхідну медикаментозну терапію наркоманії в повному обсязі. Для лікування таких хворих розроблені комплексні терапевтичні програми з використанням різноманітних методів детоксикації, найоптимальнішим з яких на сьогодні в наркології вважається плазмаферез [4,6]. Ефект плазмаферезу полягає не тільки в безпосередньому видаленні токсинів та імунних комплексів, зниженні вірусного та антигенного навантаження, а й у загальній неспецифічній стимулюючій дії на обмін речовин, імунний статус, мікроциркуляцію та метаболізм кисню в тканинах, що призводить до підвищення чутливості хворого до фармакотерапії та відповідно до скорочення терміну та інтенсивності гострих станів, зменшення ризику виникнення ускладнень, суттєвого покращення суб'єктивного самопочуття хворих та об'єктивних клінічних показників.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу плазмаферезу, як складової частини комплексного лікування, на перебіг вірусних гепатитів на тлі наркозалежності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом знаходилося 18 хворих на вірусний гепатит віком від 20 до 35 років. На основі клініко-епідеміологічних, біохімічних та специфічних серологічних даних у 7 хворих встановлено гострий вірусний гепатит В, у 6 - гострий мікст-гепатит В+С, у 5 - гострий вірус-

ний гепатит В на тлі хронічного гепатиту С. Всі хворі не виключали внутрішньовенний прийом наркотичних речовин, причому 10 з них перебували на обліку у нарколога. При вступі до лікарні стан хворих важкий, що зумовлено як проявами гепатиту (жовтяниця, гепатомегалія, геморагічні прояви), так і наркотичною абстиненцією (артралгії, порушення сну, дратівливість, диспептичні розлади). У 3 хворих розвинулась печінкова енцефалопатія.

Всім хворим було призначено комплекс терапевтичних заходів, який включав в себе використання інфузійних розчинів (5% глюкоза, 0,9% NaCl, сольові розчини), вітамінних та метаболічних препаратів, звичайних сорбентів, лактулози та проведення плазмаферезу.

Плазмаферез здійснювали дискретним методом [4]. Взяття крові в пластикові контейнери "Гемакон 500" проводили після пункції ліктьової вени. Кров центрифугували при 2500 об./хв. протягом 30 хвилин за допомогою центрифуги РС-6. Були проведені 2 сеанси з інтервалом 3 дні. Об'єм елімінації за один сеанс 1000-1200мл плазми. Як плазмозамісні розчини використовували свіжозаморожену плазму (також з метою корекції факторів згортання крові), альбумін, сольові розчини. Ефективність плазмаферезу в комплексному лікуванні оцінювали за клінічними проявами, лабораторними даними, які визначали наступного дня та через 1 тиждень після завершення сеансів. Досліджували активність аланінамінотрансферази, концентрацію білірубіну, рівень тимолової проби, загального білка, γ -глобулінів, протромбіновий індекс. Для судження про ефективність плазмаферезу порівняльною групою служили 15 хворих на вірусні гепатити на тлі наркозалежності з відповідними тяжкістю та характером патологічного процесу, які одержували аналогічну патогенетичну терапію без використання плазмаферезу. Результати дослідження оброблені методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після сеансів плазмаферезу стан хворих значно покращився – зменшувались прояви як гепатиту, так і наркотичної абстиненції: зникала інтоксикація, візуально регресувала жовтяниця, астеновегетативні та диспептичні розлади, припинились геморагічні явища.

Безпосередньо після сеансів плазмаферезу на тлі регресії клінічної симптоматики у більшості хворих відмічалась короткочасна активація лабораторних показників: збільшувалась актив-

ність АЛТ, рівень γ -глобулінів, тимолової проби. Але вже через тиждень після плазмаферезу спостерігалась чітка тенденція до нормалізації клініко-лабораторних показників. Така динаміка результатів збігається і з літературними даними [5].

При порівнянні основної та контрольної груп хворих відмічено більш швидкий та виражений клініко-лабораторний ефект від комплексної патогенетичної терапії з плазмаферезом. У той же

час використання плазмаферезу при печінковій енцефалопатії не виключало розвиток летальних наслідків, що підтверджується і літературними даними [1]. Так, у 3 таких хворих, незважаючи на стабілізацію клініко-біохімічних показників після плазмаферезу, стан прогресивно погіршувався, і настала смерть.

Динаміка лабораторних показників, що характеризують ефективність плазмаферезу, представлена в таблиці.

Динаміка лабораторних показників хворих на вірусні гепатити на тлі наркозалежності при комплексному лікуванні з використанням плазмаферезу ($M \pm m$), $p < 0,05$

Лабораторні показники	Основна група (n=18)			Контрольна група (n= 15)	
	при вступі до лікарні	наступного дня після плазмаферезу	через тиждень після плазмаферезу	при вступі до лікарні	через тиждень лікування
АЛТ, ммоль/л×год	4,82±1,12	5,12±1,36	2,51±0,52	5,21±1,02	4,71±1,13
Білірубін, мкмоль/л	205,5±20,5	160,4±24,4	80,4±10,5	195,6±23,8	140,3±10,6
Тимолова проба, ОД	11,0±2,0	12,0±1,5	6,0±1,0	11,0±1,5	8,0±1,0
Загальний білок, г/л	54,5±5,5	58,5±5,5	75,5±5,0	53,5±3,0	65,5±2,0
γ -глобуліни, %	27,0±2,0	30,0±2,0	22,0±2,0	29,0±2,0	25,0±2,0
Протромбінний індекс, %	46,0±5,0	66,0±5,5	78,0±10,0	46,0±4,0	65,0±3,0

ПІДСУМОК

Таким чином, використання плазмаферезу у комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити на тлі наркозалежності призводить не тільки до більш ранньої нормалізації клініко-біохімічних проявів гепатиту, а й до зняття абстинентного стану.

Подальшого вивчення потребує ефективність плазмаферезу у хворих із печінковою енцефало-

патією та, враховуючи повідомлення в літературі, що позитивний ефект плазмаферезу в гострий період веде у подальшому до поглиблення наркотичної залежності та резистентності до антинаркотичного лікування [2], питання про його використання у наркозалежних залишається відкритим.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клинико-биохимическая оценка эффективности плазмафереза в терапии тяжелых форм вирусного гепатита / Н. А. Фарбер, С. Г. Чешик, В. Н. Штейнберг // Клинич. медицина. – 1991. – №7 – С. 75-77.
2. Кожевникова Г. М., Н.Д. Юшук Вирусные гепатиты у наркоманов // Лечащий врач. – 1998. – №4. – С. 23-24.
3. Нарушения иммунного статуса и патология печени у молодых потребителей героина / Т. А. Наумова, Л. Ф. Панченко, С. В. Пирожков // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – №3. – С. 32-36.
4. Пишель В. Я. Эффектентные методы терапии в

психиатрии и наркологии // Журн. практ. врача. – 1998. – №5. – С. 23-24.

5. Радченко В. Г. Эффективность плазмафереза в лечении больных хроническим холестатическим гепатитом и первичным билиарным циррозом печени // Лікарська справа. – 1995. – №5-6 – С. 160-162.

6. Эффективность плазмафереза в комплексном лечении опийной наркомании / А. П. Гончар-Зайкин, В. А. Лубяной, С. Г. Щербаков, Д. С. Дзема // Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. тез. науч.-практ. конф. врачей Приволжского военного округа. – Оренбург, 2000. – С. 32-36.



УДК 796.071 – 055.25:796.015.6:612.661:57.033

**В.В. Абрамов,
І.М. Шевченко**

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО ТА БІОЛОГІЧНОГО РОЗВИТКУ ЮНИХ СПОРТСМЕНОК У ПРОЦЕСІ ЗАНЯТЬ СКЛАДНОКООРДИНАЦІЙНИМИ ВИДАМИ СПОРТУ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології
(зав. – д. мед. н., проф. В.В. Абрамов)

Ключові слова: спортсменки, складнокоординаційні види спорту, фізичний розвиток, біологічний розвиток

Key words: female-athletes, complex coordinated kinds of sports, physical development, biological development

Резюме. Обследованы спортсменки в возрасте 10 – 17 лет, занимающиеся сложнокоординационными видами спорта. В работе была выявлена зависимость между темпами биологического развития, формированием морфологических параметров тела юных спортсменок и видом спорта, временем начала занятий спортом, интенсивностью физических нагрузок. Результаты исследования показали, что ранняя специализация и интенсификация тренировочного процесса приводят к задержке темпов биологического развития, задержке роста, сужению размеров таза у большинства обследованных спортсменок. Эти изменения наиболее выражены у спортсменок, занимающихся художественной гимнастикой.

Summary. Female athletes, aged 10-17 years, going in for complex coordinated types of sports were examined. In the work the relationship between the rate of biological development, formation of morphological characteristics of a young athlete's body and the type of sports she is going in for, the age and the time of onset of going in for sports and the intensity of physical loads was revealed. The results of this study showed that, early specialization and intensification of a training programme lead to delay of biological development rates, delay of growth, narrowing of pelvic sizes in the majority of the sportsmen examined. These changes are the most expressed in sportsmen going in for calisthenics.

Відомо, що за останні десятиріччя спорт значно помолодшав. На сьогоднішній день систематичними тренуваннями з більшості видів спорту починають займатися з дошкільного та молодшого шкільного віку. При цьому інтенсивність тренувального процесу та обсяг фізичного навантаження значно зросли, а етап базової підготовки припадає на початок пубертатного періоду [2, 10]. Це суттєво впливає на фізичний і біологічний розвиток організму юних спортсменок. У науковій літературі наведені дані про вплив фізичних навантажень на морфологічні параметри тіла [1, 6, 12, 13]. За даними авторів, порушення репродуктивної функції (затримка статевого розвитку, порушення менструального циклу, гіперандрогенія та ін.) серед спортсменок зустрічаються в декілька разів частіше, ніж у популяції [2, 11, 14]. Але дуже часто медичний контроль здоров'я і насамперед – репродуктивного здоров'я спортсменок носить формальний характер [9].

У зв'язку з вищевикладеним важливим стає вивчення динаміки показників статевого роз-

витку та морфологічних параметрів тіла юних спортсменок, які займаються складнокоординаційними видами спорту. Визначення цих показників має створити умови для корекції навчально-тренувального процесу і раціонального проведення лікарського контролю з метою запобігання розвитку патології репродуктивної системи у дорослому віці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладені результати динамічних спостережень та обстеження 80 юних спортсменок віком від 10 до 17 років і 35 одноліток, які не займались спортом і склали контрольну групу. Спортсменки займались художньою гімнастикою, стрибками на батуті та бадмінтоном, усі тренувались від 15 до 20 годин та тиждень.

Вивчення фізичного розвитку проводилось шляхом антропометрії. Вимірювались довжина і маса тіла, окружність грудної клітки, фронтальний та сагітальний розміри грудної клітки, 4 розміри тазу, а також довжина нижніх кінцівок. Визначали показники фізичного розвитку, що

дозволяють судити про збалансованість окремих ланок ендокринної системи в організмі юних спортсменок: відношення довжини нижньої кінцівки до росту $\left(\frac{HK}{P}\right)$, відношення міжкроміального діаметра до міжтрохантеріального діаметра $\left(\frac{A}{T}\right)$, відношення суми розмірів таза до росту $\left(\frac{\sum T}{P}\right)$. Ці показники характеризують взаємозв'язок між будовою тіла та продукцією гормонів [3, 5, 8].

Визначення біологічного віку проводилось за формулою статевого розвитку (A, P, Ma, Me), враховуючи ступінь виявлення вторинних статевих ознак. Вивчали характер менструального циклу [7]. Склад маси тіла визначався методом каліперметрії з подальшим обчислюванням жирової маси тіла [8].

Статистичне опрацювання результатів проводилось на персональному комп'ютері типу «Pentium-IV» з використанням програмної системи «Biostat». Вираховувалися значення середньої величини (M), середньоквадратичного відхилення (SD), помилки середньої величини (m), критерію достовірності (t) і значення достовірності (p). Для оцінки значущості відмінностей у різних групах був використаний критерій Стюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початковому етапі тренувань у обстежених спортсменок показники біологічного розвитку відповідали нормальним показникам паспортного віку.

У віці 11 – 12 років (стаж тренувань до 5 років) у 51 % спортсменок, які займались художньою гімнастикою, у 28,5% батутисток і 18,5% бадмінтоністок розвиток вторинних статевих ознак затримувався (ЗСР I ступеня). У віці 13-14 років у всіх гімнасток визначалась загальна спрямованість до ретардації вторинних статевих ознак: у 14,3% виявлено I ступінь, а у 85,7% - II ступінь ЗСР. Серед батутисток цього віку у 34,5% визначалась ЗСР I ступеня, у 17,6% - ЗСР II ступеня. У бадмінтоністок виявлено збільшення ЗСР I ступеня до 33,5%. При стажі тренувань до 10 років, у віці 15 – 17 років, у спортсменок спостерігалась подальша затримка темпів статевого розвитку. Серед гімнасток у 23,4% був III, у 25,8% - II та у 14,5% - I ступінь ЗСР. 19,7% батутисток мали ЗСР III ступеня, 18,5% - II, 12,3% - I ступінь. У 33,3% бадмін-

тоністок виявлено II ступінь, а у 22,1% - I ступінь ЗСР.

Середній вік появи менархе у дівчаток, які не займались спортом, становив $12,2 \pm 0,8$ року, у спортсменок, які займались художньою гімнастикою, – $13,8 \pm 1,28$ року, стрибками на батуті – $13,2 \pm 1,24$ року, бадмінтоном – $12,9 \pm 0,9$ року. При цьому у 74,5% гімнасток, 45,7% батутисток та у 36,3% бадмінтоністок менархе з'явилося на фоні слабкого розвитку вторинних статевих ознак, а менструальний цикл (МЦ) у більшості із них довго не встановлювався. Середня тривалість МЦ в цілому у спортсменок склала $29,4 \pm 1,6$ дня, що фактично не відрізнялось від даних у не спортсменок – $29,7 \pm 1,2$ дня. У зв'язку з тим, що на початку занять спортом біологічний розвиток у спортсменок був однаковим, зазначені відмінності у віці менархе можуть бути пов'язані зі специфікою тренувань.

Важливим показником, що характеризує темпи біологічного дозрівання, є послідовність появи вторинних статевих ознак. У наших дослідженнях у більшості спортсменок на початкових етапах тренувань розвиток вторинних статевих ознак починався у тому ж віці, що і у не спортсменок. Через 4 – 5 років регулярних тренувань у 32,7% гімнасток, 11,4% батутисток та 8,6% бадмінтоністок вторинні статеві ознаки не відповідали фізіологічним термінам їх появи. До 15 – 17 років відмічається тенденція до зниження кількості спортсменок із порушенням послідовності та темпів формування вторинних статевих ознак.

Щоб мати більш поглиблене уявлення про взаємовідношення між процесами фізичного і статевого розвитку за період занять спортом, проводився порівняльний аналіз антропометричних показників юних спортсменок та їх однокласників, які спортом не займались.

Протягом усього періоду спостережень у спортсменок, які займались художньою гімнастикою, відзначались низькі показники маси і довжини тіла у порівнянні з дівчатами, які спортом не займались. В цілому з 11 до 17 років маса тіла у спортсменок, які займались художньою гімнастикою, зросла на 14,24 кг, у батутисток – на 18,27 кг, у бадмінтоністок – на 17,46 кг. Найбільш виражені періоди збільшення маси і довжини тіла у гімнасток – 11-12 років, у батутисток – 13-14 років, у спортсменок-бадмінтоністок – 11-12 років і на I році після менархе. У гімнасток визначено зниження жирового компоненту маси тіла нижче 17% протягом усього пубертатного періоду, що значною мірою впливає на порушення стероїдотвірної функції. У процесі занять спортом у батутисток жировий

компонент маси тіла знизився від $19,66 \pm 1,37$ у віці 10 років до $16,76 \pm 2,15$ у віці 14-16 років, а у бадмінтоністок з $18,55 \pm 2,57$ у віці 10 років до $16,89 \pm 1,74$ у віці 13-15 років.

Поверхня тіла з віком зростала в усіх групах спортсменок. У гімнасток з 10 до 17 років поверхня тіла зросла на $0,43 \text{ м}^2$, з найбільшими приростами у віці 11-12 років і протягом першого року після менархе, що становить $0,16$ та $0,10 \text{ м}^2$ на рік відповідно. У батутисток у період з 10 до 16 років поверхня тіла зросла на $0,45 \text{ м}^2$, з найбільшим приростом на $0,27 \text{ м}^2$ у віці 13-14 років і на $0,19 \text{ м}^2$ на I році після менархе. У бадмінтоністок цей показник зріс на $0,57 \text{ м}^2$ з 10 до 17 років. Збільшення поверхні тіла у спортсменок цієї групи було максимальним у віці 11-12 років (на $0,20 \text{ м}^2$ на рік) та протягом першого року після менархе (на $0,19 \text{ м}^2$ на рік). Проведені дослідження свідчать про наявність взаємозв'язку між показниками довжини, маси та поверхні тіла у обстежених спортсменок.

У наших дослідженнях показник $\left(\frac{HK}{P}\right)$ був збільшеним у 27,3% спортсменок, які займались художньою гімнастикою, та у 12,5% батутисток через 5–7 років регулярних тренувань, що свідчить про гальмування естрогенотвірної функції.

Відношення міжакроміального діаметра до міжтрохантеріального розміру таза $\left(\frac{A}{T}\right)$ у дівчаток, які не займались спортом, з віком зменшувалось: з 1,35 – 1,40 в 11 років до 1,09 – 1,17 в 16 – 17 років. У 18,3% гімнасток при стажі занять 5–6 років цей показник знаходився в межах 1,45 – 1,53, що наблизилось до «критичної зони»

1,50, коли визначається затримка статевого розвитку, гіперандрогенія, пубертатно-юнацький диспитуїтаризм.

У процесі занять спортом спостерігалось зростання кількості спортсменок із затримкою розвитку кісткових розмірів таза. Через 8 – 10 років після початку тренувань у 71,4% гімнасток, у 59,7% батутисток і 42,9% бадмінтоністок виявлялось відставання розвитку зовнішніх розмірів тазу.

У подальшому спортсменки, які займались складнокоординаційними видами спорту, відставали від одноліток, які не займались спортом, за наведеними показниками.

ВИСНОВКИ

1. У обстежених нами спортсменок, які займались складнокоординаційними видами спорту, виявлена затримка темпів біологічного розвитку та запізнення початку менархе на фоні інтенсивних фізичних та психоемоційних навантажень у пубертатному періоді.

2. Незважаючи на те, що у спортсменок з віком відмічалось збільшення показників росту і маси тіла, жировий компонент маси тіла залишався низьким. Відмічалось збільшення показників А/Т, НК/Р та зменшення розмірів тазу у більшості з них, що вказує на наявність гормонального дисбалансу.

3. В обстежених нами видах спорту необхідна корекція навчально-тренувального процесу, з урахуванням темпів біологічного розвитку, що дозволить зменшити негативний вплив фізичних та психоемоційних перенавантажень на організм юних спортсменок і в майбутньому зберегти їх репродуктивне здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамов В.В., Абрамов С.В. Біологічний розвиток та морфологічні параметри тіла юних спортсменок у динаміці багаторічних занять спортом // Медичні перспективи. – 2000. – Т. V, № 1. – С. 78-82.

2. Абрамов В., Смирнова Е., Абрамов С. Становление функции эндокринной системы спортсменок пубертатного возраста // Спортивная медицина. – 2004. - № 1-2. – С. 21-28.

3. Воронин К.В., Потапов В.А., Правосудович А.Н. Акушерское обследование. – Днепропетровск: 1999. – 153 с.

4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 293 с.

5. Детская спортивная медицина: Руководство для врачей. – 2-е изд. перераб. и доп. / Под ред. С.Б. Тихвинского, С.В. Хрущева. – М.: Медицина, 1991. – 560с.

6. Дукач Л.М. Вплив інтенсивних занять легкою

атлетикою на ріст і розвиток організму юних спортсменок протягом пубертатного періоду // Медичні перспективи. – 1997. – Т. II, № 2. – С. 79-81.

7. Крупко-Большова Ю.А. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. – К.: Здоров'я, 1986. – 184с.

8. Мартиросов Э.Г. Методы исследования в спортивной антропологии. – М.: Физкультура и спорт, 1982. – 199 с.

9. Ниаури Д.А., Евдокимова Т.А., Курганова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины в спорте: Метод. пособие – С.Пб., 2003. – 28 с.

10. Пурто Л. Значение рационального и сбалансированного питания в обеспечении подготовки спортсменок-гимнасток // IV Міжнар. наук. конгрес «Олімпійський спорт і спорт для всіх: проблеми здоров'я, рекреації, спортивної медицини та реабілітації». – К.: Україна, 2000. – С. 585.

11. Шахлина Л., Поворозюк В. Триада женщины-

спортсменки: факты «за» и «против» // Спортивна медицина. – 2004. – № 1-2. – С.29-39.

12. Auswirkungen des Hochleistungssports auf die Pubertatsentwicklung von Kunstturnerinnen und Kunstturnern / E. Weimann, C. Witzel, S. Schwidergall, H.J. Bohles // Wiener Med. Wochenschrift. – 1998. – Vol. 148, № 10. – P. 231-234.

13. Ernährungsverhalten bei weiblichen und man-

nlichen Hochleistungsturnern / S. Schwidergall, E. Weimann, C. Witzel et al. // Wiener Med. Wochenschrift. – 1998. – Vol. 148, № 10 – P. 243-244.

14. Physique as a risk factor for ulnar variance in elite female gymnasts / A.L. Claessens, J. Lefevre, G. Beunen et al. // Med. Science Sports Exercise. – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 560-569.



УДК 616.24-007.272-036.1:615.83/.84

**О.В. Чава,
В.М. Савченко**

СИСТЕМА ПОКАЗНИКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ САНАТОРНО- КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Кримський республіканський НДІ
фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М. Сеченова
м. Ялта*

Ключові слова: *хронічні
обструктивні захворювання легень,
санаторно-курортне лікування*
Key words: *chronic obstructive
pulmonary diseases, sanatorium
treatment*

Резюме. Проанализированы существующие системы оценки эффективности санаторно-курортного лечения (СКЛ) с целью поиска оптимальной системы показателей исследования у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ). Обоснована базовая система показателей исследования для оценки эффективности СКЛ больных ХОЗЛ, которая включает 50 показателей и предназначена для характеристики основных компонентов патологического процесса – воспалительного процесса в бронхах, интоксикации, морфологических изменений в бронхах и легких, функции внешнего дыхания (вентиляции, легочных объемов, бронхиальной проходимости) и некоторых других проявлений заболевания. Предложена формализация фактических значений качественных показателей исследования в виде процента отклонения от должной величины. Динамику показателей исследования целесообразно определять путем вычисления процента прироста достигнутого значения к исходному. Перед осуществлением этой вычислительной процедуры определены специальные действия по осуществлению дополнительных преобразований показателей исследования, чтобы избежать некорректных вычислений. Корреляционным анализом доказано хорошее предметное описание сформированной системой показателей исследования шести категорий непосредственной эффективности СКЛ больных ХОЗЛ.

Summary. Existing systems of an estimation of sanatorium treatment (ST) efficiency with the purpose to search for an optimum system of research parameters of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) are analysed. The basis system of research parameters to assess efficiency of ST of COPD patients is justified. It includes 50 parameters and is meant for characteristics of the basic components of pathological process – inflammatory process in bronchial tubes, intoxication, morphological changes in bronchial tubes and lungs, function of external breath (ventilation, pulmonary volumes, bronchial permeability) and some others disease manifestations. Formalization of quality indicators of the research values in the form of percent of deviation from the due size is offered. Dynamics of research parameters is expedient to determine by calculation of percent of gain of the achieved value to initial one. Before realization of this computing procedure,

special actions on realization of additional transformations of research parameters to avoid incorrect calculations are defined. The correlation analysis proves a good subject description of research parameters of six categories of direct efficiency of ST in COPD patients by this generated system.

Сучасна медицина прагне виробити єдині підходи до вирішення багатьох діагностичних, лікувальних і організаційних задач. На етапі відновного і санаторно-курортного лікування (СКЛ) оцінка ефективності є важливим організаційним питанням [4, 9]. Об'єктивність і уніфікація оцінки результату СКЛ – задача, яку дотепер повною мірою не вдалося вирішити при багатьох терапевтичних хворобах, у тому числі при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ). Особливо важливе рішення цього питання в період розробки єдиних стандартів, що регламентують діяльність лікаря, і проектування спеціалізованих медичних інформаційних систем [10, 13]. На даний момент було запропоновано декілька систем оцінки ефективності СКЛ при хворобах органів дихання [2, 3, 6, 8]. Кожній такій системі відповідав свій перелік параметрів для оцінки стану хворих. Запропоновані свого часу системи показників дослідження, у тому числі з елементами формалізації даних, були віддзеркаленням діагностичних можливостей медицини на кожному відрізку її розвитку, а також можливостей реабілітаційних центрів (відділень) і санаторно-курортних установ.

Існуючі системи показників дослідження були вираженням оригінальних авторських підходів до оцінки ефективності лікування, особливо у випадках кількісної оцінки результату лікування. Це стосується категорій, способів формалізації медичних даних і процедур прийняття рішення про результат лікування. Внаслідок відсутності єдиних підходів до формалізації показників дослідження, невідповідності їх конкретним практичним, а не науковим задачам, жодна із систем не отримала широкого розповсюдження в санаторно-курортних установах [4, 9].

Мета дослідження - обґрунтувати базову систему показників дослідження, яка послужить основою для розробки уніфікованої процедури оцінки безпосередньої ефективності СКЛ хворих на ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом дослідження послужили існуючі системи оцінки ефективності відновлювального і СКЛ, дані обстеження 320 хворих на ХОЗЛ. Серед 320 хворих чоловіків було 164 (51,3%), жінок - 156 (48,7%). Вік обстежених варіював від 18 до 65 років і в середньому по всій вибірці

склав $46,6 \pm 0,52$ року. З обстежених 75 (23,4%) чоловік палили в середньому $25,3 \pm 1,36$ року по $15,1 \pm 0,52$ сигарети (цигарки) за добу. Середня тривалість захворювання становила $9,69 \pm 0,48$ року, а середня частота загострень за останній рік – $1,92 \pm 0,07$ разів на рік. 1-й ступінь тяжкості ХОЗЛ діагностований у 174 (54,4%), 2-й – у 90 (28,1%), 3-й – у 39 (12,2%) і 4-й – у 17 (5,3%) хворих. Статистичний опис вибірок давали стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Зв'язок між показниками дослідження встановлювали обчисленням коефіцієнта Пірсона. Структуру взаємозв'язків показників формували за допомогою факторного аналізу. Обробка даних дослідження виконувалася за допомогою програмного продукту STATISTICA 5.5 (фірма StatSoft, США) [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обґрунтування переліку показників дослідження. Відомо, що показники дослідження призначені для опису патологічного процесу, викликаного захворюванням. Перелік показників дослідження залежить від того, наскільки детально передбачається дати характеристику патологічним змінам. При цьому звичайно враховується, що складові патологічного процесу можна умовно розділити на основні і другорядні. До основних компонентів патологічного процесу належать ті ланки патогенезу хвороби, які безпосередньо залежать від дії причинного фактора, визначають у цілому перебіг захворювання і стан хворого. Серед існуючих систем оцінки ефективності СКЛ хворих на неспецифічні захворювання органів дихання одна частина параметрів дослідження призначена для характеристики основних компонентів патологічного процесу, інша – для опису другорядних ланок патогенезу даної групи захворювань [2, 3, 6, 8].

На даний момент суть патологічного процесу при ХОЗЛ, особливості діагностики і лікування цієї групи захворювань визначені нормативним документом МОЗ України – наказ № 499 від 28.10.2003р. Тому сучасна система оцінки ефективності СКЛ повинна відповідати цьому документу. В наказі подано шість основних компонентів патогенезу ХОЗЛ, з яких на етапі СКЛ реально визначити можна три: хронічне запалення бронхів, клітини запалення і обмеження повітряного потоку дихальних шляхів. Ці три

компоненти патогенезу цілком можна охарактеризувати методами дослідження першого рівня обстеження хворих на ХОЗЛ [5].

Враховуючи це, а також дані Савченка В.М. (2003) про те, що на етапі відновного лікування з діагностичними висновками в рамках хронічного обструктивного бронхіту (основна складова ХОЗЛ) тісно зв'язані лише показники, які характеризують запальний і морфофункціональний компоненти патологічного процесу в бронхолегеневій системі [10], сформована базова система показників дослідження. Для цього із запропонованого Савченком В.М. (2003) переліку показників дослідження для оцінки поточного стану хворих на ХОЗЛ відібрано 50 параметрів. Це ті параметри, за допомогою яких можна, перш за все, об'єктивно описати запальний процес, стан функції зовнішнього дихання, наявність і вираженість морфологічних змін у бронхах і легенях, вираженість інтоксикації і деякі інші прояви патологічного процесу.

Базову систему склали наступні показники дослідження:

– дані клінічного обстеження: вираженість кашлю (КашВ), кількість мокротиння (МокК), характер мокротиння (МокХ), вираженість задишки (ЗадВ), вираженість утрудненого дихання (УДВ) ненападового характеру як результат порушення дренажної функції бронхів, вираженість болю в грудях (БГВ) плеврального походження, вираженість слабкості (СлаВ), пітливості (ПітВ) і ціанозу (ЦіаВ), катаральні зміни в ділянці глотки (КЗГ), характер перкуторного звуку (ХПЗ), рухливість (сумарна) нижнього краю легень (РНКЛ), характер дихання (ХД), кількість сухих хрипів (СХК), кількість вологих хрипів (ВХК), збільшення печінки (ПечЗ), частота дихання (ЧД) і частота серцевих скорочень (ЧСС);

– загальний аналіз крові: лейкоцити (ЛейК), еозинофіли (ЕозК), паличкоядерні нейтрофіли (ПЯНК), сегментоядерні нейтрофіли (СЯНК), лімфоцити (ЛімК), моноцити (МонК), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ);

– цитологія мокротиння: лейкоцити (ЛейМ), еозинофіли (ЕозМ) і бронхіальний у мокротинні (БЕМ);

– біохімія крові: сіалові кислоти (СК) (за Гесс), гаптоглобін (ГГ) (за Каринек у модифікації З.Я. Прохуровської і Б.Л. Мошкович) і фібриноген (ФГ) (за Бідвелл у модифікації В.С. Цушко);

– функція зовнішнього дихання: дихальний об'єм (ДО), резервний об'єм вдиху (РОВд), резервний об'єм видиху (РОВи), хвилинний об'єм дихання (ХОД), максимальна вентиляція легень

(МВЛ), життєва ємність легенів (ЖЄЛ) об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), форсована ЖЄЛ (ФЖЄЛ), відношення ОФВ₁ до ФЖЄЛ (ОФВ₁/ФЖЄЛ), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид), максимальна середня об'ємна швидкість видиху на рівні 0-25% форсованої ЖЄЛ (СОШ₀₋₂₅) максимальна середня об'ємна швидкість видиху на рівні 25-75% форсованої ЖЄЛ (СОШ₂₅₋₇₅), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25% форсованої ЖЄЛ (МОШ₂₅), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50% форсованої ЖЄЛ (МОШ₅₀), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75% форсованої ЖЄЛ (МОШ₇₅);

– електрокардіографічне дослідження: інтегральна характеристика вираженості електрокардіографічних змін (ЕКГвз);

– рентгенологічне дослідження: інтегральна характеристика вираженості інфільтративних змін (РЛі), інтегральна характеристика вираженості емфізематозних змін (РЛе), інтегральна характеристика вираженості фіброзних змін (РЛф).

Дану систему можна доповнювати іншими показниками, якщо переслідується мета більш детально описати бронхолегеневий патологічний процес – розширена система показників. З іншого боку, запропоновану базову систему можна спростити, тобто довести її до такого переліку показників, який не містить дублюючих по суті і складається з доступних до вимірювання параметрів в будь-якій санаторно-курортній установі, але здатних із достатньою діагностичною повнотою описати основні патологічні компоненти патологічного процесу при ХОЗЛ, – спрощена система показників. У нашому випадку спрощена система показників включає 42 параметри, вона за змістом відповідає базовій системі, з якої вилучені наступні вісім показників: СК, ГГ, ФГ, ДО, РОВд, РОВи, ХОД і МВЛ.

Формалізація показників дослідження. Це другий методологічний аспект системи показників дослідження для оцінки ефективності СКЛ. Перш за все, формалізації підлягають якісні показники, що становлять, як правило, 30-40% будь-якої діагностичної системи показників. Якісні показники перетворюються в кількісні з метою створення єдиного простору числових даних, в рамках якого можливо здійснювати обчислення, у тому числі в автоматизованому режимі. Саме відсутність уніфікованої формалізації показників дослідження була основною причиною неприйняття запропонованих кількісних способів оцінки ефективності СКЛ практичними лікарями. З цієї причини нами вибраний найпростіший спосіб формального представлення даних

– подання фактичного значення показника у відсотках від нормальної величини [11]. Для цього всі описові характеристики будь-якого якісного показника піддавалися кодуванню в балах в рамках 5-градацийної шкали від 0 до 4 (зміни відсутні – 0, трохи – 1, помірно – 2, значно – 3 і різко виражені – 4), а потім перетворювалися у відсотки за шкалою Харрінгтона: 0 – 0%, 1 – 28.5%, 2 – 50.0%, 3 – 71.5% і 4 – 90.0% [11, 12]. Це перший етап формалізації показників дослідження.

Другий етап формалізації даних зумовлений необхідністю визначити динаміку показників дослідження і на основі отриманих результатів ухвалювати рішення про ефективність СКЛ. Стандартний спосіб визначення динаміки – обчислення відсотка приросту (% Δ) показника до початкового значення (різниця між досягнутим і початковим значеннями, співвіднесена до початкового значення і помножена на 100). Але дана обчислювальна процедура вимагає спеціальних перетворень показників дослідження, щоб уникнути некоректних обчислень. З цієї причини слід додатково здійснити наступні дії:

1) такі показники крові, як еозинофіли, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, виражені у відсотках відносно кількості лейкоцитів, перетворюються в абсолютні величини;

2) показники цитології мокротиння (ЛейМ, ЕозМ, БЕМ) виражаються фактичним значенням (кількість клітин у полі зору) і умовно вважається, що ця величина є відсотком відхилення від норми (норма – 0, суцільне покриття клітинами поля – 100%);

3) значення тих показників, які можуть виражатися нулем, перетворюються шляхом надбавки до значення 100. Це стосується всіх клінічних, електрокардіографічного, рентгенологічних і цитологічних показників.

Після таких перетворень можна приступити до визначення динаміки, тобто до обчислення відсотка приросту показників дослідження. Далі з метою приведення знака динаміки всіх показників до однієї спрямованості слід провести перетворення над деякими % Δ . Для цього такі функціональні показники, як ДО, РОВд, РОВи, МВЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОШвид, СОШ₀₋₂₅, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅ помножуються на -1. Тоді для % Δ всіх показників знак (-) відповідає благополучній, а знак (+) – неблагополучній спрямованості динаміки.

Цих перетворень достатньо, щоб однонамітно сформований масив % Δ показників дослідження

як за вираженістю, так і за спрямованістю змін використовувати для подальших обчислень. Ми рекомендуємо визначити індекс динаміки (середнє значення % Δ 50 показників дослідження) і вже на його основі приймати рішення про результат СКЛ.

Таке логічне обґрунтування переліку і підходів до формалізації показників дослідження вимагає математичного підтвердження можливості адекватного віддзеркалення ними категорій оцінки ефективності СКЛ. Для цього проведено кореляційний аналіз категорій ефективності, виражених кількісно, з початковими значеннями і досягнутими в результаті лікування зсувами відібраних показників дослідження. Окрім цього, здійснена побудова факторним аналізом структур взаємозв'язків досягнутих процентних зсувів тих же показників дослідження. Результат лікування встановлювався експертами в рамках шестиградаційної системи категорій оцінки ефективності СКЛ [1]: значне поліпшення, поліпшення, незначне поліпшення, без змін, без поліпшення і погіршення.

Аналіз зв'язку початкових значень показників дослідження з категоріями оцінки ефективності СКЛ 320 хворих на ХОЗЛ показав, що з 50 показників 31 (62,0%) має достовірну кореляцію. Це свідчить про хорошу залежність безпосередніх результатів СКЛ від початкового клінічного стану хворих на ХОЗЛ. Сила зв'язку 12 показників дослідження становила більше 0,2, а інших 19 показників – менше 0,2.

При аналізі зв'язків досягнутих процентних приростів показників дослідження з категоріями оцінки ефективності СКЛ також встановлена істотна залежність. Так, значущий зв'язок із безпосереднім результатом лікування встановлено у 43 (86,0%) показників з 50, з яких 10 показників мали кореляцію середньої сили (> 0.3). Найвищі значення коефіцієнта кореляції властиві переважно функціональним показникам (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОШвид, СОШ₀₋₂₅, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅). Це також вказує на хороший наочний опис сформованою системою показників дослідження шести категорій безпосередньої ефективності СКЛ хворих на ХОЗЛ.

Для оцінки внеску динаміки показників дослідження у формування безпосереднього результату СКЛ хворих на ХОЗЛ здійснено факторний аналіз методом головних компонент. Такий аналіз % Δ з виділенням головних компонент (факторів) проведено по 47 параметрах (виключені нединамічні показники РЛф, РЛе і дублюючий показник ОФВ₁/ФЖЕЛ). Результати факторного аналізу представлені в таблиці. З таблиці виходить, що безпосередній результат лікування

зумовлений переважно динамікою 25 показників дослідження (50% загальної дисперсії), які відображають стан функції зовнішнього дихання (bronхіальної прохідності, вентиляції і об'ємів легень), запального процесу (по регіональному і системних компонентах), інтоксикації, морфоло-

гічних змін (по клінічному компоненту) і реактивності бронхів (по клінічному компоненту). Отже, в цілому по групі хворих на ХОЗЛ результат СКЛ визначається змінами (динамікою) реактивності бронхів, бронхолегеневого запалення, резервів дихання і бронхіальної прохідності.

Факторна структура (опис головних компонент) %Δ основних показників дослідження у хворих на ХОЗЛ

Номер фактора	Значення факторальних навантажень	Показники, що склали фактор	Умовна назва фактора
I	5.73	СОШ ₀₋₂₅ , СОШ ₀₋₇₅ , МОШ ₂₅ , МОШ ₅₀ , МОШ ₇₅	Динаміка бронхіальної прохідності
II	3.74	МокК, МокХ, ЛейМ, ЕозМ, БЕМ	Динаміка регіонального компоненту активності запального процесу
III	3.03	ЛейК, СЯНК, ЛімК	Динаміка лабораторного компоненту (клітини крові) активності запального процесу
IV	2.41	СлаВ, ПігВ	Динаміка інтоксикації
V	1.83	ДО, ХОД	Динаміка вентиляції легень
VI	1.71	СК, ГГ	Динаміка біохімічного компоненту (гострофазні білки) активності запального процесу
VII	1.61	ЖЄЛ, ОФВ ₁	Динаміка легеневих об'ємів
VIII	1.37	УДВ	Динаміка клінічного компоненту реактивності бронхів
IX	1.33	РНКЛ, ХПЗ	Динаміка клінічного компоненту морфологічних змін
X	1.27	ВХК	Динаміка клінічного компоненту активності запального процесу

ВИСНОВКИ

1. Сформована базова система показників дослідження для оцінки ефективності СКЛ хворих на ХОЗЛ, що включає 50 показників і призначена для характеристики основних компонентів патологічного процесу – запального процесу в бронхах, інтоксикації, морфологічних змін в бронхах і легенях, функції зовнішнього дихання (вентиляції, легеневих об'ємів, бронхіальної прохідності) і деяких інших проявів захворювання.

2. Запропонована формалізація фактичних значень якісних показників дослідження у вигляді відсотка відхилення від належної величини. Динаміку показників дослідження доцільно виз-

начати шляхом обчислення відсотка приросту досягнутого значення до початкового. Перед здійсненням цієї обчислювальної процедури потрібно додатково провести спеціальні перетворення деяких показників дослідження (показники загального аналізу крові, цитології харкотиння, всі якісні клінічні і інструментальні показники), щоб уникнути некоректних обчислень.

3. Кореляційним аналізом доведена наявність хорошого предметного опису сформованою системою показників дослідження шести категорій безпосередньої ефективності СКЛ хворих на ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Короленко Є.С. Автоматизована інформаційно-прогностична система санаторно-курортного лікування хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Ялта, 1996. - 46 с.

2. Метод количественной оценки эффективности санаторно-курортного лечения / Ясногородский В.Г., Строганов С.В., Орлова Г.И. и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры. - 1980. - № 6. - С.24-28.

3. О критериях эффективности курортного лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Бокша В.Г., Соколов С.Б., Строганов С.В. и др. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.* - 1987. - №2. - С.58-62.

4. Оцінка ефективності санаторно-курортного лікування хвороб органів дихання: історія питання і нові підходи до його вирішення / Савченко В.М., Солдатченко С.С., Короленко Є.С. та ін. // *Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации: Тр. Крым. респ. НИИ им. И.М.Сеченова.* - Ялта, 1997. - Т. VIII - С.66-75.

5. Про затвердження інструкцій щодо надання фтизіопульмонологічної допомоги хворим: Наказ МОЗ України від 28.10.2003р., №499. - К., 2003. - 100с.

6. Разработка критериев оценки эффективности санаторно-курортного лечения больных (взрослых и подростков): Отчет о НИР / Центр. НИИ курортологии и физиотерапии; Руководитель В.Г. Ясногородский. -М.,1984. -39с.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: Медиа Сфера, 2002. - 312 с.

8. Рекомендации по организации лечебного процесса и оценке эффективности санаторно-курортного

лечения больных / Сост.: Хутиев Т.В., Стернинсон Л.З., Артемьев В.И. и др. - Сочи, 1986. - 44 с.

9. Решенные и нерешенные вопросы курортного лечения хронических неспецифических заболеваний легких / Пыдаев А.В., Солдатченко С.С., Савченко В.М., Пьянков А // *Вестн. физиотерапии и курортологии.* - 1997. - № 3. - С.4-7.

10. Савченко В.М. Стандартизація діагностичного процесу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт на етапі відновлювального лікування: Автореф. дис... д-ра мед. наук / Крим. респ. НДІ фізичних методів лікування та мед. кліматології імені І.М.Сеченова. - Ялта, 2003. - 42 с.

11. Савченко В.М. Унифицированная стандартизация значений показателей исследования в клинической пульмонологии // *Укр. пульмонол. журн.* - 2002. - № 3. -С.22-26.

12. Савченко В.М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных с хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких // *Укр. пульмонол. журн.* - 2001. - №2. -С.46-50.

13. Стандартизація медичинських послуг. Унифіковані підходи в курортології та реабілітації / Бабов К.Д., Буринський С.В., Дышловой И.Н. и др. // *Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия.* - 2004. - № 1. - С.3-7.



УДК 796.071.2:796.015:57.017.7

**Н.К. Казимирко,
В.П. Ляпін**

СТАН СИСТЕМИ ЕЙКОЗАНОЇДІВ ТА ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У БОРЦІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ КАТЕГОРІЇ

Луганський державний медичний університет

кафедра патологічної фізіології (зав. - д.мед.н., проф. Н.К. Казимірко)

Східноукраїнський національний університет ім. Володимира Даля

кафедра фізичного виховання (зав. - д. філос. н., проф. В.В. Шиголєвський)

Ключові слова: борці, ейкозаноїди, енергетичний обмін, кваліфікація

Key words: wrestlers, eucosanoids, energetic metabolism, qualification

Резюме. В статті приведено результати вивчення стану системи ейкозаноїдів (простацикліна, простагландинів, лейкотриєнів та тромбоксану) та енергетичного обміну (аденилових та циклічних нуклеотидів) у спортсменів-борців в залежності від кваліфікаційної категорії. Установлено, що фізичні та психічні навантаження, які виникають у борців на протязі тренувального циклу (в підготовчому, змагальному та перехідному періоді), викликають суттєві зміни метаболізму ейкозаноїдів та енергетичного обміну, а саме: збільшення концентрації простацикліну, тромбоксану, простагландинів та лейкотриєнів в сироватці крові, зменшення макроергічних сполучень в еритроцитах, збільшення вмісту циклічного аденозинмонофосфату в сироватці крові. Зміни більш виражені у майстрів спорту порівняно з борцями масових розрядів.

Summary. In the article the results of study of eicosanoid system (prostaglandins, leukotrienes and thromboxan) and energetic metabolism (adenylic and cyclic nucleotides) parameters in the sportsmen-wrestlers depending on qualification are given. It is established that physical and psychical stress that appear in wrestlers during training cycle (preparatory, competitive and transient period), cause significant changes of prostanoid and energetic metabolism, namely: increase of prostaglandins, leukotrienes and thromboxan concentration in blood serum, decrease of macroergic substances in erythrocytes, increase of cyclic adenosinemonophosphate content in blood serum. The disturbances are more expressed in masters of sport than in wrestlers of mass categories.

Ейкозаноїди (простагландини - ПГ, лейкотрієни - ЛТ, тромбоксани - Тх) є медіаторами багатьох імунних реакцій. ПГ спроможні регулювати клітинний імунітет, синтез імуноглобулінів, проліферацію лімфоїдної тканини і міграцію клітин [1]. Припускають, що ПГЕ₂ індукує Т-супресори, зменшує число клітин у виличковій залозі й вміст Т-хелперів [6]. ЛТ викликають скорочення ендотеліоцитів і стимулюють утворення в самому ендотелії таких факторів проникності, як ПГЕ₂ [2]. ЛТВ₄ супресує реакції клітинного і гуморального типу, викликає появу на Т-клітинах антигену CD₈ (супресори-цитотоксика), посилює проліферацію Т-лімфоцитів, хемотаксис нейтрофілів і моноцитів. Утворення Тх у тромбоцитах є чинником активації тромбоцитів, вивільнення АДФ з подальшим утворенням стабільного метаболіту ТхВ₂ і вираженою судинозвужувальною дією. У відповідь на звуження судин активізуються фосфоліпази і визволяють арахідонову кислоту для синтезу простацикліну клітинами ендотелію з його подальшою судинорозширювальною дією [3, 4, 5]. Фундаментальний механізм балансу співвідношення простагландинів і тромбоксану підтримує цілісність судин і реакцію судин на фізичне навантаження. У літературі нами не були знайдені дані про комплексне вивчення стану системи простаноїдів та енергетичного обміну у спортсменів (залежно від стадії тренувального циклу або кваліфікаційної категорії) [7, 8, 9, 10]. Тема роботи є фрагментом планової наукової теми Луганського державного медичного університету «Фізіологічні показники оцінки рівня здоров'я різних груп населення» (номер державної реєстрації 0100U001111).

Мета дослідження - вивчення стану системи ейкозаноїдів та енергетичного обміну у борців залежно від кваліфікаційної категорії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами були обстежені 100 борців віком 14-18 років - 50 спортсменів I-II масових розрядів (розрядників) та 50 майстрів спорту, протягом підготовчого, змагального та перехідного періодів тренувального циклу. Визначення тромбоксану

ТхВ₂, простацикліну (6-кето-ПГФ_{1α}), простагландинів E₂, F_{2α}, лейкотрієнів B₄ і C₄, циклічних нуклеотидів у сироватці крові (цАМФ і цГМФ), аденозинтрифосфату - АТФ, аденозиндифосфату - АДФ та аденозинмонофосфату - АМФ в еритроцитах проводили радіоімунним методом з використанням комерційних тест-систем. Енергетичний заряд (ЕЗ) еритроцитів підраховували за формулою:

$$EЗ = АТФ / (АДФ + АМФ)$$

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що виразність метаболічних змін була різною у спортсменів різних кваліфікаційних категорій, що, у свою чергу, безсумнівно, визначалося неоднаковою інтенсивністю фізичних і психічних навантажень (табл. 1).

У цілому зміни досліджуваних показників метаболізму були найбільш виражені в групі борців вищих кваліфікаційних категорій - майстрів спорту. Так, рівень простацикліну в зазначеній групі спортсменів у підготовчому, змагальному і перехідному періодах перевищував аналогічні показники в розрядників, відповідно, у 1,35, 1,25 і 1,28 раз (p<0,05 у усіх випадках). Ступінь переважання ТхВ₂ у ці ж періоди склав 1,46 раза в підготовчому періоді, 1,23 раза в змагальному і 1,33 раза в перехідному періоді (p<0,05). При загальній тенденції до зниження коефіцієнта простациклін/тромбоксан (6-кето- ПГФ_{1α} /ТхВ₂), ступінь падіння даного показника був більшим у групі майстрів спорту. Проте внаслідок пропорційної зміни рівнів простацикліну і тромбоксану в двох порівнюваних групах, достовірних розходжень між коефіцієнтами 6-кето- ПГФ_{1α} /ТхВ₂ у цих групах виявлено не було. Найбільші зміни в системі ПГЕ₂ і F_{2α} також реєструвалися у майстрів спорту. Як виявилось, у даній групі ПГЕ₂ перевищував аналогічні показники в групі розрядників у 1,4 раза в підготовчому періоді, в 1,2 раза - у змагальному і перехідному періодах (p<0,05 у усіх випадках). Для ПГФ_{2α} кратність переважання склала 1,5, 1,38 і 1,5 раза в цих же періодах тре-

нувального циклу відповідно ($p < 0,05$). У той же час коефіцієнт ПГЕ₂/ПГФ_{2α} у групі майстрів спорту хоча і був нижчим за у групі розрядників у підготовчому і змагальному періодах, проте невірогідно. Навпаки, у перехідному періоді тренувального процесу розходження коефіцієнтів

ПГЕ₂/ПГФ_{2α} між порівнюваними групами були статистично значущими ($p < 0,05$). Найбільші рівні ЛТВ₄ і ЛТС₄ реєструвалися також у борців-майстрів спорту. При цьому кратність переважання зазначених лейкоцитарієнів різнилася в залежності від періоду тренувального циклу.

Таблиця 1

Зміни показників системи ейкозаноїдів у спортсменів протягом тренувального циклу (пг/мл, M±m)

Показники	Підготовчий період		Змагальний період		Перехідний період	
	розрядники	майстри спорту	розрядники	майстри спорту	розрядники	майстри спорту
6-кето-ПГФ _{1α}	1,7±0,08	2,3±0,1*	3,2±0,15	4,0±0,2*	2,1±0,1	2,7±0,14*
ТхВ ₂	1,3±0,07	1,9±0,1*	4,3±0,2	5,3±0,3*	2,4±0,1	3,2±0,15*
6-кето- ПГФ _{1α} /ТхВ ₂	1,3±0,06	1,2±0,05	0,7±0,03	0,8±0,04	0,9±0,04	0,85±0,04
ПГЕ ₂	1,8±0,09	2,6±0,12*	3,4±0,17	4,2±0,2*	2,2±0,1	2,7±0,14*
ПГФ _{2α}	1,4±0,07	2,1±0,1*	2,4±0,13	3,3±0,2*	1,6±0,09	2,4±0,11*
ПГЕ ₂ /ПГФ _{2α}	1,3±0,06	1,2±0,05	1,4±0,07	1,3±0,07	1,4±0,08	1,1±0,06*
ЛТВ ₄	66±3,5	78±4,2*	101±5	117±5,9*	60±3	74,0±3,7*
ЛТС ₄	48±2,5	60±3,3*	68±3,6	83±4,2*	41±2	53,0±2,7*

Примітка: * - $p < 0,05$. Р розраховане відносно розрядників окремо в підготовчому, змагальному та перехідному періодах.

Істотні розходження відзначені також в енергетичному обміні майстрів спорту (табл. 2). У групі майстрів спорту показники досліджуваних макроергічних сполук були нижчими аналогічних показників групи розрядників. Відзначені зміни виражалися більш інтенсивним зниженням внутрішньоклітинного вмісту АТФ при накопиченні АДФ і АМФ. Так, у борців вищих кваліфікаційних категорій рівень АТФ в еритроцитах периферичної крові в підготовчому періоді був на 14 % нижчим такого в групі розрядників ($p < 0,05$). У той же час вміст АДФ і АМФ у майстрів спорту вірогідно перевищував аналогічні показники в групі зіставлення (АДФ на 14 %, АМФ - на 29 %). Енергетичний заряд у майстрів спорту був в 1,4 раза нижчим, ніж у борців масових розрядів.

Зазначена тенденція зберігалася й у змагальному періоді. При цьому рівень АТФ у майстрів спорту був нижчим на 15 %, тоді як рівні АДФ і АМФ перевищували такі в групі зіставлення на 14 % і 23 % відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). Кратність зниження енергетичного заряду в майстрів спорту порівняно з розрядниками склала 1,25 раза ($p < 0,05$). Більш повільно відбувалося відновлення енергетичного потенціалу в пере-

хідному періоді тренувального циклу у борців вищих кваліфікаційних категорій. У цій групі рівень АТФ залишався в 1,13 раз, АДФ і АМФ - в 1,19 і 1,26 раза, а ЕЗ - в 1,3 раза вищим, ніж у групі розрядників ($p < 0,05$). Таким чином, більш інтенсивні фізичні і психічні навантаження у майстрів спорту викликають більш значні зсуви в клітинній системі макроергічних сполук порівняно з борцями масових розрядів. Різниця інтенсивності фізичних і психічних навантажень впливала і на систему циклічних нуклеотидів. Відзначено, що дисбаланс у системі цАМФ/цГМФ був більш значним у групі майстрів спорту, у яких вміст цАМФ у підготовчому періоді виявився в 1,4 раза вищим, ніж у групі зіставлення; у змагальному і перехідному періодах - в 1,3 і 1,35 раза ($p < 0,05$ в усіх випадках). Аналогічна динаміка змін реєструвалася й у відношенні цГМФ: у ці ж періоди рівні зазначеного метаболіту перевищували в борців вищих кваліфікацій такі в групі зіставлення, відповідно, в 1,4, 1,39 і 1,36 раза ($p < 0,05$). Водночас коефіцієнт цАМФ/цГМФ в обох групах спортсменів істотних розходжень не мав, будучи більш низьким у змагальному періоді в борців вищих кваліфікаційних категорій.

Стан аденилової системи і циклічних нуклеотидів у спортсменів протягом тренувального циклу (M±m)

Показники	Підготовчий період		Змагальний період		Перехідний період	
	розрядники	майстри спорту	розрядники	майстри спорту	розрядники	майстри спорту
АТФ, мкмоль/л	606±26	532±23*	450±21	390±20*	568±23	502±22*
АДФ, мкмоль/л	258±11	296±12*	299±12	343±15*	258±13	308±15*
АМФ, мкмоль/л	81±4	105±5,5*	140±7	172±9*	92±4,5	116±5,8*
ЕЗ, у.о.	1,8±0,1	1,3±0,07*	1,0±0,05	0,8±0,04*	1,6±0,08	1,2±0,06*
цАМФ, нмоль/л	30,0±1,5	42,3±2,1*	53,1±2,7	71,0±3,6*	28,0±1,4	38,1±1,9*
цГМФ, нмоль/л	7,4±0,3	10,6±0,5*	9,2±0,5	12,8±0,6*	6,8±0,3	9,3±0,5*
цАМФ/цГМФ, у.о.	4,0±0,2	4,0±0,2	5,8±0,3	5,5±0,25	4,1±0,2	4,1±0,2

Примітка: * - p<0,05. Р розраховане відносно розрядників окремо в підготовчому, змагальному та перехідному періодах.

ПІДСУМОК

Таким чином, фізичні і психічні навантаження, які виникають у борців протягом тренувального циклу, викликають істотні зміни метаболізму ейкозаноїдів та енергетичного обміну. Порушення біохімічного статусу більше у майстрів

спорту порівняно з борцями масових розрядів. Дані, наведені в статті, будуть використовуватися нами для розробки немедикаментозних способів корекції порушень метаболізму ейкозаноїдів та енергетичного обміну у борців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - К.: Чернобыльинформ, 1997. - 480 с.
2. Биохимия мышечной деятельности / Н.И. Волков, Э.Н. Несен, А.А. Осипенко, С.Н. Корсун; Под ред. Н.И. Волкова. - К.: Олимп. лит., 2000. - 503 с.
3. Высочин Ю.В., Денисенко Ю.П. Современные представления о физиологических механизмах срочной адаптации организма спортсменов к воздействиям физических нагрузок // Теория и практика физ. культуры. - 2002. - №7. - С. 2-6.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
5. Дятлов Д.А., Волчегорский И.А. Свободно-радикальное окисление липидов как фактор регуляции противомикробной резистентности у лыжников-гонщиков разной квалификации в динамике годового цикла подготовки // Теория и практика физ. культуры. - 1995. - № 2. - С. 5-7.
6. Дятлов Д.А., Волчегорский И.А., Львовская Е.И. Исследование взаимосвязей показателей перекисного окисления липидов и гуморального иммунного ответа у лыжников-гонщиков в соревновательном периоде // Теория и практика физ. культуры. - 1995. - № 10. - С. 21-22.
7. Казимирко Н.К., Ляпин В.П. Состояние энергетической системы эритроцитов и системы циклических нуклеотидов в иммунитах у борцов в ходе тренировочного цикла // Педагогика, психология и мед.-биол. пробл. физ. воспитания и спорта. - 2003. - № 20. - С. 64-69.
8. Левандо В.А., Суркина И.Д., Суздальницкий Р.С. Современный спорт и неспецифическая сопротивляемость организма спортсменов высокого класса // Теория и практика физ. культуры. - 1983. - № 11. - С. 38-39.
9. Стадник В.А. Програма розвитку механізмів особистої корекції висококваліфікованих спортсменів // Наука і освіта. - 1999. - № 1-2. - С. 119-122.
10. Функциональная подготовленность квалифицированных спортсменов: подходы к повышению специализированности оценки и направленному совершенствованию / В.С. Мищенко, В.Е. Виноградов, А.И. Павлик и др. - К.: Олимп. лит., 1999. - С. 61-69.



УДК 616.248-002.1-018.73:616.6-084:612.017-053.2

**С.О. Мокія-Сербіна,
Т.В. Литвинова**

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ ПЕРСИСТУЮЧІЙ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЩО ОДЕРЖУЮТЬ ПРЕВЕНТИВНУ БАЗИСНУ ТЕРАПІЮ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра педіатрії та лабораторної діагностики
(зав.-д.мед.н., проф. С.О.Мокія-Сербіна)

Ключові слова: діти, бронхіальна
астма, превентивна базисна
терапія, збудники, показники
системного імунітету

Key words: children, bronchial
asthma, preventive basic, therapy,
pathogenic organisms, systemic
immunity

Резюме. Изучена частота острых респираторных заболеваний у детей, страдающих бронхиальной астмой. Установлено, что 64,0% детей болеют ОРЗ 4 и более раз в течение года. Проведенные исследования позволили выявить у 33,9% детей персистенцию бактерий, у 30,9% - вирусов, у 24,5% - микст-инфекцию, у 10,7% - хламидии. У 164 детей, больных БА, первые 2 недели ремиссии, а также через 3-6 месяцев от начала превентивной базисной терапии изучены показатели системного иммунитета. Изменение показателей свидетельствует об иммунодепрессии всех его звеньев. Отмечено, что показатели иммунологического гомеостаза подвержены депрессивному воздействию микст-инфекции, прежде всего, это касается клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности макрофагов. Изменения показателей системного иммунитета сохраняются на всех этапах проведения базисной терапии

Summary. The incidence of acute respiratory diseases (ARD) in children with bronchial asthma (BA) was studied. It was determined that 64,0% of children fall ill with ARD 4 times and more within a year. The researches performed allowed to reveal persistence of bacteria in 33,9% of children, viruses – in 30,9%, mixed infection – in 24,5%, chlamidias – in 10,7%. In 164 children with BA the indices of systemic immunity were studied in first 2 weeks of remission and in 3-6 months after the onset of preventive basic therapy. Changes of indices testify to immunodepression of all its links. It was noted that indices immunologic homeostasis are subjected to depressive affect of infection mixtures, first of all it concerns cellular link of immunity and phagocytic activity of macrophages. Changes of systemic immunity indices retain at all stages of basic therapy.

Бронхіальну астму (БА) можна віднести до найбільш розповсюджених захворювань дитячого та підліткового віку. Частота цієї патології з року в рік неухильно зростає. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість БА серед дітей досягає 15-20% [3,13]. Серед факторів, що сприяють розвитку БА, можна виділити генетичні та фактори зовнішнього середовища. При наявності у членів сім'ї алергічних захворювань ризик розвитку алергічного захворювання у дитини становить 60-80%. Із факторів зовнішнього середовища особливе значення мають промислові, транспортні та інші викиди, які мають імуноотоксичні, імуносупресивні та сенсibilізуючі сполуки. Для виникнення та розвитку БА велике значення має „спосіб життя” – паління матері під час вагітності, характер вигодовування дитини, стреси, інфекції. [5,8].

Підходи до визначення ролі інфекції як пуско-

вого механізму виникнення БА неоднозначні. Клінічні спостереження [6] свідчать про те, що тяжкі інфекції у дітей перших років життя можуть ініціювати розвиток алергічного процесу.

Згідно з гігієнічною гіпотезою, причиною росту частоти розвитку алергічних захворювань є зниження мікробного антигенного навантаження на організм дитини у зв'язку зі зменшенням розмірів сім'ї та покращенням умов життя. Зменшення частоти інфекційних захворювань заважають своєчасній трансформації імунної системи дитини від переваги Th₂ при народженні в бік рівноваги між системами Th₁ та Th₂. Зміщення рівноваги в бік Th₂ може привести до посилення синтезу IgE та сприяти розвитку IgE – опосередкованих алергічних реакцій [12,15,17].

Існує третій погляд на цю проблему [1,2]. Перенесені на першому році життя повторні інфекції верхніх дихальних шляхів знижують ри-

зик розвитку БА у дітей раннього віку, в той час як перенесені інфекції нижніх дихальних шляхів збільшують цей ризик. Протективний по відношенню до БА ефект інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей першого року життя пояснюють активацією інфекційними агентами Th₁ – клітинної відповіді і можливою супресією Th₂ – імунної відповіді. Хоча друга група авторів вважає, що деякі вірусні інфекції, зокрема викликані риносинтиціальним вірусом, можуть стимулювати розвиток алергії та БА [14,16,18].

Але не викликає сумнівів, що інфекційні захворювання дихальних шляхів вірусного чи бактеріального походження є однією із причин загострення БА. В останні роки велике значення в патогенезі приділяється персистенції вірусів, бактерій та хламідій, які здатні підвищувати бронхіальну гіперреактивність [7,11,13].

БА – імунозалежне захворювання, в патогенезі якого особливе значення мають порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи, а також зміни місцевого імунітету дихальних шляхів [9,10].

Метою нашого дослідження є вивчення розповсюдженості персистенції вірусів та бактерій в періоді ремісії у дітей, хворих на БА, визначення їх впливу на показники системного імунітету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота виконана на базі дитячого пульмонологічного центру м.Кривого Рогу.

Під нашим наглядом знаходилось 168 дітей віком 7-14 років, хворих на персистуючу бронхіальну астму, із них у 57 діагностовано легкий ступінь перебігу, а у 111 хворих – середньотяжкий. Всі діти досліджувались у періоді ремісії. Серед обстежених було 112 хлопчиків та 56 дівчаток. Контрольну групу склали 30 здорових дітей того ж віку.

Із дослідження виключені хворі, які перенесли гостру респіраторну інфекцію, мали тяжкі супутні захворювання, одержували антибіотики 1 місяць. Загальноклінічні методи дослідження включали анамнез хвороби та життя, алергологічний анамнез, дані клінічного огляду та допоміжні методи. У зв'язку з цим нами проведений аналіз карт індивідуального розвитку, історій хвороб дітей, хворих на бронхіальну астму, які проживають у м. Кривий Ріг. Усім дітям проводили вірусологічні (імунофлюоресцентним методом) та бактеріологічні обстеження змивів із носоглотки. За допомогою тест-системи Gene Рак для виявлення ДНК збудника інфекційних захворювань методом полімеразної ланцюгової реакції проводили дослідження на *Clamydophila pneumoniae*.

Для визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів використовували моноклональні антитіла: ICO-90, ICO-86, ICO-31, ICO-116, ICO-180, ICO-105, ICO-166, ICO-1 (виробництво МедБіоСпектр, Москва, аналог антитіл фірми Бестон Діскінсон), що, згідно з міжнародною CD класифікацією, відповідають панелі CD3+ (Т-клітини), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-супресори/кілери), CD16+ (NK-клітини), CD20+ (В-лімфоцити), CD25+ (рецептор інтерлейкіну-2), CD45RA (В, Т, NK-клітини), HLADR. Вміст основних класів імуноглобулінів у сироватці крові визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів „IgG–ИФА–БЕСТ-стрип”, IgE-ИФА-БЕСТ-стрип” виробництва ЗАО <Вектор-Бест> та аналізатора імуноферментних реакцій „Уніплан 2000”. Фагоцитарну активність нейтрофілів та фагоцитарне число визначали з використанням тест-наборів НВО „реаккомплекс”. Функціональну активність фагоцитувальних нейтрофілів досліджували за допомогою тесту з нітросинім тетразолом (НСТ-тест).

Імунний статус досліджувався 3 рази в динаміці – через 2 тижні після нападу БА, через 3 та 6 місяців від початку превентивної базисної терапії.

Аналіз отриманих цифрових даних проводився у пакеті Statistica 5,1; використовувалася також програма Microsoft Excel 2000. При цьому визначалися основні статистичні характеристики: (m) та середньоквадратичне відхилення (σ). Перевірка нормального розподілу, враховуючи відносно малу кількість даних, проводилася візуально по графіках. Нами виявлена близькість експериментальних даних до прямої лінії, що дозволило не відкидати гіпотезу про нормальний розподіл.

Достовірність відмінностей між середніми встановлювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Анамнестичні дані свідчать, що обстежені діти мали високий інфекційний індекс. Привертає увагу схильність дітей, хворих на бронхіальну астму, до респіраторних вірусних інфекцій.

Як видно із таблиці 1, більше половини (64,0%) обстежених нами дітей хворіли на ГРЗ частіше, ніж 4 рази на рік, і представляли групу часто хворюючих дітей. При цьому часто хворіючі діти частіше (44,0% проти 20,2%) зустрічались у віковій групі 7-10 років.

Нами проаналізовані причини виникнення першого нападу ядухи у обстежених дітей. У 138 (82,1%) обстежених дітей перші напади ядухи виникли на фоні гострої респіраторної інфекції, і

в подальшому вірусні інфекції провокували загострення БА. Одержані нами результати узгоджуються з даними ряду авторів [2], які відмічають провідну роль гострих вірусних інфекцій як тригерного фактору перших та наступних приступів БА.

У всіх дітей, хворих на бронхіальну астму, з великою частотою реєструється патологія ЛОР-органів. Зокрема, рецидивний стрептококовий тонзиліт діагностовано у 62 (36,9%) пацієнтів, аденоїдні вегетації – у 49 (29,1%), комбінована патологія: рецидивуючий стрептококовий тонзиліт та аденоїдні вегетації – у 40 (23,8%), гайморит – у 17 (10,2%) дітей.

Таблиця 1

Частота захворюваності на ГРЗ у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від віку

Частота захворюваності на ГРЗ на рік	Вік				Всього обстежень	
	7-10		10-15		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
До 2 разів	0	0	10	6	10	6
2-3 рази	16	9,5	34	20,2	50	30
4 рази і більше	74	44	34	20,2	108	64
Всього обстежених	90	53,6	78	46,4	168	100

Таблиця 2

Розподіл хворих на персистуючу бронхіальну астму за ступенем тяжкості згідно з виявленими збудниками

Ступінь тяжкості БА	Група I (віруси)		Група II (бактерії)		Група III (мікст-інфекція)		Група IV (хламідії)		Всього	
	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%
Легка	26	50,0	31	54,4	-	-	-	-	57	33,9
Середньо тяжка	26	50,0	26	45,6	41	100	18	100	111	66,1
Всього:	52	100	57	100	41	100	18	100	168	100

За результатами бактеріологічного дослідження мазків із носоглотки у 33,9% хворих на БА в періоді повної ремісії була виявлена колонізація верхніх дихальних шляхів патогенними мікроорганізмами. Найчастіше виявлялися зеленячий стрептокок (13,1%) та золотистий стафілокок (12,5%), рідше – стафілокок епідермальний (8,3%).

Результати вірусологічного дослідження, проведеного у дітей з персистуючою бронхіальною астмою, свідчать, що у 30,9% дітей мала місце висока персистенція вірусів. З високою частотою виявлявся аденовірус (14,2%) хворих та риносинтиціальний вірус (10,7% хворих), значно рідше – віруси парагрипу та грипу А, В (2,4%). Вірусно-бактеріальна мікрофлора (мікст-інфекція) спостерігалась у 24,5% дітей.

У 18 (10,7%) хворих на персистуючу БА дітей, віком 10-15 років, у періоді ремісії, виявлені Chlamydomphila pneumoniae та psitaci.

Нами був проведений аналіз впливу виявлених збудників на характер перебігу БА. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Як видно із таблиці, віруси однаково часто виявлялись у періоді ремісії, як при легкому ступені – 26 (50,0%), так і при середньотяжкому ступені – 26 (50,0%) персистуючої БА. Але в гру-

пі дітей з легким перебігом захворювання частіше виділялись збудники бактеріального походження, в той час як мікст-інфекція та хламідії були виявлені у дітей із середньотяжким перебігом захворювання.

Ми проаналізували частоту перенесених гострих респіраторних захворювань у дітей, хворих на БА, які одержували базисну терапію, в залежності від персистуючого збудника. Одержані результати наведені в таблиці 3.

Як видно з таблиці, незалежно від виду персистуючого збудника, більша частина дітей, хворих на БА, які одержували базисну терапію, переносять ГРЗ частіше, ніж 4 рази на рік. Особливо високий відсоток часто хворіючих дітей з персистенцією мікст-інфекцій (78,0%) та хламідій (66,6%).

Результати вивчення основних показників клітинного імунітету (табл.4) свідчать, що в перші два тижні періоду ремісії має місце зниження загальних Т-лімфоцитів та їх основних субпопуляцій CD4+ та CD8+. Дисбаланс хелперно-супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів супроводжується вірогідним підвищенням імунорегуляторного індекса. Майже в 2 рази збільшується кількість клітин CD45RA+, які є маркером „наївних” нестимульованих Т-клітин та CD25+. При

подальшому обстеженні хворих, через 3 місяці від початку проведення базисної терапії, виявлено статистично вірогідне збільшення CD3+, CD4+, CD8+, але нормалізації показників клітин-

ної ланки імунітету не відбувається, залишається високим показник імунорегуляторного індексу. Через 6 місяців установлена нормалізація кількості клітин із маркером CD45RA+.

Таблиця 3

Частота перенесених ГРЗ у дітей, хворих на бронхіальну астму, які одержували превентивну базисну терапію, в залежності від персистуючого збудника

Частота захворюваності на ГРЗ на рік	Вид збудника								Всього обстежених	
	віруси		бактерії		мікст-інфекція		хламідії			
	Абс	%	Абс.	%	Абс	%	Абс	%	Абс.	%
До 2 разів	4	7,6	4	7,0	0	0	2	11,1	10	6
2-3 рази	17	32,7	20	35,1	9	22	4	22,2	50	30
4 рази і більше	31	59,6	33	57,9	32	78	12	66,6	108	64
Всього обстежених	52	100	57	100	41	100	18	100	168	100

У післянападному періоді виявлено збільшення показників В-лімфоцитів та зниження їх функціональної активності, про що свідчать низькі показники IgA, IgM, IgG. На фоні проведення базисної терапії знижується показник В-лімфоцитів, але значно збільшується вміст сироваткового IgA та нормалізується рівень вмісту IgM та IgG. Рівень загального IgE майже в 4 рази перевищує вікові показники і після закінчення базисної терапії не досягає референтних величин. Стан неспецифічного захисту в періоді ремісії БА характеризувався зниженням функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, про що свідчать низькі показники числа активно фагоцитуючих клітин (ФЧ), їх поглинальної здатності (фагоцитарний індекс (ФІ) та кисневозалежного метаболізму (НСТ-тест). Зменшується також кількість НК – клітин (CD16+) та їх функціональна активність. Нормалізація кількості та функціональної активності НК- клітин настає на третьому місяці профілактичного лікування.

Таким чином, клінічна ремісія хворих на БА, які одержують превентивну базисну терапію, супроводжується зниженням показників клітинної, гуморальної ланок імунітету та уродженої резистентності.

Нами проведено дослідження впливу персистенції збудників на показники системного імунітету (табл.5, 6, 7). Обстеження проведено через 2 тижні після загострення бронхіальної астми.

Як видно із таблиці 5, при наявності персистенції вірусів виявляється достовірне зниження загальних Т-лімфоцитів (CD3+) та їх субпопуляцій CD4+, CD8+ ($p<0,05$). При цьому коефіцієнт співвідношення CD4+/CD8+ залишається в межах референтних величин. Збільшується кількість нестимульованих Т-клітин (CD45RA+). Виявлені зміни показників клітинного імунітету не залежали від тяжкості перебігу захворювання.

При персистенції бактерій достовірно установлені однаково направлені зміни в показниках клітинного імунітету, які також не залежали від тяжкості перебігу захворювання та виду персистуючого збудника.

Закономірність змін показників клітинного імунітету встановлена також при персистенції мікст-інфекції, як і при персистенції вірусів та бактерій, але виявляється, вірогідно, більш низький показник загальних Т-лімфоцитів.

При аналізі гуморальної ланки імунітету (табл.6) ми бачили, що рівень

В-лімфоцитів (CD20+) збільшувався, але знижувалась їх функціональна активність, про що свідчать достовірно низькі показники IgA, IgG. Аналогічні зміни показників загальних В-лімфоцитів, IgA, IgM, IgG виявлені і при персистенції бактерій та мікст-інфекції. В після нападному періоді персистуючої БА був високим показник загального IgE, ($p<0,05$). Виявлені зміни не залежали від тяжкості перебігу захворювання.

Таблиця 4

Динаміка показників системного імунітету у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму, що одержують базисну терапію (M±m)

Показники системного імунітету	Здорові діти П=30	Хворі на персистуючу БА (n=168)		
		етапи обстеження		
		2 тижд.	3 міс.	6 міс.
		1 етап	2 етап	3 етап
CD3+, %	55,2±5,7	47,7±7,3 ¹	51,5±6,0 ¹⁾²	51,8±7,0 ¹⁾³
CD4+, %	38,6±4,9	31,8±3,6 ¹	33,2±3,4 ¹⁾²	37,1±4,9 ¹⁾³
CD8+, %	29,7±3,3	23,7±4,0 ¹	24,7±3,0 ¹⁾²	26,8±5,0 ¹⁾³
CD4+/CD8+, %	1,29±0,02	1,34±0,02 ¹	1,35±0,09 ¹	1,39±0,01
CD25+, %	19,9±6,7	23,8±6,0 ¹	21,6±3,7 ¹⁾²	18,2±2,2 ³
CD45RA+, %	28,2±4,3	40,1±3,2 ¹	40,3±2,5 ¹	29,0±2,6
CD20+, %	20,7±3,7	22,4±2,6	18,5±2,5 ¹⁾²	18,9±1,9 ¹
IgA, г/л	1,05±0,01	0,35±0,01 ¹	1,2±0,04 ¹⁾²	1,5±0,03 ¹⁾³
IgM, г/л	1,15±0,05	0,9±0,04 ¹	1,0±0,03	1,2±0,04
IgG, г/л	11,0±2,3	8,6±1,8 ¹	10,4±1,0 ¹⁾²	11,9±1,2 ³
Загальний IgE, М/Е	55,0±2,3	212±137,6 ¹	165,3±92,0 ¹⁾²	87,0±45,4 ¹⁾³
ЦІК опг.Од	1,5±0,06	1,5±0,07	1,6±0,09 ¹⁾²	1,6±0,04 ¹
ФІ, %	54,8±5,76	34,0±7,98 ¹	37,8±3,83 ¹⁾²	40,1±3,29 ¹⁾³
ФЧ	4,60±0,76	2,9±0,3 ¹	3,8±0,3 ¹⁾²	3,9±0,4 ¹⁾³
НСТ-тест, %	8,6±0,7	4,1±1,1 ¹	7,2±1,0 ¹⁾²	8,8±0,7 ¹⁾³
NK (CD16), %	23,6±3,9	11,0±2,5 ¹	19,0±2,2 ¹⁾²	22,8±3,8 ¹⁾³

Примітка: достовірність різниці імунологічних показників у хворих: у порівнянні зі здоровими дітьми (p<0,05); у порівнянні з 1 етапом обстеження (p<0,05); у порівнянні з 2 етапом обстеження (p<0,05)

У результаті проведених досліджень (табл.7) встановлено, що при персистенції збудників має місце достовірне зниження функціональної активності фагоцитів, про що свідчить зниження

(ФІ, ФЧ, спонтанного НСТ-тесту). Зміни цих показників також не залежали від тяжкості перебігу захворювання (p<0,05).

Таблиця 5

Показники клітинного імунітету в залежності від виду персистуючого збудника та тяжкості перебігу захворювання (M±m)

Показники системного імунітету	Здорові діти п=30	Хворі на бронхіальну астму при наявності персистенції збудників								
		віруси			бактерії			мікст-інфекція		
		незалежно від тяжкості перебігу (n=62)	в залежності від тяжкості перебігу (n=57)		незалежно від тяжкості перебігу (n=65)	в залежності від тяжкості перебігу (n=61)		незалежно від тяжкості перебігу (n=37)	в залежності від тяжкості перебігу (n=37)	
			легкого ступеня тяжкості (n=25)	середнього ступеня тяжкості (n=32)		легкого ступеня тяжкості (n=29)	середнього ступеня тяжкості (n=32)		легкого ступеня тяжкості (n=0)	середнього ступеня тяжкості (n=37)
CD3+, %	55,2±5,7	48,8±3,5 ¹⁾	49,6±4,8 ¹⁾	49,1±3,7 ¹⁾	50,0±5,4 ¹⁾	49,3±3,9 ¹⁾	46,5±3,4 ¹⁾	44,9±10,0 ¹⁾	-	44,9±10,0 ¹⁾²⁾³
CD4+, %	38,6±4,9	31,7±3,5 ¹⁾	31,9±3,4 ¹⁾	31,9±3,7 ¹⁾	32,6±3,5 ¹⁾	32,2±3,7 ¹⁾	32,3±3,5 ¹⁾	31,2±3,7 ¹⁾	-	31,2±3,7 ¹⁾
CD8+, %	29,7±3,3	23,7±4,3 ¹⁾	23,1±4,0 ¹⁾	23,7±4,4 ¹⁾	25,0±4,2 ¹⁾	23,3±4,0 ¹⁾	25,0±2,4 ¹⁾²	23,0±3,4 ¹⁾	-	23,0±3,4 ¹⁾
CD4+/CD8+, %	1,29±0,02	1,4±0,02 ¹⁾	1,4±0,02 ¹⁾	1,2±0,02	1,4±0,02 ¹⁾	1,3±0,02 ¹⁾	1,4±0,01 ¹⁾	1,4±0,01 ¹⁾	-	1,4±0,01 ¹⁾
CD25+, %	19,9±6,8	22,2±6,0	22,5±6,3	23,0±5,0 ¹⁾	24,1±6,4 ¹⁾	23,0±6,9 ¹⁾	25,5±5,6 ¹⁾	24,5±5,8 ¹⁾	-	24,5±5,8 ¹⁾
CD45CD+%	28,2±4,3	41,4±3,9 ¹⁾	40,5±3,8 ¹⁾	40,5±3,0 ¹⁾	40,6±3,4 ¹⁾	40,0±2,3 ¹⁾	40,8±4,1 ¹⁾	40,5±3,0 ¹⁾	-	40,5±3,0 ¹⁾

Примітка: достовірність різниці імунологічних показників у хворих: ¹⁾ у порівнянні зі здоровими дітьми (p<0,05); ²⁾ у порівнянні з персистенцією вірусів (p<0,05); ³⁾ у порівнянні з персистенцією бактерій (p<0,05)

Зниження функціональної активності фагоцитів при персистенції мікст-інфекції виражене в більшій мірі (34,0±2,98%, у порівнянні з 42,2±5,2%; 41,9±3,1%).

Засвідчено також зниження кількості НК-клітин (CD16+). Виявлені зміни показників не зале-

жали від виду персистуючого збудника та тяжкості перебігу захворювання.

Отже, при персистенції вірусно-бактеріальної флори має місце більш значне зниження рівня Т-лімфоцитів та функціональної активності фагоцитів.

Таблиця 6

Показники гуморального імунітету в залежності від виду персистуючого збудника та тяжкості перебігу захворювання (M±m)

Показники системного імунітету	Здорові діти n=30	Хворі на бронхіальну астму при наявності персистенції збудників								
		віруси			бактерії			мікст-інфекція		
		незалежно від тяжкості перебігу (n=62)	в залежності від тяжкості перебігу (n=57)		незалежно від тяжкості перебігу (n=65)	в залежності від тяжкості перебігу (n=61)		незалежно від тяжкості перебігу (n=37)	в залежності від тяжкості перебігу (n=37)	
			легкого ступеня тяжкості (n=25)	середнього ступеня тяжкості (n=32)		легкого ступеня тяжкості (n=29)	середнього ступеня тяжкості (n=32)		легкого ступеня тяжкості (n=0)	середнього ступеня тяжкості (n=37)
CD20+, %	20,7±3,7	22,3±2,6 ¹⁾	23,0±2,5 ¹⁾	21,8±2,2 ¹⁾	21,6±2,9 ¹⁾	22,6±2,4 ¹⁾	21,5±3,3 ¹⁾	-	-	23,0±2,4 ¹⁾
Ig A, г/л	1,05±0,01	0,42±0,02 ¹⁾	0,4±0,01 ¹⁾	0,3±0,01 ¹⁾	0,34±0,01 ¹⁾	0,3±0,07 ¹⁾	0,3±0,09 ¹⁾	-	-	0,4±0,08 ¹⁾
Ig M, г/л	1,15±0,05	0,9±0,04	0,9±0,03	0,9±0,04	0,08±0,04	0,8±0,03 ¹⁾	0,9±0,05	-	-	1,0±0,04
Ig G, г/л	11,0±2,3	8,9±2,18 ¹⁾	8,3±1,8 ¹⁾	7,8±2,4 ¹⁾	8,7±2,2 ¹⁾	8,4±1,9 ¹⁾	8,8±2,0 ¹⁾	-	-	9,0±1,3 ¹⁾
Ig E, М/Е	47,3±15,9	198,1±57,9 ¹⁾	228,5±28,5 ¹⁾	201,7±53,2 ¹⁾	186,1±53,1 ¹⁾	217,8±25,7 ¹⁾	173,7±51,8 ¹⁾	-	-	198,6±54,4 ¹⁾
ЦІК,опт.Од	1,45±0,06	1,6±0,07	1,4±0,07	1,7±0,06	1,5±0,06	1,5±0,06	1,5±0,06	-	-	1,4±0,1 ¹⁾

Примітка: достовірність різниці імунологічних показників у хворих: ¹⁾у порівнянні зі здоровими дітьми (p<0,05); ²⁾у порівнянні з персистенцією вірусів (p<0,05); ³⁾у порівнянні з персистенцією бактерій (p<0,05)

Результати проведених досліджень свідчать, що бронхіальна астма - набуте імунодефіцитне захворювання, в патогенезі якого особливе значення має депресія всіх ланок системного імунітету і створюються всі умови для розмноження

та персистенції вірусів, бактерій, хламідій, що сприяє повторним гострим респіраторним захворюванням та загостренню бронхіальної астми. Превентивна базисна терапія суттєво не сприяє ліквідації наявного імунного дефекту.

Таблиця 7

Показники природженої резистентності в залежності від виду персистуючого збудника та тяжкості перебігу захворювання (M±m)

Показники системного імунітету	Здорові діти n=30	Хворі на бронхіальну астму при наявності персистенції збудників								
		віруси			бактерії			мікст-інфекція		
		незалежно від тяжкості перебігу (n=62)	в залежності від тяжкості перебігу (n=57)		незалежно від тяжкості перебігу (n=65)	в залежності від тяжкості перебігу (n=61)		незалежно від тяжкості перебігу (n=37)	в залежності від тяжкості перебігу (n=37)	
			легкого ступеня тяжкості (n=25)	середнього ступеня тяжкості (n=32)		легкого ступеня тяжкості (n=29)	середнього ступеня тяжкості (n=32)		легкого ступеня тяжкості (n=0)	середнього ступеня тяжкості (n=37)
ФІ, %	54,8±5,76	42,2±5,2 ¹⁾	41,6±5,1 ¹⁾	41,1±4,0 ¹⁾	41,9±3,1 ¹⁾	41,8±5,2 ¹⁾	41,3±4,9 ¹⁾	-	-	34,0±0,98 ¹⁾²⁾³⁾
ФЧ,	4,6±0,7	3,9±0,4 ¹⁾	3,7±0,2 ¹⁾	3,8±0,6 ¹⁾	3,8±0,4 ¹⁾	3,6±0,3 ¹⁾	3,5±0,5 ¹⁾	-	-	2,9±0,3 ¹⁾²⁾³⁾
Спонтанний НСТ,%	8,6±0,7	4,1±1,4 ¹⁾	4,1±1,6 ¹⁾	3,8±1,3 ¹⁾	4,1±1,1 ¹⁾	4,5±0,9 ¹⁾	3,7±1,1 ¹⁾	-	-	3,9±0,9 ¹⁾
НК(CD16),%	23,6±3,9	10,7±2,5 ¹⁾	10,8±3,5 ¹⁾	10,5±1,6 ¹⁾	11,7±3,7 ¹⁾	11,7±3,6 ¹⁾	11,7±1,6 ¹⁾	-	-	11,1±1,9 ¹⁾

Примітка: достовірність різниці імунологічних показників у хворих: ¹⁾у порівнянні зі здоровими дітьми (p<0,05); ²⁾у порівнянні з персистенцією вірусів (p<0,05); ³⁾у порівнянні з персистенцією бактерій (p<0,05)

ВИСНОВКИ

1. У 82,1% обстежених дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму, гострі респіраторні захворювання є тригерним фактором перших та наступних загострень. У періоді повної ремісії в неепідемічний період у 33,9% хворих виявлені бактеріальні збудники, у 30,9% - персистенція вірусів, у 24,5% мікст-інфекція, у 10,7% - *Chlamidophilla pneumoniae* та *psittaci*. Установлена залежність виду персистуючого збудника від статі, віку обстежених та тяжкості перебігу захворювання. Персистенція збудників частіше зустрічалась у хлопчиків, хламідії та мікст-інфекція – у дітей у віці 10-15 років та при середньотяжкому перебігу захворювання. Часто хворіючі діти становили 64,0% всіх обстежених. Установлений високий відсоток часто хворіючих дітей при персистенції хламідій (66,6%) та мікст-інфекцій (78,0%).

2. У перші 3 місяці превентивної базисної терапії бронхіальної астми зміни імунного статусу характеризувалися депресією всіх його ла-

нок. Знижувалась кількість Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій CD4+, CD8+, що супроводжувалось підвищенням імунорегуляторного індекса, та збільшувалась кількість нестимульованих Т-клітин і CD25+; рівень В-лімфоцитів, імуноглобулінів А і G, функціональна активність фагоцитів, про що свідчать низькі показники числа активно фагоцитуючих клітин, їх поглинальної здатності, НСТ-тест. Низьким залишався рівень НК клітин. Зміни в показниках системного імунітету зберігались і через 6 місяців від початку проведення базисної терапії.

3. При персистенції вірусів та бактерій виявлені однакової направленості зміни в показниках системного імунітету, які не залежали від виду збудника та тяжкості перебігу захворювання. При персистенції вірусно-бактеріальної флори виявлено найбільш значуще зниження рівня Т-лімфоцитів та функціональної активності фагоцитів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин И.И. Раннее лечение детей с атопией // Педиатрия.-2005.-№2.-С.56-58.
2. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей // Педиатрия.-2003.-№4.-С.52-57.
3. Беш Л.В., Беш Д.І. «Трудна» астма у дітей, проблеми діагностики і лікування // Соврем. педиатрия. – 2005.-№2.- С.181-183.
4. Ботьбот Ю.К., Алифанова С.В. Иммунологичні аспекти бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту у дітей // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць.-Запоріжжя, 2004. - Вип. 67. -С.17-21.
5. Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача – К.: ЗАО „Атлант UMS”, 2001.-263с.
6. Ласица О.Л., Охотникова О.М. Бронхиальная астма у детей: проблемы і перспективи діагностики та лікування // Нова медицина.-2003.-№1.- С.44-49.
7. Применение циклоферона в лечении детей с бронхиальной астмой / А.В.Ляпунов, И.И.Балаболкин, В.В.Батвиньева и др. // Педиатрия.-2002.-№4.-С.62-67.
8. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России // Педиатрия.-2003.-№4.-С.47-52.
9. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е. Структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование // Аллергология.-1998.-№2.-С.2-7.
10. Тузанкина И.А., Синявская О.А., Шершнева В.Н. Иммунологическое состояние в педи-

атрической практике.-Екатеринбург: 1998. – 135с.

11. Хламидийная этиология заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей раннего возраста / К.А.Охлопова, О.В.Суслова, Н.И.Ахмина и др. // Педиатрия.-2001.-№5.-С.40-42.

12. Эксль Б-М., Нетребко О.К. Гипоаллергенное питание у детей первого года жизни // Педиатрия – 2003.-№2.-С.41-45.

13. Юлиш Е.И, Прилуцкий А.С., Гадецкая С.Г. Оптимизация терапии бронхиальной астмы у детей, сочетающейся с респираторным хламидиозом // Соврем. педиатрия.-2005.-№1.-С.41-43.

14. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory Syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls / Sigurs N., Bjorksten B. et al. // *Pediatrics*.-1995.-Vol. 95.-P.500-505.

15. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus / Matricardi P.M., Ferrigno L. et al. // *BMJ*.-1998.-Vol.314.-P.999-1003.

16. Martinez F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective // *Thorax*.-1994.-Vol. 49.-P. 1189-1191.

17. Measles and atopy in Guinea-Bissau / Shaheen S.O., Hall A.J. et al. // *Lancet*.-1996.-Vol. 347.-P.1792-1796.

18. Respiratory Syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 / Sigurs N., Kjellman B. et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care. Med*.-2000.-Vol. 161.-P.1501-1507.

УДК 614.3:616-036.22:339.542

**С.А. Риженко,
В.А. Сухачов**

ДЕРЖАВНА САНІТАРНО- ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СЛУЖБА НА ШЛЯХУ ДО СВІТОВОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ТОРГІВЛІ

Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція
(гол. лікар – к.мед.н. С.А. Риженко)

Ключові слова: Державна санітарно-епідеміологічна служба, СОТ, стандарти ISO

Key words: state sanitary-epidemiological service, WTO, ISO standards

Резюме. Рассмотрены вопросы деятельности государственной санитарно-эпидемиологической службы в условиях вступления Украины в ВТО. Представлен опыт содействия предпринимателям, результаты государственного санитарно-эпидемиологического надзора на предприятиях, сертифицированных по стандартам ISO, и действия по внедрению в деятельность и управление стандартов ISO. Обоснована необходимость применения принципов и подходов международных стандартов ISO для совершенствования деятельности и управления государственной санитарно-эпидемиологической службой.

Summary. Questions of activity of state sanitary-epidemiologic service in conditions of entry of Ukraine into WTO are considered. The experience of assistance to owners of a business, results of sanitary-epidemiologic surveillance in enterprises certified according to ISO standards and activity on introduction of ISO standards is presented. The need for applying of principles and approaches of ISO international standards to improve activity and management of state sanitary-epidemiologic service is justified.

Наміри України стати повноправним членом Світової організації торгівлі (СОТ), процес гармонізації санітарного законодавства із нормами та стандартами СОТ вимагають від санітарно-епідеміологічної служби (СЕС) області чітко усвідомити зміни в своїй діяльності, які відбудуться у зв'язку з приєднанням України до СОТ.

Слід зауважити, що на шляху до СОТ зміни законодавства, впровадження міжнародних стандартів та необхідність діяти у відповідності до міжнародних принципів та правил є викликом санітарно-епідеміологічній службі. Але це і нові можливості її розвитку, оскільки, як влучно написав А.Тойнбі (Тоунбее): «Отсутствие вызовов означает отсутствие стимулов к росту и развитию» [9].

Сприяння бізнесу. Система організації видачі дозвільних документів може бути одним із факторів перешкоджання реєстрації бізнесу, що суперечить принципам СОТ. З метою удосконалення діяльності СЕС з цього питання та на виконання Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» в СЕС області проведена певна робота.

Організована робота за принципом «єдиного вікна» в обласній та міських (Дніпропетровській, Дніпродзержинській, Криворізькій) санітарно-епідеміологічних станціях, що дозволило скоротити термін підготовки дозволів та є зручним для заявників.

В обласній санепідстанції впроваджений автоматизований програмний комплекс «ДержСанЕпідЕкспертиза», ефективний і корисний інструмент колективної роботи фахівців підрозділів, які проводять санітарно-гігієнічну експертизу. Завдяки цьому забезпечені нормативні терміни розгляду пакету документів на видачу дозволів та їх якість.

У відповідності до повноважень та наявності фахівців розширений для територіальних закладів СЕС перелік дозволів, які видаються підприємцям. Це зменшило кількість звернень до обласної санепідстанції підприємців із віддалених територій і, відповідно, витрати їх часу.

Скасована плата за ряд послуг, які надаються СЕС, а інші надаються згідно з преїскурантом, затвердженим Кабінетом Міністрів України від 27.08.2003 № 1351. Треба розуміти, що в умовах недостатнього бюджетного фінансування надання платних послуг є додатковим ресурсом забезпечення діяльності СЕС.

У мережі Інтернет на веб-сайті державної санепідслужби Дніпропетровської області - www.sesobl.dp.ua - створений спеціалізований розділ для підприємців. Суб'єкти підприємницької діяльності мають можливість отримати інформацію щодо переліку документів, необхідних для одержання дозволів, та термінів їх розгляду, адреси, телефони та режим роботи закладів, преїскурант на додаткові послуги, нові санітарні правила та інше.

Позитивно оцінюється користувачами сайту якість та оперативність відповідей off-line фахівців СЕС на запитання підприємців та громадян. Ця форма діалогу з бізнесом та громадськістю надає можливість фахівцям санепідслужби враховувати їх ініціативи, зауваження та пропозиції.

Таким чином, на нашу думку, вищенаведені заходи реалізації політики держави щодо сприяння підприємництву, особливо малому та середньому бізнесу, є наміром поєднати інтереси бізнесу, громадськості та влади в забезпеченні санітарно-епідемічного благополуччя населення.

Особливості державного санепіднагляду при впровадженні міжнародних стандартів. Угоди СОТ не вимагають впровадження підприємствами систем управління якістю відповідно до міжнародних стандартів ISO (Міжнародної організації зі стандартизації), але наявність сертифікату ISO у світі визнається стандартом ділової практики [7].

Привабливість для СЕС міжнародних стандартів у збігу їх вимог та вимог санітарного законодавства. Наприклад, стандарт OHSAS 18001 широко використовується в усьому світі і вважається одним із найдосконаліших в організації систем управління охороною здоров'я, яка будується на ідентифікації та оцінці ризику небезпек виникнення на виробництві професійних захворювань [11].

Головним стимулом для добровільного впровадження систем управління якістю на основі стандартів ISO при вступі України до СОТ є конкуренція на внутрішньому і зовнішньому ринках і, як наслідок, необхідність підвищення конкурентоздатності продукції власного виробництва. Сприяють впровадженню систем управління якістю інші мотиви, серед яких і охорона здоров'я працівників, як важливий економічний фактор [6, 7].

Міжнародні стандарти ISO серії 9000 [4] визначають вимоги до системи управління якістю, стандарт ISO 14001 [2] – до системи управління довкіллям, стандарт OHSAS 18001 [11] – до системи оцінки професійної безпеки та охорони здоров'я, стандарти ISO серії 22000 [3] – до системи управління безпекою продовольства на основі концепції ХАССП (НАССР – Hazard Analysis and Control Critical Points).

Всього у світі на 01.12.2004 сертифіковані системи управління якістю по стандартах ISO на близько 670 тисяч організацій, що на 35% більше, ніж у 2003 році [7].

Цілком слушно допустити, що впровадження на підприємствах систем управління якістю,

довкіллям, охороною здоров'я та безпекою продовольства сприяє виконанню вимог санітарного законодавства. Адже існує прикра дійсність, коли при значному збільшенні кількості малих та середніх підприємств керівники їх орієнтовані в першу чергу на одержання максимального прибутку [5], у той час як умови виробництва не відповідають вимогам безпеки [8]. І хто, як не СЕС, належним чином має контролювати реалізацію конституційного права робітників на належні, безпечні та здорові умови праці, безпечну за медичними критеріями продукцію, вимагаючи від роботодавців дотримання закону?

Можна було припустити, що сертифікація за міжнародними стандартами систем управління якістю дасть змогу обмежити кількість перевірок СЕС підприємств. Такий підхід відповідає європейським нормам, відповідно до яких роботодавець усуватиме недоліки самостійно, а процес їхнього виявлення провадитиметься незалежними експертно-аудиторськими організаціями [8].

Ми вивчили результати перевірок дотримання санітарного законодавства до впровадження та після цього системи управління на основі міжнародного стандарту OHSAS 18001 на Нікопольському ЗАТ «Ніко Тьюб» (завод безшовних труб), на Криворізькому ВАТ «ІнГЗК» та держпідприємстві «НПО Павлоградський хімічний завод».

З позитиву можна відмітити, що на «Ніко Тьюб» покращені умови праці в 2004-2005 роках 720 працівникам, в той час як в 2002-2003 роках – близько 300, покращена на «ІнГЗК» система забезпечення засобами індивідуального захисту, суттєво підвищилося фінансування на охорону праці на «НПО Павлоградський хімічний завод» – з 20 тис. грн. до впровадження стандарту до 800 тис. грн. після.

Анкетування фахівців територіальних закладів підтвердило зміни у відношенні підприємців до вимог СЕС. Фахівці це виразили термінами: більш законослухняні, приязні і старанні. Вимоги СЕС стали сприйматися як допомога, а не перешкода діяльності. Однак значних, проривних результатів щодо управління охороною здоров'я працівників на вказаних підприємствах не встановлено.

Дані опитування фахівців СЕС свідчать, що перед впровадженням системи управління професійною безпекою і охороною здоров'я підприємства не зверталися за результатами перевірок санітарного законодавства, в тому числі лабораторно-інструментальними даними, за переліком та власне нормативними документами, за консультацією щодо пріоритетів оздоровчих

заходів. Не залучалися гігієністи органами сертифікації як консультанти (експерти). Після сертифікації підприємства не надавали СЕС докази ефективності впровадженої системи управління.

Вказані дії не сприяли розробці ефективної системи управління якістю та не відповідали вимогам стандартів. Стандарти ISO та інші міжнародні стандарти припускають, що СЕС є зовнішньою зацікавленою стороною систем управління. Це означає, що підприємства при розробці систем управління якістю, доквіллям, охороною здоров'я та безпекою продовольства повинні враховувати вимоги санітарного законодавства, пред'являти СЕС докази результативності та ефективності систем управління. Наприклад, для системи управління професійною безпекою і охороною здоров'я доказами буде зниження показників захворюваності і рівнів шкідливих факторів на підприємстві.

У той же час фахівці СЕС не проводили оцінку ефективності системи управління на підприємстві, хоча у вступі до стандарту [4] зазначено, що «Цей державний стандарт можуть застосовувати ... зовнішні сторони ... для оцінювання здатності організації дотримуватися регламентувальних вимог...».

Таким чином, широка практика впровадження на об'єктах нагляду СЕС систем управління на основі міжнародних стандартів, наша зацікавленість в ефективності цих систем потребували визначення місця державної санітарно-епідеміологічної служби в цьому процесі. На нашу думку, це такі функції: консультаційні (експертні) при впровадженні і функціонуванні систем управління; оцінка ефективності систем по показниках виконання вимог служби; ініціація впровадження на підприємствах систем управління якістю, доквіллям і охороною здоров'я; участь у діалозі влада-бізнес-суспільство.

Впровадження міжнародних стандартів систем управління якістю в діяльність і управління санітарно-епідеміологічною службою області є принципово новим підходом. Однак багато її керівників та фахівців не знайомі навіть з його основами.

Ефективність діяльності СЕС по запобіганню, виявленню та припиненню порушень санітарного законодавства очікувано підвищується при удосконаленні управління [1]. Стандарти ISO серії 9000 є узагальненням світового досвіду управління, і було б помилкою не враховувати цього в діяльності і управлінні СЕС.

Доцільність цього підтверджує досвід впровадження системи управління якістю в місцевих органах влади України згідно зі стандартом [4],

зокрема в містах Бердянську, Комсомольську, Донецьку, що було високо оцінено споживачами їх послуг [10].

Існуючі в СЕС показники діяльності фахівців розроблені без урахування міжнародного стандарту управління якістю, що не сприяє підвищенню ефективності роботи і посилює ризик невдоволення наших замовників (за термінологією стандартів ISO) — Кабінету Міністрів, Міністерства охорони здоров'я та облдержадміністрації.

Заходами, затвердженими розпорядженням Кабінету Міністрів від 22.04.2005 № 117-р на виконання у 2005 році Плану дій Україна — ЄС, передбачено «... ефективно імплементувати систему Hazard Analysis Critical Control Point (НАССР) на підприємствах та в органах контролю». Передусім це стосується санітарно-епідеміологічної служби.

У проекті змін до Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини» вказано, що санепідслужба «... консультує та проводить навчання виробників та продавців (постачальників) стосовно систем НАССР або аналогічних систем забезпечення безпечності виробництва харчових продуктів, підконтрольних санітарній службі; здійснює державний нагляд за впровадженням систем НАССР та аналогічних систем забезпечення якості та безпечності...».

У 2003 році прийнято 5 стандартів ДСТУ/ISO щодо стерилізації виробів медичної призначеності та засобів її контролю.

Змінами від 08.09.2005 до Закону України про якість та безпеку харчових продуктів встановлено, що імпорт харчових продуктів, продовольчої сировини і супутніх матеріалів дозволяється за умови, що виробник і покупець продукції сертифіковані на відповідність вимогам стандарту ISO або вимогам міжнародної системи забезпечення безпеки харчових продуктів НАССР.

Наведене вище є підставою, як ми вважаємо, для прийняття термінових заходів із впровадження в діяльність і управління СЕС міжнародних стандартів ISO.

Почали ми з навчання, як це вимагають стандарти ISO. Підготовлено на курсах по вивченню стандартів п'ять фахівців, які зараз знайомлять із підходами і принципами стандартів інших фахівців, вони ж проводять внутрішній аудит по відповідності вимогам стандарту. Складено план подальшої підготовки, припускається дистанційне навчання фахівців закладів СЕС області.

Почали підготовку до акредитації лабораторій

обласної і Дніпропетровської міської санепідстанцій за стандартом ISO для випробувальних лабораторій і переконалися, що, крім зрозумілих фінансових витрат, визначальним для успіху є дотримання принципів і підходів стандарту ISO. Слід зазначити, що ми розглядаємо витрати на впровадження стандартів як інвестиції в майбутнє.

Продуктивним уявляється застосування принципів і підходів стандартів ISO до планування і проведення державного санепіднагляду. Вихо-

дячи з цього, підготовлений проект Регламенту проведення поточного державного санепіднагляду, який містить значний потенціал його удосконалення.

Таким чином, на сьогодні чітко зрозуміла необхідність та перспектива освоєння фахівцями та впровадження в діяльність і управління державною санітарно-епідеміологічною службою підходів і принципів стандартів ISO. В іншому випадку відставання зараз буде відставанням назавжди.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анашкін В.В. Наукове обґрунтування реорганізації санітарно-епідеміологічної служби на залізничному транспорті України: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2003. - 16 с.
2. ГОСТ Р ИСО 14001 - 1998 Системы управления окружающей средой: требования и руководство по применению.
3. ДСТУ 4161-2003 Системи управління безпекою харчових продуктів. Вимоги. (НАССР)
4. ДСТУ ISO 9001-2001 Системи управління якістю. Вимоги.
5. Измеров Н.Ф. Охрана здоровья рабочих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе // Здоровье населения и среда обитания. - 2001. - № 12. - С. 2-7.
6. Калита П. Якість як український феномен. Стратегія підвищення конкурентоспроможності // Президентський вісник. – 2004. - № 34. - С. 4.
7. Прес-реліз від 07.10.2005 Державного комітету України з питань технічного регулювання та споживчої політики [Електронний ресурс]: http://www.dssu.gov.ua/control/uk/publish/article/system?art_id=84878&cat_id=80276
8. Сторчак С. Добробут на роботі: чи це міф для України: // [Електронний ресурс] // Демократична Україна. – 2005. <http://dua.com.ua/2005/103/6.shtml>
9. Тойнби А.Дж. Постыжение истории: Сб. – М.: Рольф, 2001. – 116с.
10. Яловий С.В., Фойт А.М. Перехід до нової управлінської моделі надання послуг на місцевому рівні // Кур'єр місцевого самоврядування. – 2004. – №1. – С. 13-18.
11. OHSAS 18001:1999 Система оценки профессиональной безопасности и здоровья.



УДК 614.7:504.3-032.1:676

*Н.О. Крупка,
Н.М. Крупка*

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ВИКИДАМИ ЖИДАЧІВСЬКОГО ЦЕЛЮЛОЗНО- ПАПЕРОВОГО КОМБІНАТУ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
кафедра гігієни та профілактичної токсикології з курсом гігієни ФПДО*

Ключові слова: метилмеркаптан, атмосферне повітря, ГДК, промислові викиди
Key words: methylmercaptan, atmospheric air, MAC, industrial emissions

Резюме. Стаття посвячена гігієнічній оцінці забруднення атмосферного повітря вибросами Жидачевського целюлозно-бумажного комбіната, його впливу на оточуючу природну середу з дослідженням сенсорних реакцій організму і розробкою профілактичних заходів. На основі гігієнічної оцінки інвентаризації джерел вибросів забруднюючих речовин спрогнозовано рівень забруднення атмосферного повітря в районі розташування Жидачевського целюлозно-бумажного комбіната.

Summary. The article is dedicated to the hygienic evaluation of atmospheric air contamination by emissions of Zhidachiv pulp and paper mill, its influence on the environment with the study of organism sensory reactions; elaboration of preventive measures. On the basis of hygienic evaluation of inventarisation of air polluting contributors, the level of atmospheric air pollution in the region of Zhidachiv pulp and paper mill was prognosticated.

У вирішенні питань охорони довкілля, збереження та зміцнення здоров'я населення актуальним є безпечне виробництво та науково виважений підхід до гігієнічного регламентування хімічних чинників в атмосферному повітрі [1, 16]. Підприємства целюлозно-паперової промисловості є потужним джерелом забруднення атмосферного повітря [10]. На одну тонну повітряно-сухої целюлози викидається в атмосферу в межах 1 кг метилмеркаптану, 3 кг диметилсульфіду, а в перерахунок на виробничі потужності окремих підприємств тільки викиди метилмеркаптану можуть становити декілька сотень тонн на рік.

Метою наших досліджень є гігієнічна оцінка забруднення атмосферного повітря викидами Жидачівського целюлозно-паперового комбінату (ЦПК).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гігієнічну оцінку забруднення атмосферного повітря викидами Жидачівського ЦПК проведено відповідно до нормативного документа ДСП-201-97 «Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними і біологічними речовинами)» [4] шляхом співставлення сумарного показника забруднення (Σ ПЗ) сумішшю речовин із показником гранично допустимого забруднення (ГДЗ).

За показниками прогнозованого забруднення атмосферного повітря сумішшю речовин і гранично допустимого забруднення на основі кратності перевищення гранично допустимих концентрацій (ГДК) речовин, з урахуванням їх класу небезпечності проведено кількісну і якісну оцінку забрудненості атмосферного повітря.

Проведено анкетне опитування 131 особи за спеціально розробленою анкетною, співставлення реакцій-відповідей населення на запах метилмеркаптану та аналіз стану здоров'я.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При оцінці забруднення атмосферного повітря населених місць допустимим та безпечним для здоров'я людей приймається рівень, при якому концентрації окремих забруднювальних речовин, а також сумарні показники забруднення не перевищують встановлені гігієнічні нормативи допустимого вмісту – ГДК, ГДЗ [1, 4]

Відповідно до результатів інвентаризації джерел викиду забруднювальних речовин [5], розрахункові рівні забруднення окремими інгредієнтами в частках від ГДК на межі СЗЗ представлені в табл. 1.

За отриманими результатами слід відмітити перевищення ГДК у двох випадках: сірководню в 2,5 рази і метилмеркаптану в 250 разів, причому остання цифра не може не насторожувати в плані вірогідності самої величини ГДК, або результатів кількісного визначення. Справа в тому, що ГДК максимально разова метилмеркаптану була встановлена на рівні 9×10^{-6} мг/м³ на основі рефлекторної (ольфакторної) лімітуючої ознаки шкідливості [3], тобто здатності метилмеркаптану викликати відчуття запаху. Ця ГДК майже в 90000 разів нижча, ніж ГДК в повітрі робочої зони (0,8 мг/м³ - у колишньому СРСР, 1 мг/м³ - США) [12].

Така значна різниця між ГДК у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі не зустрічається, за винятком метилмеркаптану, ні в одній з речовин, для яких встановлені відповідні нормативи. Тому, враховуючи дуже низьку величину ГДК метилмеркаптану, неможливо отримати достатньо чутливий метод (на рівні $\frac{1}{2}$ ГДК) в атмосферному повітрі [7]. Не можна не враховувати, що метилмеркаптан під дією кисню повітря переходить у диметилсульфід \rightarrow диметилсульфон \rightarrow метилсульфанілову кислоту, хоч, за даними авторів [8, 9], зниження його концентрації на 50 % за час, що дорівнює 180 хвилинам, значно менше зниження концентрацій, що могло статися при русі повітря із швидкістю 5-10 м/сек. Тому Комітет із гігієнічної регламентації і реєстрації хімічних речовин колишнього МОЗ СРСР ще в 1990р. рекомендував МОЗ затвердити максимально разову ГДК метилмеркаптану (переглянуто) [8, 9] на рівні 1×10^{-4} мг/м³ (0,0001 мг/м³) терміном на 3 роки за рефлекторною дією [3, 8, 10]. Величина орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) – 1×10^{-4} мг/м³ 4 класу небезпеки [6] була затверджена МОЗ у 1991 році за умови контролю стану здоров'я населення і фактичного вмісту метилмеркаптану в атмосферному повітрі конкретних територій.

Використовуючи розрахункові приземні концентрації забруднення в межах житлової забудови, проведена нами гігієнічна оцінка забруднення атмосферного повітря Жидачівським ЦПК свідчить про те, що сумарний показник забруднення атмосферного повітря сумішшю речовин становить: Σ ПЗ -23171,3 %; а гранично допустиме забруднення – 479 %. Індивідуальне значення ПЗ метилмеркаптану – 22500. Кратність перевищення ГДЗ за провідним компонентом метилмеркаптаном п. 8.17 [4] становить 46,97 рази, тобто це недопустимий рівень забруднення з дуже небезпечним ступенем небезпеки, якщо спиратись на стару ГДК (9×10^{-6} мг/м³).

Таблиця 1

Розрахункові приземні концентрації забруднення атмосферного повітря окремими інгредієнтами на межі СЗЗ Жидачівського ЦПК

№ з/п	Найменування речовин	ГДК, ОБРВ м.р. мг/м ³	Клас небезпечності	Рівень забруднення в частках ГДК
1	2	3	4	5
1	Кальцію оксид	0,3	ОБРВ	0,1
2	Мангану оксид	0,01	2	0,1
3	Купруму(II) оксид	0,002	2	0,1
4	Натрію гідроксид	0,01	2	0,05
5	Натрію сульфат	0,3	3	0,1
6	Стануму оксид	0,02	3	0,1
7	Нітрогену(IV)оксид	0,085	2	0,5
8	Нітрогену(II) оксид	0,4	3	0,05
9	Кислота сульфатна	0,3	2	0,1
10	Ангідрид сірчистий	0,5	3	0,2
11	Гідроген сульфур	0,008	2	2,5
12	Карбогену(II) оксид	5,0	4	0,05
13	Толуол	0,6	3	0,1
14	Бутилацетат	0,1	4	0,1
15	Ацетон	0,35	4	0,1
16	Диметилдисульфід	0,7	2	0,05
17	Диметилсульфід	0,08	4	0,1
18	Метилмеркаптан	9*10 ⁻⁶	2	250
19	Вуглеводні насичені	1,0	4	0,1
20	Зола вугілля	0,3	3	0,7 - 0,8
21	Зварювальний аерозоль	0,15	ОБРВ	0,05
22	Пил абразивний	0,14	3	0,05
23	Пил деревини	0,1	ОБРВ	0,05
24	Пил бурого вугілля	0,13	ОБРВ	0,8

Якщо ж орієнтуватись на нову ГДК, то кратність перевищення ГДЗ за провідним компонентом буде становити 4,27 раза, тобто рівень забруд-

нення - недопустимий, помірно небезпечний. Залежно від нормативу ГДК метилмеркаптану, розрахунковий рівень забрудненості атмосферного повітря можна класифікувати як дуже сильний при ГДК 9×10^{-6} мг/м³ з 250 - разовим перевищенням ГДК на межі СЗЗ і як помірний при ГДК 1×10^{-4} мг/м³, з 23 - разовим перевищенням ГДК на межі СЗЗ, що найбільше відповідає реальним ольфакторним реакціям населення, яке проживає в межах СЗЗ, на реальні запахи метилмеркаптану.

Відповідно до джерел літератури [12, 13, 15], метилмеркаптан як атмосферний забруднювач в районах розташування целюлозно-паперових комбінатів створює надзвичайно несприятливі умови проживання населення через свій неприємний запах, забруднюючи атмосферне повітря на десятки кілометрів від джерела викиду. Тому нами проведено анкетне опитування щодо впливу на здоров'я населення [13, 14] викидів Жидачівського ЦПК за спеціально розробленою анкетною, співставлення реакцій-відповідей населення на запах метилмеркаптану [2, 14] наведено у табл. 2.

Аналіз анкетного опитування 131 особи населення, що проживає в межах СЗЗ Жидачівського ЦПК, свідчить, що відмічають слабкий періодичний запах, без хворобливих явищ - 58 (44,27) осіб реєструють слабкий періодичний запах із хворобливими явищами (головний біль, запаморочення)- 46 (35,10%) осіб; відчувають сильний періодичний або постійний запах із хворобливими явищами (кашель, головний біль, запаморочення, нудота) - 14 (10,6%) осіб, і практично така ж сама кількість опитуваних не відчувала запаху - 13 (10%) осіб. Наведений відсоток реакцій-відповідей населення можна співвіднести до запаху [14] від 2 до 3 балів, спираючись на ГДК 1×10^{-4} мг/м³.

Проаналізовані статистичні показники стану здоров'я населення за останні 5 років [11] чітко підтвердили теоретичні прогнози про те, що при кратності перевищення ГДК в 10 разів реєструється зростання специфічної захворюваності, пов'язаної із забрудненням атмосфери. У м. Жидачеві порівняно з м. Трускавцем реєструється зростання захворюваності пневмоніями; хронічними бронхітами і бронхіальною астмою у два і більше разів вище, ніж у населеному пункті, де немає викидів сморідних речовин. Це підтверджується і більш ніж 100 % погіршенням показників смертності серед дорослих і дітей, спричиненої захворюванням органів дихання і їх структури.

Результати анкетного опитування населення, що проживає в межах СЗЗ Жидачівського целюлозно-паперового комбінату

Характер реакцій-відповідей і напрямок вітру за румбами	Абсолютна кількість	% до заг. кількості	Кількість осіб, що відмічають вплив на тварин, дерева, квіти тощо		
			абсолютна кількість	% до відповідної групи	% до заг. кількості опитуваних.
1. Відмічають слабкий, періодичний запах без хворобливих явищ Пд-10%, ПдС-14%, ПдЗ-16%,З-17%	58	44,27	11	гр.1 /18,96	8,3
2. Відмічають слабкий, періодичний запах із хворобливими явищами /головний біль, запаморочення/ З-17%, ПдЗ-16%	46	35,19	24	гр.2 /52,10	18,23
3. Відмічають сильний періодичний або постійний запах із хворобливими явищами /кашель, головний біль, запаморочення, нудота/ Пд-10%, ПдС-14%, Штиль-9%	14	10,60	12	гр.3/ 85,70	9,15
4. Не відчувають запаху /всі вищенаведені румби/	13	10,00	84	-	64,32
Разом	131	100%	131	-	100%

ВИСНОВКИ

1. Провівши співставлення отриманих результатів Σ ПЗ і ГДЗ, можна стверджувати, що залежно від нормативу ГДК метилмеркаптану, розрахунковий рівень забруднення атмосферного повітря можна класифікувати як дуже сильний при ГДК 9×10^{-6} з 250-разовим перевищенням ГДК і як помірний при ГДК 1×10^{-4} з 23-разовим перевищенням ГДК на межі СЗЗ.

2. Кратність перевищення ГДЗ за провідним компонентом метилмеркаптаном [4] становить 46,97 разів, тобто рівень забруднення є недопустимим, з дуже високим ступенем небезпеки, якщо спиратись на стару ГДК 9×10^{-6} мг/м³, а

якщо ж орієнтуватись на нову ГДК 1×10^{-4} мг/м³, то кратність перевищення буде становити 4,27 разів, тобто рівень забруднення - недопустимий, помірно небезпечний.

3. Проведена гігієнічна оцінка забруднення атмосферного повітря викидами Жидачівського целюлозно-паперового комбінату з подальшим аналізом стану здоров'я та реакцій-відповідей населення м. Жидачева на запах метилмеркаптану є підставою для перегляду існуючого санітарного стандарту метилмеркаптану в атмосферному повітрі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беляев Б.А., Шугаев В.А. Современные подходы к гигиеническому нормированию химических веществ в воздухе // Медицина труда и пром. экология. - 1994. - № 3. - С. 14-17.
2. Бонашевская Т.И. О барьерной функции слизистой оболочки носа при воздействии атмосферных загрязнений // Гигиена и санитария. - 1975. - № 9. - С.14-17.
3. ВМУ № 4681-88. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. - М., 1989. - 21с.

4. ДСП-201-97. Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними і біологічними речовинами). - Введ. 9.07.97. - К., 1997. - 57 с.

5. Інструкція щодо оформлення та змісту проекту нормативів гранично-допустимих викидів забруднюючих речовин у атмосферне повітря від стаціонарних джерел: Затв. Наказом М-ва охорони навколишнього природного середовища та ядерної безпеки України 18.07.96. № 76. - К., 1996. - 20 с.

6. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия

(ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест № 2630-82. - М., 1982. - 14 с.

7. МУК 4.1.619-96. Методические указания по газохроматографическому определению меркаптанов (метил-, этил-, пропил-, бутил-меркаптанов) в атмосферном воздухе. - Введ. 31.10.1996. - М., 1996. - 9 с.

8. Пинигин М.А., Сафиулин А.А. Разработка максимально разовой ПДК метилмеркаптана в атмосферном воздухе с учетом продуктов его превращения: Отчет НТР Центра экогигиены. - М., 1993. - 30с.

9. Пинигин М.А., Сафиулин А.А., Растеников Е.Г. Обоснование максимальной разовой ПДК метилмеркаптана в атмосферном воздухе: Отчет по договору № 7 /IV-89. - М., 1989. - 10с.

10. Про внесення змін до Закону України "Про охорону атмосферного повітря." – Введ. 21.06.2001. № 2556 - III. // Відомості Верховної Ради України. - К., 2002. – С.16.

11. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілак-

тичних установ Львівської області за ... – Львів, ... 1997. - С. 11-64; ... 1998. - С. 11-6; ... 1999. - С. 14-71; ... 2000. - С. 14-71; ... 2001. - С. 14-69.

12. Тимофеев В.П. Санитарно-гигиеническая и токсикологическая характеристика метилмеркаптана и диметилсульфида: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1968. - 20 с.

13. Устиненко А.Н., Эглите М.Э., Иванова И.А. Влияние атмосферных загрязнений на здоровье населения и иммунную реактивность: Обзор // Гигиена и санитария. - 1990. - № 8. - С. 11-15.

14. Этлин С.Н., Кротов Ю.А., Сачков А.В. Использование одорометрии для уточнения предельно-допустимых выбросов в атмосферу // Гигиена и санитария. - 1987. - № 3. - С. 67-68.

15. Lovelock J.E. Atmospheric turbidity and CCI 3 F concentrations in rural southern England and southern Ireland // Atmospheric Environment. - 1972. - Vol. 6, N 12. - P. 917-925.

16. Lovelock J.E. Air pollution and climatic change // Atmospheric Environment. - 1971. - Vol. 5, N6. - P. 403-411.



УДК: 616 – 053.4 (477. 63)

С.А. Щудро

ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ ПІДЛІТКІВ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед. н., проф. Е.А. Деркачов)*

Ключові слова: захворюваність, структура захворюваності, підлітки, Дніпропетровська область, особливості, динаміка
Key words: morbidity rate, structure of morbidity rate, adolescents, Dnipropetrovsk region, peculiarities, dynamics

Резюме. Целью исследования было изучение заболеваемости подростков Днепропетровской области в течение 6 лет (1999-2004гг.) по результатам официальной статистической отчетности и материалам углубленных медицинских обследований. Оценивали общую заболеваемость, первичную заболеваемость, структуру заболеваемости и распределение подростков по группам здоровья. Отмечен рост общей и первичной заболеваемости подростков. Наибольший рост общей заболеваемости составили болезни крови и кроветворных органов, беременность, новообразования, болезни мочеполовой системы, эндокринной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов пищеварения. У девушек общая заболеваемость выше. По результатам медицинских осмотров у подростков более высокая пораженность нервной системы, глаз, костно-мышечного аппарата и эндокринной системы. При распределении подростков по группам здоровья к группе Д₁ (здоровые) отнесено 32,5-43,0% обследованных.

Summary. The aim of the investigation was to study morbidity rate within 6 years (1999-2004) based on the data of official statistics and materials of the profound medical examinations in adolescents living in Dnipropetrovsk region. A general morbidity rate, primary morbidity rate, structure of the morbidity and distribution of adolescents into groups according to health state was assessed. The growth of a general and primary morbidity is noted. The highest growth of morbidity is noted among the diseases of blood, blood-

forming organs, pregnancy, neoplasms, diseases of urogenital system, endocrine system, diseases of blood circulation system, alimentary system organs. A general morbidity rate is higher among girls. According to data of physical examinations, a higher rate of disorders of nervous system, eyes, musculoskeletal apparatus and endocrine system is noted among boys. When distributing adolescents according to health state, 32.5-43% of the persons examined composed group D₁ (healthy).

Дослідження охорони здоров'я дітей та підлітків – одне з найголовніших державних завдань, оскільки здоров'я нації насамперед визначається здоров'ям дітей та підлітків. В Україні розроблені і втілюються в життя ряд державних програм з охорони здоров'я дітей [2, 5, 8].

Підлітковий вік – важливий стан життя людини, протягом якого відбувається ускладнення організації організму, дозрівання і удосконалення функціональних систем: значна перебудова центральної нервової і серцево-судинної систем, ендокринної системи, органів кровотворення, травлення, інтенсивне нарощення м'язової маси і сили. Все це зумовлює специфіку реакції організму підлітків до умов навколишнього середовища, умов навчання, трудової діяльності, виникнення і перебігу хвороб [9].

В останні роки виявляються негативні тенденції в стані здоров'я дітей та підлітків. Несприятливі фактори довкілля, умови навчання, виховання та соціально-економічні чинники визначають динаміку поширеності захворювань серед підлітків, тому цей контингент потребує більшої уваги з боку фахівців [1, 3, 6, 9].

Метою проведеного дослідження було вив-

чення захворюваності підлітків Дніпропетровської області в динаміці часу та з урахуванням статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Оцінку стану здоров'я проводили за результатами профілактичних медичних оглядів та за даними статистичної звітності (Ф. 12) за шість років (1999-2004 рр.). Медичні огляди підлітків одного із районів м. Дніпропетровська проведені фахівцями СМСЧ-6. Оглянуто 1925 осіб. Розраховували показники захворюваності: загальну захворюваність, первинну захворюваність та структуру загальної і первинної захворюваності. Ці показники вивчали в цілому у підлітків 15-17 років, а також у юнаків і дівчат окремо. Аналіз показників захворюваності проводили у розрізі класів хвороб згідно з МКХ-10 [4, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз показав, що у 2004р. загальна захворюваність (поширеність хвороб) серед підлітків (15-17 років) Дніпропетровської області становила 1735,9, а захворюваність із встановленим вперше в житті діагнозом – 1050,5 випадків на 1000 підлітків (рис. 1).

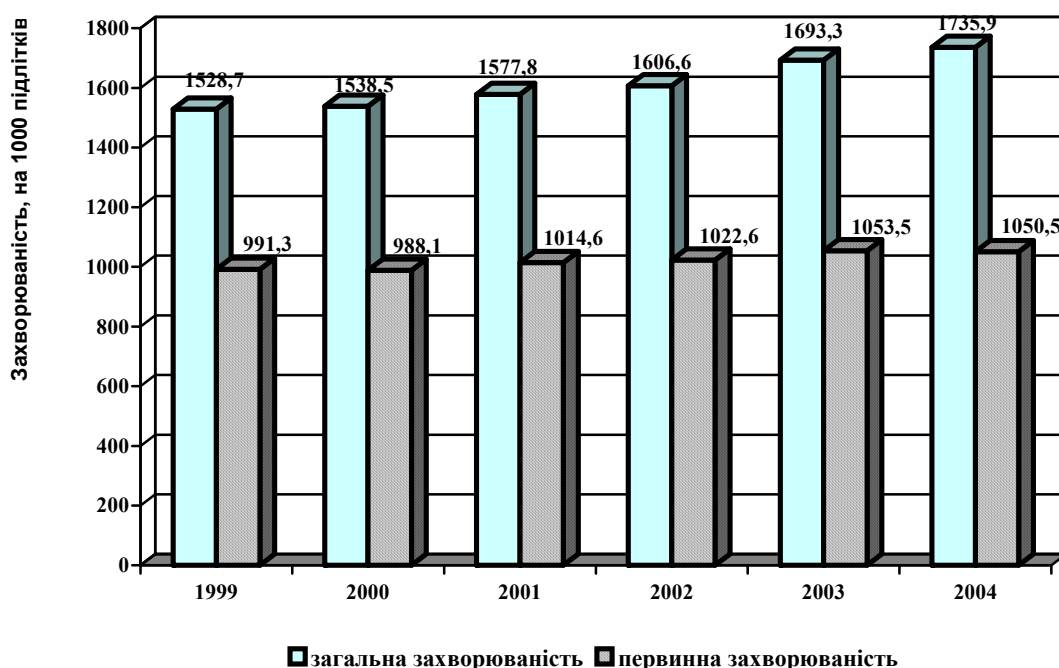


Рис.1. Динаміка рівнів загальної та первинної захворюваності за 1999-2004рр.

Загальна захворюваність підлітків за 6 років зросла в цілому на 13,6%. Особливо велике зростання захворюваності спостерігалось у дівчат – на 19,7%. Найбільший ріст загальної захворюваності був за класами: хвороби крові, кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму (Д 50 - Д 89) – на 154,1%; вагітність, пологи та післяпологовий період (О 00 – О 99) – на 60,9%; новоутворення (С 00 – Д 48) – на 60,5%; хвороби сечостатевої системи (N 00 – N 99) – на 41,0%; хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин (Е 00 – Е 90) – на 31,9%; хвороби системи кровообігу (I 00 – I 99) на – 26,1%; хвороби органів травлення (K 00 – K 93) – на 21,3%.

У структурі загальної захворюваності підлітків у 2004 році в цілому найбільшу частку становлять хвороби органів дихання (36,0%), органів травлення (8,4%), кістково-м'язового апарату (8,2%), хвороби ока (7,9%), сечостатевої системи (7,6%), ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин (5,0%) шкіри та підшкірної клітковини (4,9%), нервової системи (4,7%) (табл. 1).

Таблиця 1

Структура загальної захворюваності підлітків за статистичними даними у 2004р.

Найменування класів	Усього, %	Рангове місце
Хвороби органів дихання	36,0	1
Хвороби органів травлення	8,4	2
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	8,2	3
Хвороби ока та його придаткового апарату	7,9	4
Хвороби сечостатевої системи	7,6	5
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин	5,0	6
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	4,9	7
Хвороби нервової системи	4,7	8
Інші хвороби	17,3	

У залежності від статі поширеність хвороб у підлітків дещо різна (табл. 2). Так, у юнаків найбільша загальна захворюваність спостерігається

по класах: хвороби органів дихання; хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини; хвороби органів травлення; хвороби ока та його придаткового апарату і т.д. У дівчат - по класах: хвороби органів дихання; хвороби сечостатевої системи; хвороби ока та його придаткового апарату; хвороби органів травлення та ін.

Як у юнаків, так і у дівчат у структурі загальної захворюваності перше місце посідають захворювання органів дихання. За 6 років загальна захворюваність органів дихання зросла на 13,9% і становила у 2004р. 625,7‰.

Серед хвороб органів дихання превалюють хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів (53,4‰), гострий фарингіт та гострий тонзиліт (25,9‰), бронхіальна астма (14,4‰), гострий ларингіт та трахеїт (11,7‰), алергічний риніт (11,4‰), хронічний бронхіт (4,4‰). У шкільній популяції чисельність дітей із хронічними захворюваннями органів дихання щорічно зростає. Так, за 6 років загальна захворюваність на бронхіальну астму зросла на 50,5%, а хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів зросли на 23,3%. Цьому сприяє значне сумарне забруднення повітряного середовища у Дніпропетровському регіоні та зниження імунітету у дітей.

За даними офіційних статистичних звітів діяльності установ охорони здоров'я (2004р.), друге місце по поширеності захворювань у юнаків займають хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (168,9‰), а у дівчат – хвороби сечостатевої системи (228,7‰). За даними звернень за медичною допомогою, серед хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини превалюють ревматоїдний артрит та інші запальні поліартропатії, ураження міжхребетних дисків, деформівний артроз. У цілому у підлітків приріст цієї патології за 6 років становив 17,0%. За даними медичних оглядів, найчастіше у підлітків виявляються захворювання хребта (порушення постави) – 67,5%, що пов'язано зі швидким ростом скелета у підлітковому віці, великим статичним навантаженням на хребет під час навчання у зв'язку з інтенсифікацією навчального процесу, неправильною робочою позою та низьким рівнем споживання кальцію в харчових раціонах. У дівчат – підлітків поширеність цієї патології значно менша. Проте у дівчат відмічається зростання поширеності хвороб сечостатевої системи – на 52,5% за 6 років (розлади менструації, інфекції нирок). Все це у подальшому відбивається на їх репродуктивному здоров'ї.

Найбільш поширені захворювання у юнаків та дівчат (2004р.)

Показники	Юнаки		Дівчата	
	найменування класів	рангове місце	найменування класів	рангове місце
Загальна захворюваність (поширеність захворювань)	Хвороби органів дихання	1	Хвороби органів дихання	1
	Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	2	Хвороби сечостатевої системи	2
	Хвороби органів травлення	3	Хвороби ока та його придаткового апарату	3
	Хвороби ока та його придаткового апарату	4	Хвороби органів травлення	4
	Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	5	Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	5
	Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	6	Хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин	6
Первинна захворюваність	Хвороби органів дихання	1	Хвороби органів дихання	1
	Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	2	Хвороби сечостатевої системи	2
	Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	3	Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	3
	Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	4	Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	4
	Хвороби ока та його придаткового апарату	5	Хвороби ока та його придаткового апарату	5
	Хвороби вуха та соскоподібного відростку	6	Деякі інфекційні та паразитичні хвороби	6

Патологічна ураженість органів травлення у підлітків становила у 2004р. в цілому 146,6%, у т.ч. гастрит та дуоденіт – 62,2%, холецистит, холангіт – 14,1%, виразка шлунка та 12-палої кишки – 6,3%. Захворювання органів травлення більш були поширені серед дівчат – 153,0%, у юнаків - 140,6%.

За даними медичних оглядів, загальна захворюваність органів травлення у 2,5 раза вища. Як показали наші попередні дослідження, виникненню хвороб органів травлення у підлітків сприяють нервово-психічні перевантаження, якість харчування та недоліки в його організації, а саме - режим харчування та якість продуктів. Так, 1-2 рази на добу харчується 8,9% обстежених. Частина підлітків не снідає дома або не має другого сніданку в школі. 21,7% підлітків взагалі в школі не їдять або їдять не кожного дня – 44,4%. Це призводить до 7-8 годинної перерви в прийманні їжі і недопустимо з точки зору здорового харчування та є фактором ризику виникнення хвороб органів травлення. У шкільних їдальнях підлітки користуються вільним вибором страв. Найчастіше вони купують булочки, пірожки, піцу, чай, каву або газовані напої, які не

відповідають гігієнічним вимогам до шкільного сніданку.

З фактором харчування пов'язаний і ріст залізодефіцитних анемії у підлітків, особливо з недостатнім споживанням м'яса і м'ясних продуктів та свіжих овочів і фруктів. Так, за 6 років загальна захворюваність на залізодефіцитні анемії зросла в цілому у 2,6 раза і становила у 2004 році 9,9%, а у дівчат – 15,1% (рис. 2).

З погіршенням матеріального стану сімей, недостатнім та неякісним харчуванням, низьким надходженням йоду в організм та забрудненням навколишнього середовища пов'язаний і ріст ендокринної патології серед підлітків. Так, за 6 років цей показник у підлітків Дніпропетровської області зріс у цілому на 31,9%, у т.ч. дифузний зоб I ст. – на 37,0%, дифузний зоб II-III ст. – на 41,4%, набутий гіпотиреоз - майже вдвічі, цукровий діабет – на 11,0%, ожиріння - на 27,4%.

Ряд авторів відмічають, що протягом навчання в школі найбільш інтенсивно зростають із віком учнів захворювання органів зору та гінекологічні захворювання, особливо у дівчат [1, 8]. Згідно з нашими дослідженнями у 2004р., поширеність хвороб ока та його придаткового апарату

у юнаків становить 120,3%, у дівчат – 155,4%. Із хвороб ока 45% припадає на міопію, на розвиток якої впливає навчальне навантаження, комп'ютеризація та умови виконання зорової роботи (бли-

зька відстань, недостатнє природне та штучне освітлення у 70% вимірювань, дрібний шрифт підручників), а також недостатнє надходження з їжею вітаміну А та β-каротину.

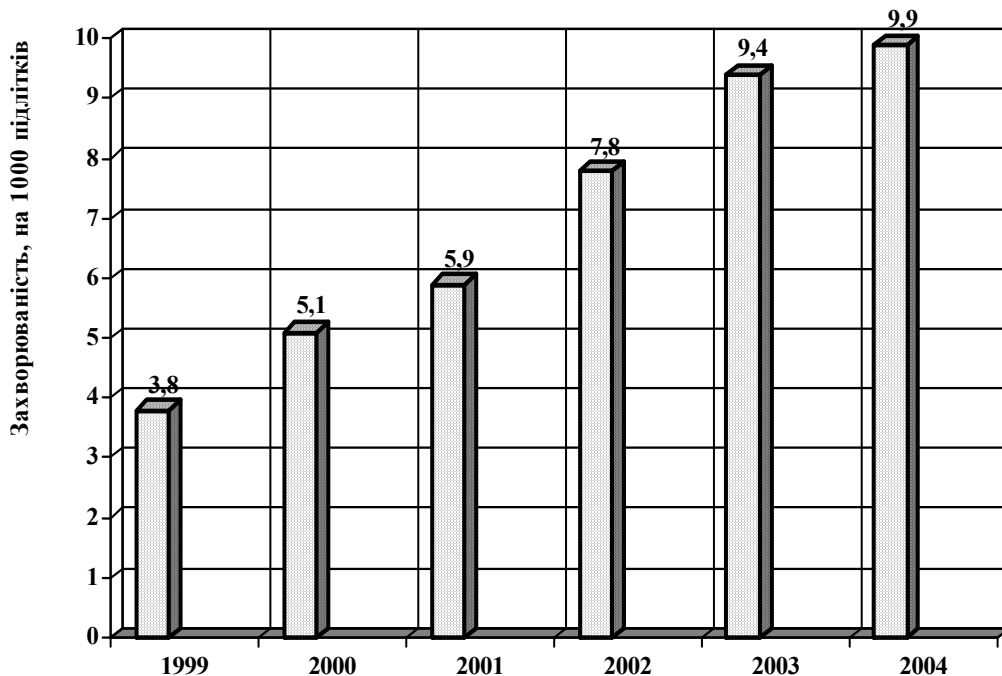


Рис. 2. Загальна захворюваність підлітків на залізодефіцитні анемії

Турбує великий відсоток підлітків із хронічними захворюваннями. Так, у результаті медичних оглядів підлітків одного із районів м. Дніпропетровська до III групи здоров'я віднесено 57,9 – 52,4% (табл.3). Ймовірно, це можна пояснити впливом факторів довкілля і підвищенням якості медичних оглядів [5].

Таблиця 3

Розділ підлітків по групах здоров'я (%)

Рік	Група здоров'я			
	Д ₁	Д ₂	Д ₃	Усього
1999	32,5	9,6	57,9	100
2004	43,0	4,6	52,4	100

Серед школярів - підлітків здорові (I група здоров'я) становили лише 32,5% у 2004р. У структурі загальної захворюваності у підлітків хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, за даними медоглядів, займали перше

місце – 27,0%, у т.ч. порушення постави – 18,5%; на другому місці – хвороби ока та його придаткового апарату – 17,1%, у т.ч. міопія – 9,6%; на третьому місці – хвороби нервової системи (12,0%); на четвертому - хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин – 11,6%; хвороби органів дихання та органів травлення на п'ятому місці у структурі загальної захворюваності – по 10,3% кожні. Інші хвороби склали 11,7% (табл. 4).

Загальна захворюваність підлітків, за даними медичних оглядів, по окремих класах хвороб значно вища, ніж за статистичними даними у підлітків цього ж району. Так, більше виявляються при медоглядах хвороби нервової системи (у 3,6 раза), хвороби ока та його придаткового апарату (у 2,0 раза), ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин (у 1,2 раза).

Таким чином, отримані дані вказують на ріст загальної і первинної захворюваності підлітків Дніпропетровської області в динаміці часу і мають бути основою для розробки профілактичних, медичних та соціальних заходів по оздоровленню підростаючого покоління.

**Порівняння структури загальної захворюваності підлітків одного із районів
м. Дніпропетровська (2004р.)**

За статистичними даними			За результатами медоглядів		
найменування класів	усього, %	рангове місце	найменування класів	усього, %	рангове місце
Хвороби органів дихання	30,0	1	Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	27,0	1
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	13,3	2	Хвороби ока та його придаткового апарату	17,1	2
Хвороби органів травлення	11,9	3	Хвороби нервової системи	12,0	3
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	9,5	4	Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	11,6	4
Хвороби ока та його придаткового апарату	7,9	5	Хвороби органів дихання	10,3	5
Хвороби сечостатевої системи	6,6	6	Хвороби органів травлення	10,3	5
Хвороби нервової системи	3,3	7	Хвороби сечостатевої системи	5,5	6
Інші хвороби	17,5		Інші хвороби	6,2	

ВИСНОВКИ

1. У динаміці часу (1999 – 2004 рр.) відмічається щорічно ріст загальної і первинної захворюваності підлітків Дніпропетровської області. За 6 років загальна захворюваність зросла в цілому на 13,6%, первинна захворюваність – на 6,0%.

2. За даними статистичних звітів, найбільший ріст загальної захворюваності становили хвороби крові та кровотворних органів – у 2,5 раза, вагітність – в 1,6 раза, новоутворення – в 1,6 раза, хвороби сечостатевої системи – в 1,4 раза, хвороби ендокринної системи – в 1,3 раза, хвороби системи кровообігу – в 1,3 раза, хвороби органів травлення – в 1,2 раза.

3. У залежності від статі поширеність хвороб у підлітків різна. У 2004р. загальна захворюваність у дівчат становила 1874,7%, у юнаків – 1603,6%. Серед дівчат – підлітків більш поширені хвороби сечостатевої системи, хвороби ока і

хвороби ендокринної системи та розлади харчування.

4. У структурі загальної захворюваності підлітків у 2004р. в цілому на першому місці були хвороби органів дихання, на другому – хвороби органів травлення, на третьому – хвороби кістково-м'язового апарату, на четвертому – хвороби ока і хвороби сечостатевої системи, на п'ятому – хвороби ендокринної системи.

5. За результатами медичних оглядів загальна захворюваність підлітків по окремих класах хвороб вища, ніж за даними статистичних звітів. Це стосується хвороб нервової системи, хвороб ока, кістково-м'язової системи та ендокринної системи.

6. Розподіл підлітків по групах здоров'я показав, що до групи Д₁ (здорові) належать 32,5-43,0% обстежених. Понад 50% підлітків належать до групи Д₃.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Валеева Э.Р. Сравнительный анализ заболеваемости учащихся гимназии и общеобразовательной школы // Гигиена и санитария. - 2003. - № 5. - С.47-48.

2. Грузева Т.С. Обґрунтування та розробка системи досягнення рівності в охороні здоров'я населення в сучасних умовах стратифікації суспільства: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – К., 2004. – 39с.

3. Калиниченко І.О., Микитенко О.К., Хаміцевич І.Д. Стан здоров'я підлітків різних регіонів Сумської області // Довкілля та здоров'я. –2003. - № 1.- С.66-68.

4. Квашкіна Л.В. Нові підходи до оцінки стану здоров'я і діагностики ранніх його порушень у дітей шкільного віку: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - К., 2000.–37с.

5. Моїсеєнко Р.О. Організація медичної допомоги дітям і підліткам в Україні. Проблеми реформування // Актуальні проблеми організації медичного забезпечення дітей і підлітків: Матеріали наук. – практ. конф. – Х., 2002. – С. 13-17.

6. Нагорна А.М., Грузєва Т.С., Кульчицька Т.К. Сучасний стан здоров'я підлітків і молоді України та заходи щодо його збереження і покращення // Лікарська справа. – 1998. - № 7. – С. 177-181.

7. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680с.

8. Стан і перспективи розвитку пріоритетного наукового напрямку “Охорона здоров'я дітей шкільного віку та підлітків” / Р.В. Богатирьова, Є.М. Горбань, Н.Г. Гойда, О.А. Бесєдіна // Лікарська справа. – 2000. - № 1. – С. 3-7.

9. Стан здоров'я дітей в умовах загальноосвітнього закладу / Г.М. Даниленко, Г.О. Бориско, Л.І. Пономарьова та ін. // ПАГ.- 2003.- № 5. – С. 43-48.

10. Сухарев А.Г., Купче Т.К. Состояние здоровья детей и подростков и факторы риска в геоэндемической зоне // Гигиена и санитария. – 1999. - № 4. – С. 33-35.



УДК 614.253.83:616-006-089:615.859

О.Л. Зюков

ЗАДОВОЛЕНІСТЬ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ЯКІСТЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В ХІРУРГІЧНИХ СТАЦІОНАРАХ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. н., проф. В.М.Лехан)

Ключові слова: задоволеність хворих, якість медичної допомоги, хірургічний стаціонар
Key words: satisfaction of patients, quality of medical aid, surgical hospital

Резюме: *Изучено мнение 481 онкологического больного об удовлетворенности качеством медицинской помощи во время радикального лечения в хирургических стационарах с использованием методики двухмерного анализа "важность-выполнение". Установлено, что все компоненты медицинского обслуживания – от работы медицинского персонала, организации лечебно-диагностического процесса, санитарно-бытовых условий в стационаре до предоставления детальной информации о запланированных мероприятиях, их последствиях, правилах поведения – являются важными для пациентов (средний балл важности – от 4,57 до 4,83). К категории высоких ожиданий и низкого уровня удовлетворенности отнесены: информирование больных об операции, её последствиях и ожидаемой эффективности; рекомендации после выписки, организация диагностического процесса, санитарно-бытовые условия в стационаре.*

Summary: *The opinion of 481 oncological patients as to satisfaction with quality of medical aid when undergoing radical treatment in surgical hospitals using procedure of two-component analysis "importance-performance" was studied. It was determined that all components of medical service, beginning with the work of medical personnel, organization of treatment diagnostic process, sanitary living conditions in a hospital and ending with obtaining of comprehensive information on the measures planned, their consequences, rules of behaviour are important for the patients (average score of importance being from 4,57 to 4,83). Patients' informing on surgery planned, its consequences and efficacy expected, recommendations after discharge from the hospital, organization of a diagnostic process, sanitary living conditions in the hospital are referred to the category of high expectations and that of a low level of satisfaction.*

Діяльність системи медичної допомоги орієнтована на задоволення потреб пацієнтів. Відповідно, думка споживачів медичних послуг має бути обов'язковим компонентом інтегрального критерію якості діяльності медичної служби або лікувального закладу [1, 4, 7, 8]. Вивчення думки пацієнтів про різні аспекти медичного обслуговування являє собою механізм зворотного зв'язку, причому багатьма дослідженнями показано, що суб'єктивні оцінки не тільки достатньо сильно корелюють з об'єктивною характеристикою, але й дозволяють виявити нюанси, які іншими методами (наприклад, медико-статистичними показниками) виявити утруднено або неможливо [2, 6, 9].

Метою цієї роботи є вивчення задоволеності онкологічних хворих медичною допомогою, як критерію її якості, під час лікування в хірургічному стаціонарі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

За спеціально розробленою анкетой нами було опитаний 481 онкологічний хворий, який лікувався у хірургічних стаціонарах спеціалізованих та багатопрофільних лікувально-профілактичних закладів Дніпропетровської і Херсонської областей. Анкета включала питання, що стосуються складових (компонентів) стаціонарного лікування та мають вплив на задоволеність пацієнтів якістю медичної допомоги:

1. Діяльність медичного персоналу;
2. Надання інформації про захворювання;
3. Надання інформації про операцію, її очікувану ефективність, наслідки, ускладнення;
4. Надання інформації про процедури, маніпуляції, обстеження, що виконувались у стаціонарі; медикаменти, правила прийому та поведіння;
5. Надання інформації-рекомендацій після виписки зі стаціонару;

6. Санітарно-побутові умови перебування;
7. Організація лікувального процесу;
8. Організація діагностичного процесу.

Збір даних та оцінка результатів проводились за методикою двомірного аналізу “важливість-виконання” [3, 5, 10], який враховує той факт, що задоволеність наданою допомогою – це багатомірне (багатокомпонентне) явище. Одні компоненти важливі для людей і впливають на їхню задоволеність, а інші – ні. Тому для оцінки пропонується виміряти не тільки ступінь задоволеності споживачів, але й важливість кожного компонента. Результати наносяться на спеціальну двомірну карту, яка складається з 4 частин (квадрантів): “успішні результати”, “зосередитися на цьому”, “можлива переоцінка”, “низький пріоритет”. Назви частин показують, що треба робити з цим компонентом, який за результатами дослідження потрапив у той чи інший сегмент:

- “Успішні результати” будуть отримані, коли при високій оцінці важливості критерію досягнутий високий рівень задоволеності показником;

- “Зосередитися на цьому” – результат високих очікувань і низького рівня задоволеності;

- “Можлива переоцінка” – при невисокому рівні очікувань досягнутий високий рівень задоволеності, що може бути пов’язано з малою значущістю того чи іншого критерію оцінки для респондента;

- “Низький пріоритет” – рівень задоволеності пацієнтів не досягнутий навіть при низькому рівні очікувань.

Ступінь важливості компонента оцінювався по 5 градаціях, які при аналізі переводилися в бали: 5 балів – “дуже важливо”; 4 – “важливо”; 3 – “без різниці”; 2 – “маловажливо”; 1 – “не важливо”; ступінь задоволеності вимірювався за 4-бальною шкалою: 4 – “повністю задоволений”; 3 – “скоріше задоволений, ніж незадоволений”; 2 – “скоріше незадоволений, ніж задоволений”; 1 – “повністю незадоволений”.

Серед опитаних було 204 (42,4 %) чоловіки і 277 (57,6 %) жінок; 25 (5,2 %) осіб у віці до 30 років, 328 (68,2 %) – від 30 до 60 років і 128 (26,6 %) пацієнтів старше 60 років. Розподіл респондентів за освітою – 164 (34,1 %) особи з вищою, в тому числі незакінченою, освітою; 295 (61,3 %) – з середньою (в тому числі середньо-спеціальною) освітою. За соціальним положенням опитані розподілились наступним чином: 239 (49,7 %) – працюючі, 166 (34,5 %) – пенсіонери, 26 (5,4 %) – інваліди, 46 (9,6 %) – непрацюючі, 4 учні. Третина респондентів (153 особи – 31,8 %) проживали у обласному центрі, 150

(31,2 %) – в інших містах, 74 (15,4 %) – у селищах міського типу, решта (104 – 21,6 %) – у селах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати анкетування показали, що питання про необхідність хірургічного лікування майже 2/3 хворих (65,6 %) обговорювали з родичами, близько 40 % – з лікарем або спеціалістом; 9,4 % – з друзями і менше 4 % пацієнтів не радились ні з ким. Більше 60 % опитаних не відклали госпіталізацію, 23,8 % – були госпіталізовані через 10-20 днів, ще 15,2 % – пізніше 3 тижнів від моменту отримання направлення на стаціонарне лікування. Серед факторів, що вплинули на вибір конкретного лікувального закладу, половина опитаних (53,1 %) назвали “хороші відгуки про стаціонар” і поради лікаря, якому довіряють (35,5 %). Ще 23,9 % хворих відповіли, що в іншому стаціонарі їм було відмовлено в госпіталізації (10,1 %) за різних причин, в тому числі за відсутністю спеціаліста або відділення; в 2,5 % випадків була черга на госпіталізацію; в 10,4 % – через фінансові труднощі, в тому числі пов’язані з оплатою медикаментів.

Інтегральним показником якості стаціонарної допомоги, з точки зору респондентів, є показник задоволеності лікуванням і доглядом в цілому, який залежить перш за все від покращення стану здоров’я хворих. Після проведеного лікування більшість пацієнтів (72,2 %) відмітили позитивні зрушення, ще 11,7 % госпіталізованих – незначне поліпшення, решта хворих або не відчувала будь-яких змін (6,8 %), або не змогла визначитися з оцінкою (9,3 %). На момент виписки зі стаціонару близько 27 % опитаних оцінили стан свого здоров’я як хороший, 47,3 % – як задовільний, що на думку майже третини пацієнтів (29,6 %) дозволило б їм раніше на кілька днів виписатися зі стаціонару.

У цілому повністю задоволеними наданою допомогою виявилися більше 2/3 опитаних (68,5 %), ще 27,6 % – також скоріше задоволені, ніж незадоволені. Негативну оцінку дали тільки 7 (1,6 %) респондентів. Середній бал задоволеності за 4-бальною шкалою становив 3,68.

Детальний аналіз складових (компонентів) стаціонарного лікування, які впливають на задоволеність пацієнтів якістю медичної допомоги, показав, що абсолютна більшість опитаних (80,9 %) підкреслюють дуже важливе значення діяльності медичного персоналу – середній бал важливості цієї складової – 4,81 (табл. 1). Майже аналогічний розподіл відповідей щодо задоволення нею: “повністю задоволені” – 76,5 % респондентів, “скоріше задоволені” – 19,9 %, “незадоволені” – 5 (1,1 %) опитаних; 2,6 % – не визначились з відповіддю (табл. 2).

Результати анкетного опитування онкологічних хворих щодо важливості окремих складових стаціонарного лікування

№ п/п	Складові (компоненти)	Кількість відповідей (в %)						Середній бал (за 5-бальною шкалою)
		абс. кількість (n)	дуже важливо	важливо	байдуже	маловажливо	неважливо	
1	Діяльність медичного персоналу	445	80,9	18,9	0,2	0	0	4,81
2	Надання інформації про захворювання	457	77,2	22,8	0	0	0	4,77
3	Надання інформації про операцію, її очікувану ефективність, наслідки, ускладнення	443	83,1	16,9	0	0	0	4,83
4	Надання інформації про процедури, маніпуляції, обстеження, що виконувались у стаціонарі; медикаменти, правила прийому та поведження	444	74,6	25,2	0,2	0	0	4,74
5	Надання інформації-рекомендацій після виписки зі стаціонару	423	80,9	19,1	0	0	0	4,81
6	Санітарно-побутові умови	437	61,6	35,9	0,7	1,6	0,2	4,57
7	Організація лікувального процесу	426	68,8	31,0	0	0,2	0	4,68
8	Організація діагностичного процесу	416	70,9	26,2	0	2,9	0	4,65

Серед причин незадоволення діяльністю медичного персоналу 54,9 % тих, хто відповів на це запитання, назвали слабку оснащеність стаціонару медичним обладнанням та інструментарієм, що в свою чергу впливає на результати діяльності; кожен п'ятий (19,5 %) респондент – недостатню увагу до пацієнтів; по 8,5 % опитаних пов'язали це з недостатньою організацією роботи персоналу та з переважанням у медичних працівників меркантильних інтересів. Тобто результати показали, що майже половина випадків незадоволення роботою медичного персоналу напряму пов'язана не з їх кваліфікацією або відношенням до пацієнтів, а з тими умовами (старі приміщення, обладнання тощо), в яких вони працюють.

Однією з вагомих складових хірургічного лікування онкологічних хворих є інформування пацієнтів про стан здоров'я, наслідки та ускладнення основного захворювання, доцільність оперативного втручання, діагностичних досліджень, лікувальних процедур і маніпуляцій, правила поведінки пацієнта при їх виконанні та під час прийому лікарських препаратів, виконання рекомендацій після виписки зі стаціонару тощо.

Про важливість цих компонентів для самих пацієнтів свідчать результати проведеного анкетування – від 74 до 83 % опитаних віднесли ці

відомості до групи “дуже важливих”, решта (17-25 %) – до групи “важливих” (див. табл. 1), причому за рейтингом важливості найціннішою для онкологічних хворих є інформація про операцію та її наслідки (середній бал – 4,83). Жоден респондент не сказав, що ця інформація для нього неважлива або маловажлива.

Що ж до рівня задоволеності пацієнтів наданням інформації про їхнє захворювання, його наслідки та ускладнення, то тільки 2/3 респондентів (66,1 %) повністю цим задоволені; ще 28,3 % – задоволені, але частково (середній рівень становить 3,53 бала). Понад 92 % респондентів задоволені (в тому числі 64,6 % задоволені повністю) якістю наданої інформації щодо майбутньої операції, її очікуваної ефективності, ускладнень, поведження хворого в післяопераційному періоді (середній бал – 3,47). Майже аналогічний розподіл оцінок онкологічних хворих про отриману інформацію про процедури і маніпуляції (середній бал – 3,54) та рекомендації після виписки (3,46). Серед тих, хто частково задоволений або незадоволений отриманою інформацією, 28,6 % (із 49 респондентів) хотіли б мати більш детальні рекомендації після операції та виписки зі стаціонару; 10,2 % – про стан здоров'я після операції; 12,2 % – про результати аналізів та операції.

Слід відмітити, що аналіз рівня задоволеності якістю медичної допомоги в стаціонарах відрізняється від такого в амбулаторно-поліклінічних закладах перш за все тим, що якщо в поліклінічній мережі мова йде головним чином про доступність, обсяг і кваліфікацію медичної допомоги, то в стаціонарах поряд з цими питаннями в суб'єктивних оцінках пацієнтів велику роль відіграють питання побутових умов, в яких перебуває хворий при госпіталізації. Навіть при високій якості медичної допомоги, високій кваліфікації медичного персоналу тісні, незручні палати, рвана, запряна білизна, несмачна їжа можуть негативно вплинути на уяву хворого про якість медичної допомоги і закономірно викликати його незадоволеність рівнем лікування і догляду в даній лікарні. Це підтвердили результати проведеного опитування, які показали високу значущість для пацієнтів хороших санітарно-

побутових умов перебування в стаціонарі – 97,5 % респондентів підкреслили, що це важливо (див. табл. 1). Водночас рейтинг задоволеності пацієнтів умовами побуту в лікувальних закладах посідає останнє місце серед інших компонентів стаціонарного лікування (середній бал - 3,25). Серед 246 респондентів, які виказали свої зауваження щодо організації побуту та створення санітарно-гігієнічних умов, більше половини пацієнтів (53,7 %) незадоволені оснащенням стаціонарів обладнанням та спеціальними пристосуваннями для хірургічних хворих; 23,6 % указали на незручності, пов'язані з перебуванням у палатах поруч із вкрай тяжкими хворими; 33,7 % відмітили неякісне, перш за все одноманітне харчування; майже чверть респондентів підкреслили відсутність теплої води, душа, кімнат для гігієни, вентиляторів, наявність старої білизни тощо.

Таблиця 2

Результати анкетного опитування онкологічних хворих щодо задоволеності окремими компонентами стаціонарної допомоги

№ п/п	Складові (компоненти) стаціонарної допомоги	Кількість відповідей (в %)						Середній бал (за 4-бальною шкалою)
		абс. кількість (n)	повністю задоволені	скоріше задоволені	скоріше незадоволені	повністю незадоволені	утруднювались відповісти	
1	Діяльність медичного персоналу	468	76,5	19,9	0,6	0,4	2,6	3,67
2	Надання інформації про захворювання	448	66,1	28,3	1,6	0,9	3,1	3,53
3	Надання інформації про операцію, її очікувану ефективність, наслідки, ускладнення	438	64,6	27,4	2,7	0,5	4,8	3,47
4	Надання інформації про процедури, маніпуляції, обстеження, що виконувались у стаціонарі; медикаменти, правила прийому та поведіння	447	65,3	28,0	4,3	0,4	2,0	3,54
5	Надання інформації-рекомендацій після виписки зі стаціонару	407	71,5	18,7	2,2	0	7,6	3,46
6	Санітарно-побутові умови	443	48,5	36,3	9,5	2,5	3,2	3,25
7	Організація лікувального процесу	443	70,4	26,2	1,6	0,4	1,4	3,64
8	Організація діагностичного процесу	427	60,7	30,4	3,3	0	5,6	3,41

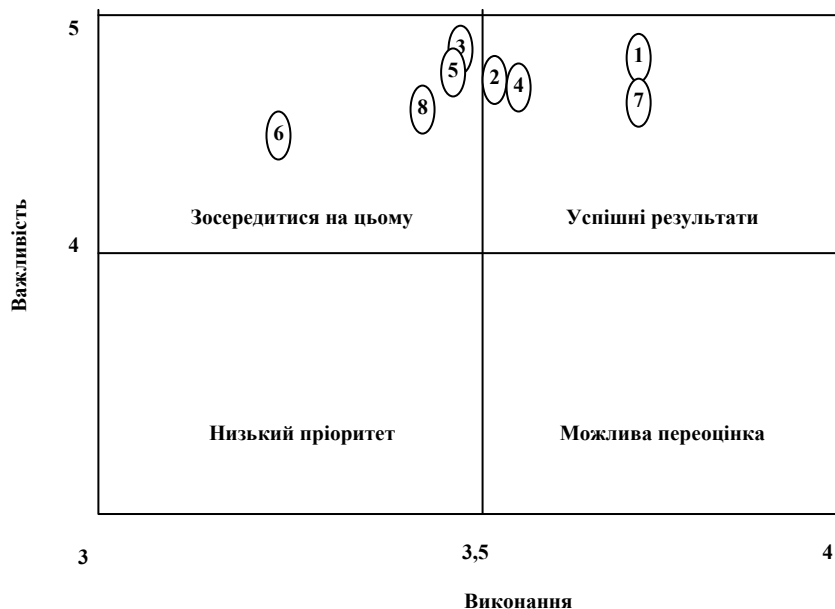
Організацію лікувального і діагностичного процесу в стаціонарі (очікування, місце проведення, догляд у післяопераційному періоді, дискомфорт під час проведення діагностичних досліджень тощо) абсолютна більшість опитаних онкологічних хворих також віднесли до групи важливих (31,0 % і 26,2 % відповідно) і дуже важливих (68,8 % і 70,9 %) складових хірургічного стаціонарного лікування (див. табл. 1).

Повністю задоволені реалізацією цих компонентів були 70,4 % і 60,7 % респондентів відповідно. Серед основних причин незадоволеності організацією лікування 137 респондентів назвали: непередбачувані витрати на медикаменти (51,1 %), відчуття дискомфорту під час процедур і маніпуляцій (19,7 %), черги у маніпуляційних та перев'язочних кабінетах (13,9 %), незручності, пов'язані з поїздками в інші лікувальні заклади

для виконання окремих процедур (12,4 %). Майже ті ж самі причини вплинули на задоволеність 112 опитаних організацією діагностичних обстежень: 44,6 % респондентів відмітили непередбачувані витрати на проведення діагностичного дослідження; 29,5 % – указали на те, що частина досліджень виконувалась в інших лікувальних

закладах; 23,2 % хворих відчували дискомфорт; 8,9 % скаржились на несвоєчасність виконання діагностичних досліджень.

Отримані результати по критеріях важливості і задоволеності окремими компонентами стаціонарної допомоги були нанесені на двовірну карту (рис.).



Середні рівні оцінки важливості і задоволеності окремими компонентами стаціонарного хірургічного лікування онкологічних хворих:

позначки "1-8" компонент стаціонарного лікування відповідають пунктам у таблицях 1 і 2

Як видно з рис. 1, із 8 критеріїв (компонент) оцінки якості медичної допомоги 4 опинилися в сегменті "Успішні результати", в тому числі: діяльність медичного персоналу; інформування пацієнтів про їхнє захворювання; про процедури, маніпуляції, правила прийому медикаментів та поведження при виконанні процедур і досліджень; організація лікувального процесу.

Всі інші компоненти медичного обслуговування онкологічних хворих сконцентрувалися в сегменті "Зосередитися на цьому", тобто високому рівню очікувань пацієнтів відповідав низький рівень задоволеності їх виконанням. Жодна компонента хірургічного стаціонарного лікування не потрапила у квадранти, що відповідають низькому рівню їхньої значущості для пацієнтів ("Низький пріоритет" і "Можлива переоцінка").

У цілому, в 71,3 % випадків очікування пацієнтів співпали з отриманими результатами; більше чверті хворих (26,8 %) вважають, що отримали кращу допомогу, ніж очікували, і лише 8 (1,9 %) пацієнтів були розчаровані якістю медичної допомоги.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати вивчення задоволеності онкологічних хворих медичною допомогою під час радикального хірургічного лікування як критерію її якості показали:

1. Всі складові цієї допомоги – від роботи медичного персоналу, організації лікувально-діагностичного процесу, санітарно-побутових умов перебування у стаціонарі до надання детальної інформації про заплановані заходи, їхні наслідки, правила поведження з точки зору пацієнтів є важливими компонентами стаціонарного лікування.

2. До категорії "успішних результатів" щодо задоволеності онкологічних хворих під час радикального хірургічного лікування в стаціонарі за результатами дослідження віднесено: діяльність медичного персоналу, надання інформації про захворювання, про виконані процедури, маніпуляції, обстеження, медикаменти, правила прийому та поведження, організація лікувального процесу.

3. До категорії високих очікувань і низького рівня задоволеності наданням медичної допомоги пацієнтам під час радикального протипухлинного хірургічного лікування за результатами дослідження віднесено: інформування про операцію, її очікувану ефективність, наслідки та ускладнення; надання рекомендацій після виписки, організація діагностичного процесу, санітарно-побутові умови перебування у стаціонарі.

4. Використана методика двомірного шкалювання дозволила оцінити ("очами пацієнтів") найбільш значущі для хворих аспекти надання стаціонарної допомоги, що впливають на позитивну або негативну оцінку діяльності даного лікувального закладу, виявити потенційні можливості її покращення.

Отримані результати дослідження необхідно враховувати при організації і проведенні хірургічного лікування онкологічних хворих. Пацієнт має бути інформованим і брати участь у прийнятті рішень з діагностики, лікування і профілактики власних захворювань.

Перспективним напрямком подальших досліджень є, на наш погляд, проведення соціологічного опитування серед медичного персоналу лікувальних закладів такого типу з метою вивчення їхніх думок щодо задоволеності своєю діяльністю, мотивації надавати якісні медичні послуги онкологічним хворим, зацікавленості в підвищенні рівня поінформованості пацієнтів з точки зору формування партнерських взаємовідносин зі споживачами медичних послуг.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анкетирование родильниц как инструмент управления качеством работы / Сафина Р.Р., Степанов Е.В., Демидова А.Л. и др. // Управленческие и информационные технологии в здравоохранении в условиях внедрения медицинского страхования. – Казань: Медицина, 1997. – С.163-164.

2. Захаров И. А., Богорубова Т. А., Ростова Н. Л. Проблема оценки удовлетворённости пациентов качеством медицинской помощи // Материалы 3-й Рос. науч.-практ. конф. «Развитие стационарной медицинской помощи в период реформы здравоохранения в России». – М., 1996.- С.161-162.

3. Кучеренко В.З., Алексеева В.М., Скоморохова Т.В. Концепция маркетинга медицинской услуги в добровольном медицинском страховании // Экономика здравоохранения.- 2003.- №11-12.- С.40-50.

4. Мнение пациентов, как важное направление улучшения системы обеспечения качества медицинской помощи в крупной многопрофильной больнице / Вишняков Н.И., Пенюгина Е.Н., Петрова Н.Г., Железняк Е.С. // Здравоохранение Рос. Федерации.- 1998. -№5.- С.39-41.

5. Новаторов Э.В. Концептуальные и методоло-

гические основы маркетинговых исследований качества в сфере услуг //Маркетинг и маркетинговые исследования в России.-2000.- №5.- С.4-13.

6. Роль социологических опросов в оценке качества медицинской помощи в стационаре / Юрьев В.К., Еременко Ю.А., Ковалев И.В. и др. // Материалы 3-й Рос. науч.-практ. конф. «Развитие стационарной медицинской помощи в период реформы здравоохранения в России». - М., 1996.- С.222-223.

7. Современные оценки качества стационарной медицинской помощи по результатам социологического опроса /Алексеева Л.А., Пенюгина Е.Н., Петрова Н.Г., Железняк Е.С. // Пробл. соц. гигиены и истории медицины.- 1996.- Т.3.- С.20-22.

8. Солохина Т.А. Управление качеством психиатрической помощи: (результаты социологического исследования) // Психиатрия. - 2003. - № 4. - С. 63-70.

9. Сосновский А.Ю. Удовлетворенность пациентов психиатрической помощью, как критерий ее качества: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1995.- 20с.

10. Черчилль Г.А. Маркетинговые исследования.- СПб.: Питер, 2001.- 752с.



УДК: 618.2/3:613.84:57.048

**С.Г. Біляєв,
Л.Г. Назаренко,
С.М. Коровай**

*Міський клінічний пологовий будинок із неонатологічним стаціонаром
(директор – С.М.Коровай)
м.Харків*

Ключові слова: вагітність,
паління, паління тютюну

Kew words: pregnancy, smoking,
tobacco smoking

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ МАТЕРИНСЬКОГО ТА БАТЬКІВСЬКОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Резюме. Для выяснения социальных аспектов проблемы табакокурения матери и отца будущего ребенка проведено обследование с анкетированием 237 беременных женщин в сроке гестации 5-40 недель. Произведен сравнительный анализ встречаемости различных вариантов социальных факторов у обследованных женщин в условиях мегаполиса.

Установлено, что изучаемая проблема является крайне актуальной ввиду распространенности курения среди беременных, их мужей и родственников. Изучены вопросы, связанные с курением женщин во время беременности; нарисован социологический портрет курящей и некурящей беременной женщины.

Summary. *To find out social aspects of tobacco smoking problem of mother and father of a future child, the questioning of 237 pregnant women in term of gestation 5-40 weeks was done. The comparative analysis of occurrence of various variants of social factors in the women examined is made. It is established, that the investigated problem is extremely topical in view of prevalence of smoking among pregnant women, their husbands and relatives. A sociological portrait of a smoking and non-smoking pregnant woman is drawn, the questions connected with woman smoking during pregnancy are studied.*

Початок ХХІ сторіччя позначився формуванням звички тютюнопаління серед молоді України, тоді як у державах Західної Європи та Північної Америки зміцнився престиж здорового способу життя. Україна належить до країн із високою розповсюдженістю тютюнопаління серед жінок. За останні 10 років розповсюдженість тютюнопаління серед жіночого населення України зросла більше ніж у 3 рази. Кожна п'ята жінка фертильного віку в Україні є активним курцем [2]. Токсичні сполуки, які утворюються в процесі паління і потрапляють не тільки до організму курця, але і до навколишнього середовища, можуть чинити вкрай негативний вплив на репродуктивну систему чоловіків і жінок, на розвиток плоду і плаценти [1,3]. Говорячи про потенційну небезпеку тютюнопаління під час вагітності, слід констатувати відсутність у сучасній літературі конкретних наукових даних про акушерську і перинатальну патологію, які асоціюються з тютюнопалінням майбутніх батьків.

З метою з'ясування медико-соціальних та гігієнічних аспектів розповсюдженості тютюнопаління серед подружніх пар - батьків майбутньої дитини – проведено анкетування 237 вагітних жінок в терміні гестації 5-40 тижнів. Контингент опитуваних був взятий шляхом випадкового відбору. Анкета містила 42 запитання самооцінки, в тому числі 30 - присвячених соціальним аспектам. Використано схему відповідей "multiple choice".

За результатами проведеного аналізу виявлено, що тютюнопаління майбутніх батьків у мегаполісі сходу України (м. Харків) є дуже розповсюдженим явищем: палять 49,8% чоловіків і 44,3% жінок. Тільки в п'ятій частині випадків (48 - 20,3%) розвиток плоду перебігає в атмосфері відсутності паління тютюну, принаймні, в домашніх умовах, тобто не палили і не палять під час опитування ні сама вагітна жінка, ні її чоловік, ні інші родичі. Також у п'ятій частині

випадків (48 - 20,3%) чоловіки палили, але кинули палити до зачаття дитини; в 14 випадках з цієї групи жінки також припинили паління до вагітності, а в 4 випадках жінки залишили паління тільки дізнавшись про вагітність. Практично в половині усіх аналізованих випадків (118 - 49,8%) чоловіки палили до зачаття і палять під час виношування вагітності дружиною, причому в 30 випадках разом із ними палили і жінки, але кинули палити до вагітності; в 31 випадку жінки кинули палити під час вагітності; а в 25 випадках разом із майбутнім батьком палять і найближчі родичі, які мешкають в тому ж приміщенні. У 39 (16,5%) випадках палить хто-небудь із родичів, причому в 25 випадках палять також і чоловіки, в 13 з цих випадків палили і самі жінки, але кинули до вагітності, в 4 - кинули під час вагітності, в 5 - чоловіки палили і припинили паління. 105 (44,3%) жінок палили до вагітності, з них частина кинула палити ще до вагітності (59 - 24,9% від загальної кількості), частина - під час вагітності, дізнавшись про неї (38 - 16%), частина продовжує палити під час вагітності (8 - 3,4%).

Таким чином, в аналізованому контингенті вагітних жінок відмічається різноманітність ситуацій з палінням самої жінки, її чоловіка, інших родичів, що значно ускладнює проведення аналізу по соціальних аспектах.

Проведено порівняльний аналіз стривальності різних варіантів соціальних факторів, на підставі якого виділені наступні групи:

- ніхто в родині не палять: 48 випадків, **група "К"** ("контроль");

- постійно палять тільки чоловіки - батьки майбутніх дітей, а дружини ніколи не палили: 57 випадків, **група "Б"** ("батько");

- майбутні матері кинули палити до вагітності, а чоловіки палили або продовжують палити: 43 випадки, **група "МБ1"** ("мати-батько, варіант 1");

- майбутні матері кинули палити під час вагітності, а чоловіки палили або продовжують палити: 35 випадків, **група "МБ2"** ("мати-батько, варіант 2").

Домінуючим віком вагітних жінок в усіх групах є 20-29 років: група "К" - 66%, група "Б" - 77%, група "МБ1" - 64%, група "МБ2" - 62%. Звертає на себе увагу особливо велика кількість молодих (19 років та менше) в групі "МБ2" (16,2%). Очевидно, юні жінки в недостатній мірі усвідомлюють свою відповідальність за здоров'я майбутньої дитини. Можливо, це пов'язано з недостатньою інформованістю про небезпечність паління для плоду, а також особливостями психіки в юному віці. Наші дані співпадають з думкою дослідників із США (штат Місісіпі), які відмічають, що на фоні загального зменшення кількості курців вагітних жінок, що спостерігається в цьому штаті, серед молодих вагітних у віці 15-19 років кількість курців збільшується [7].

У групах "МБ1" та "МБ2" в порівнянні з групами "К" та "Б" більше жінок, які мають середню спеціальну та неповну вищу освіту, тоді як у групах "К" та "Б" більше половини жінок мають вищу освіту.

Соціальне становище жінок в усіх групах, де наявне тютюнопаління, відрізняється від такого в групі "К" тим, що серед них більше домогосподарок та студентів, менше службовців та підприємців. Відповідно відрізняється і характер праці: при наявності тютюнопаління в родині ("Б", "МБ1", "МБ2") менше жінок, які займаються розумовою працею, але умови праці частіше пов'язані з дією стресових факторів (відповідно в 3, 2 і 9 разів у порівнянні з контролем).

Щодо питання про соціальне становище чоловіка, то складно знайти закономірності, але видно, що в групі "МБ2" більше непрацюючих та студентів. У групі "К" максимально, в порівнянні з іншими групами, представлені підприємці (близько третини). Більше половини чоловіків в групі "К" - люди з вищою освітою, а в групі "МБ2" - тільки третя частина, тоді як чоловіків із неповною вищою освітою в групі "МБ2" значно більше, ніж в інших групах. Високоосвічені люди явно краще усвідомлюють відповідальність за здоров'я своє, своєї родини і майбутньої дитини.

Більшість родин мешкають в ізольованих квартирах, однак цікаво, що в групах "К" і "Б", тобто в групах, де вагітні жінки не палять, достовірно частіше родина мешкає в приватному будинку. Побутові умови як "гарні" рідше всього оцінили жінки із групи "МБ2" (56,8% проти 86,8%, 72,2%, 62,3% відповідно в групах "К",

"Б", "МБ1"). Тут же зустрічаються жінки, які оцінюють свої побутові умови як "незадовільні". Мабуть, багато з опитуваних використовують тютюнопаління як спосіб зняття стресу, пов'язаного не тільки з роботою, але і з неналагодженістю побуту.

Батько вагітної жінки є курцем практично з однаковою частотою в аналізованих групах - близько половини випадків. Але в групах "МБ1" та "МБ2" (7,5% та 8,1%) мати вагітної палить достовірно в більшій кількості випадків, ніж у групах "К" та "Б" (0% та 1,8%). Обидва з батьків вагітної жінки в групах "МБ1" та "МБ2" (13,2% та 24,3%) також палять частіше, ніж у групах "К" та "Б" (4,2% та 8,9%). Таким чином, очевидним є негативний приклад батьків.

Близько половини вагітних жінок групи "МБ1" палили менше ніж 2 роки, а серед жінок групи "МБ2" таких тільки 13,4%. Зате стаж паління 10 років і більше в групі "МБ1" становить 12,5%, а в групі "МБ2" - 26,6%. Бачимо, що довгострокова звичка тютюнопаління ускладнює відмову від неї.

Наявність курців в оточенні стимулювала до паління жінок у групі "МБ1" в два рази частіше, ніж у групі "МБ2", а одержання задоволення - в два рази рідше. В групі "МБ2" частіше, ніж в інших, жінка одержує задоволення від паління, тоді як серед тих, хто кинув палити до вагітності, частіше зустрічаються ті, кого до паління стимулював приклад оточення. Схожий висновок зробили британські дослідники: вони припускають, що основним бар'єром до припинення паління під час вагітності є соціоекономічні проблеми, іншим бар'єром - вплив родичів і друзів у формуванні відношення до паління і розуміння його негативного впливу на плід [6].

В опитуваному контингенті 8 жінок не припинили паління під час вагітності (3,4% від загальної кількості опитуваних жінок, що становить 7,6% від курців до вагітності). Французькі дослідники сповіщають приблизно про 30% вагітних жінок, які палять та не можуть кинути палити [4]. В Японії також спостерігали зменшення кількості курців серед вагітних (з 19,4% до 8,6%, тобто в 2,3 рази) під час періоду ранньої вагітності [5]. Українські ж жінки відмовляються від паління з більшою рішучістю: кількість курців під час ранньої вагітності зменшилася приблизно в 5 разів. Хоча необхідно відмітити, що під час даного анкетування зареєстровані випадки приховування вагітною факту паління.

Таким чином, узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна сказати, що проблема паління майбутніх батьків в Україні стоїть дуже гостро у зв'язку з масовістю цього явища.

Більшість курців-жінок припиняють палити або перед настанням вагітності, або в ранніх її термінах. Тільки 3,4% опитуваних продовжують палити під час вагітності.

Малюючи соціологічний портрет жінки, яка палить (або палила) під час вагітності, можна відмітити, що частіше це жінки молодого (20-29 та менше 19 років) віку, які мають середню та неповну середню освіту, за родом занять - домогосподарки, студенти (учні) та люди, які займаються фізичною працею та мають стресові навантаження. Побутові умови у цих жінок, як правило, гірші. Особливо багато курців зі стажем і таких, що одержують задоволення від паління, серед юних жінок, причому чим більше стаж паління, тим складніше від нього відмовитись. Частіше приклад цієї пагубної звички показують батьки.

Свідомі, які рішуче відмовляються від палін-

ня, жінки - більш старшого віку (30 років і більше), які мають вищу освіту, службовці та підприємці. Така ж закономірність простежується і у чоловіків - батьків майбутніх дітей.

ПІДСУМОК

Таким чином, очевидно, проблема тютюнопаління майбутніх батьків має явну соціальну забарвленість і пов'язана з проблемами сучасного суспільства. Розповсюдженості цієї шкідливої звички сприяє недостатній рівень санітарної грамотності молоді, негативний приклад оточення, але найголовніше - соціально-економічні проблеми. Очевидно, що формування негативного відношення молоді до паління повинно проходити якомога раніше - в школі, в родині. Соціально-економічні проблеми потребують допомоги у їх вирішенні на державному рівні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод. - М.: Медицина, 1990. - 272 с.
2. Розповсюдженість паління в Україні та її динаміка / Кваша Е.А., Смирнова И.П., Горбась Н.М., Давиденко Н.П. // Укр. кардіол. журн. - 1998. - №7-8. - С. 68-71.
3. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Лоткова Е.Ю. Гистологические особенности почек потомства крыс при моделировании материнского табакокурения // Нефрология. - 2004. - Т.8. - С. 286-287.
4. Borgne A, Grange G. How can we help pregnant women stop smoking? // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris. - 2003. - Vol. 32, N1. - P. 41-45.
5. Ioka A., Tsukuma H., Nakamuro K. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking // J. Epidemiol. - 2003. - Vol. 13, N2. - P. 90-95.
6. Tod A.M. Barriers to smoking cessation in pregnancy: a qualitative study // Brit. J. Community. Nurs. - 2003. - Vol. 8, N2. - P. 56-64.
7. Zotti M.E., Replogle W.H., Sappenfield W.M. Prenatal smoking and birth outcomes among Mississippi residents // J. Miss State Med. Assoc. - 2003. - Vol. 44, N1. - P. 3-9.



УДК 616-085(092) ПОПОВА К.В.

ПРОФЕСОР К.В. ПОПОВА (до 80-річчя від дня народження)

7 грудня 2005 року виповнюється 80 років із дня народження видатного вченого Дніпропетровської державної медичної академії, доктора медичних наук, професора Катерини Василівни Попової.

Весь її довгий життєвий шлях безпосередньо пов'язаний з Дніпропетровським медичним інститутом, який згодом був реформований у Дніпропетровську державну медичну академію, а також із Дніпропетровською системою охорони здоров'я.

Майбутній доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою народилась у 1925 році в місті Дніпропетровську в сім'ї медичних працівників. Батько Катерини Василівни, Василь Архипович, багато років пропрацював фельдшером, а мати, Мотрена Єфимівна, була лікарем.

Дитинство Катерини Василівни випало на складні передвоєнні роки. Як і всі діти, навчалася у школі, однак у 1941 році у зв'язку з початком Великої Вітчизняної війни вимушена була припинити навчання, закінчивши лише 8 класів. Окупація німецькими військами м. Дніпропетровська змусила сім'ю переїхати в с. Привольне, де пройшли два тяжких роки, аж до 1943 року, коли радянські війська звільнили Дніпропетровську область. У такий складний час Катерина Василівна, незважаючи на перерву у навчанні, відчувала надзвичайну потребу у продовженні освіти, вона вирішила за будь-яких умов стати лікарем.

У 1943 році у напівзруйноване місто почали повертатися з евакуації і з фронту викладачі Дніпропетровського медичного інституту. Для відновлення навчального процесу були відкриті курси підготовки молоді до вступу у медичний інститут. Катерина Василівна в 1944 році успішно закінчила підготовчі курси, екстерном здала іспити за повний курс середньої школи і отримала атестат з відзнакою. З 1944 по 1949 рік навчалася на лікувальному факультеті ДМІ, який закінчила з відзнакою. Зацікавленість молодого лікаря у науковій роботі призвела до продовження навчання в аспірантурі (1949-1952 рр.)



К.В. Попова

на кафедрі фармакології. Наукова діяльність Катерини Василівни у цей час була спрямована на вивчення шляхів фармакологічної корекції серцево-судинних розладів. У 1953 році під керівництвом професора Г.С. Батрака нею була успішно захищена кандидатська дисертація з теми "Влияние препаратов астрагала на сердечно-сосудистую систему". З 1953 по 1955 р. продовжувала працювати асистентом на кафедрі фармакології, однак потяг до клінічної роботи призвів до переходу на кафедру госпітальної терапії, де Катерина Василівна продовжувала свою наукову, клінічну та дослідницьку роботу під керівництвом видатного вченого, професора І.І. Крижанівської.

Результатом такої плідної співпраці став успішний захист докторської дисертації з теми "О роли центральной нервной системы в реакции на строфантин у больных с недостаточностью кровообращения".

У 1965 році молодий та енергійний доктор медичних наук Катерина Василівна Попова обирається на посаду завідувачої кафедрою факультетської терапії-2, яка була створена у 1954 році на базі 9 лікарні м. Дніпропетровська, де проводилось викладання цієї дисципліни студентам педіатричного, санітарно-гігієнічного, а з 1968 року і вечірнього відділення лікувального факультету.

Неможливо переоцінити вклад Катерини Василівни у модернізацію навчального процесу з факультетської терапії. Разом із зацікавленими співробітниками кафедри - досвідченими викладачами, лікарями, вченими професором Горбенко В.Н., доцентами Вільгусевич В.Ф., Гаїдамакою Т.М., Катушковим Ю.Ф., Земляною Т.Т., Чухрієнко Н.Д., асистентами Августинович З.Ф., Юрченко І.І., Тарасовою Н.К. та іншими втілювалася у життя нова концепція викладання факультетської терапії.

Складаються принципово нові програмовані посібники з викладання цієї дисципліни:

"Сборник упражнений по дифференциальному диагнозу" (1969 р);

"Контрольные задания по курортологии для студентов мединститута"(1971 р);

“Сборник дифференциально-диагностических задач по внутренним заболеваниям (1969 р.);

“Учебное программированное пособие по курортологии” (1971 р).

За дорученням відділу з вищої медичної освіти МОЗ України співробітниками кафедри під керівництвом К.В. Попової був створений набір із 30 навчальних друкованих таблиць “Серцево-судинні захворювання та вади серця” (Київ, 1980р.). Набір цих таблиць і у цей час використовується у навчальному процесі, їх використовували також викладачі інших вузів України та за її межами.

Відзнакою керівництва ДМІ наполегливої праці кафедри під керівництвом Катерини Василівни була її реорганізація у 1976 році у кафедру факультетської терапії лікувального факультету, де велося викладання за курсами факультетської терапії та фізотерапії.

Катерина Василівна є майстром клінічного викладання. Не одне покоління лікарів із вдячністю згадує високопрофесійні лекції, клінічні огляди, практичні заняття.

Починаючи з 1965 року, Катерина Василівна разом із колективом кафедри розробляла наукову проблему вивчення різних ланок патогенезу діагностики та лікування серцево-судинної патології при таких захворюваннях, як хронічна недостатність кровообігу, ревматичні пороки серця, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та інших.

Для вирішення поставлених завдань під керівництвом Катерини Василівни була реорганізована матеріальна база для проведення наукових досліджень: створений кабінет функціональної діагностики, який був обладнаний найсучаснішим у той час обладнанням – багатоканальним електрокардіографом, сфігмографом, спірографом, тахоосцилографом. У практику наукових досліджень та практичну роботу лікарні були впроваджені реополікардіографія, тетраполярна грудна реографія, УЗД серця, реографія легеневої артерії, аорти, судин кінцівок, мозку. Була розширена кафедральна біохімічна лабораторія, освоєні та впроваджені нові біохімічні методи дослідження добової секреції катехоламінів, ацетилхоліну, холінестерази, рівнів електролітів у сироватці та еритроцитах, молочної та піровиноградної кислоти, кислотно-лужного балансу, білків крові, імунно-біологічного комплексу та інші.

Результати плідної наукової діяльності Катерини Василівни знайшли відображення у 175 наукових роботах. Під її керівництвом виконано

11 кандидатських дисертацій. Катерина Василівна є співавтором 5 монографій, винаходів, методичних розробок.

Підсумки наукових досліджень були опубліковані у матеріалах VIII, IX, X, XI республіканських з'їздів терапевтів України (1969, 1973, 1977, 1982рр.); IV і V республіканських з'їздів терапевтів Белорусії (1969, 1973 рр.); III Всесоюзного з'їзду геронтологів (1976р.), I та II з'їздів кардіологів України (1978, 1983); IX Республіканської конференції IV Головного управління МОЗ УРСР (1979р.); Пленуму правління Всесоюзного наукового товариства терапевтів (1978р.); Республіканської конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження М.Д.Стражеска (1976р.); VII республіканського (1981р.) та IV Всесоюзного з'їздів акушерів-гінекологів (1983р).

Багато уваги Катерина Василівна приділяла організації кваліфікованої медичної допомоги населенню. Співробітники кафедри, а також Катерина Василівна особисто проводили огляд пацієнтів у всіх профільних відділеннях міської лікарні № 9, 6, поліклінічних відділеннях 3-ї, 12-ї 21-ї лікарень. На кафедрі виконувались госпрозрахункові науково-дослідні роботи, завдяки яким надавалась кваліфікована медична допомога працівникам заводів ім. Комінтерна, меблевої та фурнітурної фабрики, Орільської птахофабрики.

Катерина Василівна є визнаним авторитетом як науковець, лікар, викладач. Багато років вона очолювала предметну комісію ДМІ з терапії, була керівником наукової комісії з проблем серцево-судинних захворювань.

Обиралась членом правління Республіканського товариства терапевтів, членом Правління та Президії правління Республіканського товариства кардіологів.

З 1980 року була обрана головою обласного наукового товариства кардіологів та терапевтів.

Залишивши керівництво кафедрою у 1991 році, К.В. Попова продовжила працювати професором кафедри, а потім професором-консультантом Дніпропетровської державної медичної академії.

Має ряд урядових нагород: медаль “Ветеран праці”, почесні знаки “За відмінні успіхи у вищій школі”, “Відмінник охорони здоров'я”, Почесну грамоту МОЗ України, 15 почесних грамот обласної, міської та районної адміністрації, ДМІ. Ім'я К.В.Попової занесено до Книги Пошани ДДМА.

Колектив кафедри факультетської терапії, на чолі із чл.-кор. АМН України, професором Тетяною Олексіївною Перцевою, вітає ювіляра з днем народження, бажає здоров'я та творчої наснаги.

УДК 616.9-053.2(092) ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦЬКА Л.Р.

ПРОФЕСОР Л.Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦЬКА

22 жовтня 2005 року святкує свій день народження завідувача кафедрою факультетської педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, доктор медичних наук, професор, лікар-педіатр вищої категорії, талановитий вчений і педагог Людмила Романівна Шостакович-Корецька.

Л.Р.Шостакович-Корецька народилась в м.Саратов (Росія) в сім'ї військово-вослужбовця. З дитинства Людмила Романівна захоплювалась малюванням, ліпленням, мріяла стати скульптором. Але любов до медицини перемогла, і після закінчення середньої школи Л.Корецька поступає на педіатричний факультет Дніпропетровського медичного інституту, який закінчує у 1968 році з відзнакою. Початок її трудової діяльності пов'язаний із міською дитячою лікарнею №1, де Л.Р.Корецька працювала лікарем-ординатором дитячого інфекційного відділення.

Здібності лікаря-дослідника, талановитого клініциста повністю розкриваються під час навчання в аспірантурі при кафедрі дитячих хвороб лікувального факультету. Під керівництвом професора О.Л.Переладової Л.Корецька захищає кандидатську дисертацію на тему «Стан еритрокінетики при хронічній пневмонії у дітей». З того часу життя, наукова і лікарська діяльність Людмили Романівни тісно пов'язані з рідним інститутом. Після захисту дисертації Л.Корецька працює асистентом, а потім доцентом кафедри дитячих хвороб, продовжуючи при цьому свій науковий зліт. У 1990 році вона захистила докторську дисертацію „Клініко-патогенетичне значення дефектів біологічної регуляції при бронхіальній астмі у дітей”. З 1991 г. Людмила Романівна обирається на посаду професора кафедри дитячих інфекційних хвороб, а в 1994 році стає завідувачою цією ж кафедрою. З 1996 року і по теперішній час Л.Р.Шостакович-Корецька очолює кафедру факультетської педіатрії та дитячих інфекційних хвороб.

Основні наукові інтереси Людмили Романівни дуже різноманітні. Протягом багатьох років вона



Л.Р. Шостакович-Корецька

займається проблемами діагностики та лікування вірусних гепатитів. Однією з перших науковців в Україні Л.Р.Шостакович-Корецька застосувала для лікування хворих на гепатити В та С рекомбінантні інтерферони і отримала чудові результати; з її іменем пов'язане становлення та розвиток обласної та міської служби лікування, профілактики та реабілітації хворих на ВІЛ/СНІД. Людмилу Романівну відрізняє талант педагога та організатора. Її ерудиція, майстерність лектора, талант вченого-дослідника дозволяють плідно працювати над розробкою та впровадженням сучасних учбо-

вих технологій підготовки студентів, магістрів, аспірантів, клінічних ординаторів. Недарма кафедра, яку очолює Людмила Романівна, є опорною в Україні з учбово-методичної роботи. На кафедрі викладаються такі дисципліни, як факультетська педіатрія, дитячі інфекційні хвороби, медична генетика, дитячі хвороби для студентів стоматологічного факультету, а з нинішнього учбового року починається викладання фармакогенетики. Професійна майстерність Л.Р.Шостакович-Корецької проявляється в розробці нових учбових планів і технологій з усіх напрямків учбової роботи, конкретизації місця учбових дисциплін у підготовці сімейного лікаря і лікаря загальної практики, розробці ефективної рейтингової системи контролю знань студентів, використанні комп'ютерних технологій у викладанні предмету, підвищенні ролі опорної кафедри в контролі учбово-методичної роботи. Весь досвід педагогічної роботи Л.Р.Шостакович-Корецької спрямований на формування майстерності і індивідуальності лікаря в сучасних умовах кредитно-модульної системи освіти.

На кафедрі виконується велика кількість науково-дослідницьких робіт. Проводяться дослідження за грантами Міністерства охорони здоров'я України. Співробітники кафедри брали участь у сумісному європейському проекті з Англійською королівською медичною школою з вивчення епідеміології бактеріальних менінгітів у Європі. Зараз під керівництвом професора

Л.Р.Шостакович-Корецької виконується робота за міжнародним грантом Фонду Цивільних Досліджень та Розвитку США (ФЦДР): „Генетичні детермінанти сприйнятливості до ВІЛ-1 інфекції у дітей” та дві науково-дослідні роботи: „Етіологічні та імуногенетичні фактори формування імунопатологічних захворювань у дітей та підлітків” та «Перинатальна ВІЛ-інфекція. Оцінка ефективності та оптимальності застосування сучасних фармакологічних засобів, профілактика, лікування, реабілітація та стримання розповсюдження ВІЛ/СНІД». Професор Корецька бере участь у Національній програмі забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД.

Кафедра також є офіційною клінічною базою Фармкомітету України. Під керівництвом професора Корецької захищено 7 кандидатських дисертацій.

Людмила Романівна є автором понад 200 наукових робіт, 4 монографій. Наукові праці опубліковані не тільки в Україні, а й у країнах близького і далекого зарубіжжя. Л.Р.Шостакович-Корецька – активна учасниця республіканських та міжнародних з’їздів, симпозіумів, конференцій.

Л.Р.Шостакович-Корецька надає значну лікувально-консультативну допомогу хворим у лікувальних закладах м. Дніпропетровська та Дніпропетровської області. Під її керівництвом впроваджуються нові методики діагностики і лікування. З іменем професора Корецької пов’язане становлення служби виявлення та реабілітації ВІЛ-інфікованих дітей.

Л.Р.Шостакович-Корецька є членом асоціації педіатрів України та Дніпропетровського товариства лікарів, а також членом асоціації інфекціоністів України. Вона також є членом та національним делегатом Європейської респіраторної спілки, член-кореспондентом Міжнародної інженерної академії, членом Міжнародної спілки інфекціоністів (ISID).

Професор Корецька – людина з активною життєвою позицією. З 2001 року вона стає деканом 2 медичного факультету. Під її керівництвом факультет стає одним із кращих у Дніпропетровській медичній академії. Разом зі студентами Людмила Романівна відвідує будинок немовляти, щоб влаштувати чудові свята для дітей, бере участь у проведенні фестивалів “Студентська весна” та в багатьох інших заходах.

Людмила Романівна опікується молодими талантами - активно працює у Фонді підтримки талановитої молоді при Дніпропетровській державній медичній академії.

Свій ювілей Л.Р.Шостакович-Корецька зустрічає у розквіті сил, таланту. Відкриті нові горизонти, є багато творчих задумів.

Бажаємо чудовому вченому, лікарю, вчителю і напрочуд гарній людині Людмилі Романівні Шостакович-Корецькій міцного здоров’я, творчого натхнення і успіхів в усіх задуманих справах.

Кафедра факультетської педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, деканат II медичного факультету.



УДК 617.3(092) НАУМЕНКО Л.Ю.

ПРОФЕСОР Л.Ю. НАУМЕНКО (до 55-річчя від дня народження)

20 листопада 2005 р. виповнилось 55 років від дня народження завідувача кафедри медико-соціальної експертизи факультету післядипломної освіти лікарів Дніпропетровської державної медичної академії, проректора з науково-педагогічної роботи, доктора медичних наук, професора Науменка Леоніда Юрійовича.

Після закінчення з відзнакою лікувального факультету Дніпропетровського медичного інституту в 1978 році Л.Ю. Науменко пройшов шлях від клінічного ординатора до проректора з науково-педагогічної роботи.

У 1980 році Л.Ю. Науменко зарахований на посаду асистента кафедри травматології та ортопедії, де у 1987 році захистив кандидатську дисертацію “Переломи трубчатих кісток кисті та раціональні методи їх лікування”. У 1997 році захистив докторську дисертацію на тему “Реконструктивно-відновне лікування травматичних дефектів кисті”. Основні наукові напрямки роботи кафедри – реабілітація хворих із травматичними ушкодженнями верхньої кінцівки; клініко-експертні підходи до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів із ревматичними ураженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань.

Л.Ю. Науменко – автор понад 180 наукових праць, 3 монографій, 23 винаходів, 11 науково-та учбово-методичних рекомендацій, співавтор 10 навчальних посібників та методичних розробок. Нагороджений дипломом та медаллю ВДНГ СРСР та УРСР (1990). Під його керівництвом підготовлено і захищено 4 кандидатські дисертації, виконуються 2 докторські та 5 кандидатських дисертацій.

У 2000 році Л.Ю. Науменко очолив кафедру медико-соціальної експертизи ФПО ДДМА. Під його керівництвом значно поліпшилась матеріально-технічна база кафедри, створені умови для проведення учбового процесу на сучасному рівні. Щорічно на кафедрі підвищують квалі-



Л.Ю. Науменко

фікацію понад 300 лікарів: терапевтів, хірургів, травматологів, невропатологів, офтальмологів з усіх регіонів України. З 2004 року розпочато підготовку клінічних ординаторів за фахом “Травматологія та ортопедія”, з 2005 р. – лікарів-інтернів за фахом “Хірургія” з питань медико-соціальної експертизи, а також медичних сестер із вищою медичною освітою за програмою “Медсестринство в сімейній медицині” та “Медсестринство в терапії”.

Наукову діяльність Л.Ю. Науменко поєднує з активною лікувальною діяльністю. Як лікар-травматолог-ортопед вищої кваліфікації, Леонід

Юрійович здійснює значну лікувально-консультативну допомогу хворим та організаційно-методичну роботу в лікувальних закладах Дніпропетровська (міські клінічні лікарні № 2, 6, 16 та травматологічне відділення УкрДержНДІ МСП), а також хворим, закріпленим за міжобласним центром хірургії кисті. Особиста професійна майстерність проявляється у профілактиці та лікуванні хворих із пошкодженнями кисті та їх наслідками, реконструктивно-відновними втручаннями при дефектах тканини опорно-рухового апарату. Вперше у Дніпропетровській області він здійснив реплантацію верхньої кінцівки, впровадив острівцеву пластику на судинній ніжці (1998р.), ряд косметичних операцій на кисті (1998), розробив єдині в Україні методики формування променів кисті (1994 р.), був ініціатором впровадження системної ензимотерапії у практику травматології і ортопедії (1995р.). За плідну співпрацю з органами охорони здоров'я Л.Ю. Науменко нагороджений знаком “Відмінник охорони здоров'я”, а в 2002 р. отримав почесне звання “Заслужений лікар України”.

Свою науково-педагогічну та лікувальну роботу Л.Ю. Науменко успішно поєднує з активною громадською діяльністю. Професор Л.Ю. Науменко постійно займається громадською діяльністю: був головою профкому інституту, обирався заступником секретаря комітету комсомолу, секретаря партбюро лікувального

факультету, членом обкому профспілки медпрацівників, деканом першого медичного факультету. Сьогодні він член правління обласної асоціації травматологів-ортопедів Дніпропетровської області, член правління Української асоціації хірургії кисті, голова Державної комісії з атестації лікарів-інтернів із травматології та ортопедії, депутат Жовтневої районної Ради народних депутатів м.Дніпропетровська двох скликань, голова постійної комісії з охорони здоров'я, соціального захисту населення, охорони навколишнього середовища та екології, проректор із

науково-педагогічної роботи.

Найголовніше в цій людині – любов до людей, бажання допомагати. Він має тепле серце та світлий розум, за що йому щиро дякують колеги, слухачі, студенти, пацієнти.

Професор Л.Ю. Науменко сполучає вимогливість із підтримкою, постійно знаходиться у науковому та педагогічному пошуку.

У день ювілею ми щиро вітаємо Леоніда Юрійовича! Бажаємо Лікарю, Вченому, Чудовій людині міцного здоров'я, творчого натхнення та успіхів у його благородних справах!

*Ректорат Дніпропетровської державної медичної академії
Профком Дніпропетровської державної медичної академії
Колектив кафедри медико-соціальної експертизи*



УДК 616.21(092) БЕРЕЗНЮК В.В.

ПРОФЕСОР В.В. БЕРЕЗНЮК (до 50-річчя від дня народження)

6 листопада 2005р. виповнилось 50 років завідувачу кафедрою оториноларингології Дніпропетровської державної медичної академії, доктору медичних наук, професору Володимирі Васильовичу Березнюку.

Володимир Васильович народився у м.Владивостоці в сім'ї військовослужбовця. Середню школу закінчив у Ліпецькій області, куди сім'я переїхала після демобілізації батька. У 1972р. В.В. Березнюк поступив на лікувальний факультет Воронежського медичного інституту. Ще в студентські роки він виявив велику цікавість до хірургії, працюючи субординатором у стаціонарі міської лікарні, асистуючи на ургентних операціях під час нічних чергувань своїх викладачів.

Придбані в студентські роки навички з хірургії в значній мірі полегшили наступне "входження" в оториноларингологію - спеціальність з яскраво вираженою хірургічною спрямованістю, з якою В.В.Березнюк зв'язав свою подальшу лікарську діяльність. І хто знає, ким був би сьогодні ювіляр, якби доля не звела його з чудовими представниками цієї спеціальності - Юрієм Андрійовичем Уст'яновим і Олександром Дмитровичем Гусаковим, яких Володимир Васильович по праву вважає своїми Вчителями. Це були не тільки видатні фахівці в своїй галузі, але, перш за все, - люди високої внутрішньої культури, вихованості, енциклопедичних знань.

Після завершення навчання в інституті з 1978 по 1979 рік В.В.Березнюк проходить інтернатуру в ЛОР відділенні Ліпецької обласної лікарні під керівництвом доктора медичних наук, заслуженого лікаря РРФСР Ю.А.Уст'янова. Придбані в інтернатурі знання і практичні навички допомогли молодому фахівцеві під час самостійної роботи оториноларингологом у районній лікарні м.Грязі Ліпецької області, де він працював наступні три роки.

З 1982 по 1984 рік В.В.Березнюк продовжив навчання в клінічній ординатурі на кафедрі



В.В. Березнюк

оториноларингології Запорізького інституту удосконалення лікарів, яку на той час очолювала професор О.З.Мірошнікова. Його безпосереднім керівником в освоєнні програми ординатури, оволодінні методикою оперативних втручань на ЛОР органах стає професор О.Д.Гусаков, блискуча хірургічна техніка якого не могла залишити байдужим молодого учня. І він зупинив свій вибір на отохірургії, яка стала пріоритетним напрямком його професійних інтересів.

Проявлене під час навчання в ординатурі прагнення до наукової роботи дало підставу для зарахування Володимира Васильовича в аспірантуру, яку він

закінчив успішним захистом у 1988 р. кандидатської дисертації на тему "Особливості формування антростоїдальної порожнини при закритих варіантах функціонально-реконструктивних операцій у хворих на хронічний гнійний середній отит". У цьому ж році В.В.Березнюк обирається на посаду асистента кафедри оториноларингології Запорізького інституту удосконалення лікарів.

У 1990 р. В.В.Березнюк переїздить до м. Дніпропетровська, де займає посаду завідувача міжобласним центром мікрохірургії вуха. Одночасно він працює за сумісництвом асистентом кафедри оториноларингології Дніпропетровської медичної академії. На цьому етапі професійної діяльності В.В.Березнюка велику підтримку в становленні його як керівника, педагога, науковця надали завідувача кафедрою оториноларингології ДДМА професор А.О.Сквірська і головний лікар обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова професор В.О.Павлов.

У 1995 році В.В.Березнюк обирається на посаду завідувача кафедрою оториноларингології ДДМА і в цьому ж році успішно захищає докторську дисертацію на тему "Хірургічна реабілітація хворих з одно- і двостороннім хронічним середнім отитом", а в 1997 р. йому присвоюється звання професора.

Роботу В.В.Березнюка в останньому десяти-

літті, що припало на стик тисячоліть, можна охарактеризувати як своєрідний ренесанс в оториноларингології, який відкрив нові, раніше невідомі її можливості, перш за все, в хірургії суміжних з нею галузей. При його активній участі у співпраці з нейрохірургами в клініці освоюються операції слухозберігаючого ретро-сигмоїдного- і транслабіринтного доступів при видаленні невриноми слухового нерва, трансфеноїдального підходу при видаленні аденоми гіпофіза, ендоскопічного мікрохірургічного лікування патології приносних пазух та назальної ліквореї, мікрохірургічні втручання на гортані. Починаючи з 1997р., всі оперативні втручання на ЛОР-органах виконуються в ощадливому, функціональнозберігаючому режимі з використанням сучасних оптичних ендоскопів, мікроскопів, мікрохірургічних інструментів.

Удосконалювати техніку хірургічних втручань і одночасно оцінити свій професійний рівень критеріями світових стандартів Володимиру Васильовичу дозволили неодноразові стажування в провідних клініках Європи. Перше стажування В.В.Березнюк пройшов у клініці професора А.Султана (Париж) в 1992 р., а вже в наступному – 1993 р. за його ініціативою під патронажем ректора ДДМА, член – кореспондента НАН і АМН України, професора Л.В.Усенко на базі ЛОР-клініки була проведена науково - практична конференція, в якій разом із вітчизняними отоларингологами взяли участь учені Франції, Англії, Італії, Росії, Литви. Подальші стажування проходили в 1995 р. - в клініці професора К. Янке (Есен, Німеччина), в 1996 р. - в школі молодих вчених у м. Зальцбурзі

(Австрія), в 1997 р. - в клініці професора Г.Хільдмана (Бохум, Німеччина). Ці наукові відрядження сприяли подальшому розвитку ЛОР-клініки і стали можливими завдяки підтримці ректора ДДМА, академіка АМН України, професора Г.В.Дзяка.

У 1998 р. за вагомий внесок у розвиток медичної науки і впровадження в клінічну практику нових хірургічних технологій В.В.Березнюку присвоєно звання "Заслужений лікар України". У керованій ним клініці проводиться велика лікувальна, методична робота, здійснюється підготовка кадрів оториноларингологів через інтернатуру. Разом із цим активно виконуються наукові дослідження з актуальних проблем оториноларингології. Під керівництвом В.В.Березнюка захищено 7 кандидатських, виконуються докторська і 2 кандидатські дисертації. Він є автором понад 150 публікацій в періодичних виданнях України, ближнього і далекого зарубіжжя.

В.В.Березнюк є Головою правління Дніпропетровського обласного науково - медичного товариства оториноларингологів, членом спеціалізованої Вченої ради із захисту дисертацій при Київському НДІ отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка, а також членом Паризького товариства отоларингологів-практиків.

В свої 50 років В.В.Березнюк повний творчих задумів, активний у практичній і науковій роботі. Сердечно вітаємо Володимира Васильовича з ювілеєм, бажаємо йому здоров'я, щастя, нових звершень у його багатогранній благородній праці.

Колектив кафедри і клініки оториноларингології ДДМА

Правління Дніпропетровського обласного науково - медичного товариства оториноларингологів



УДК 616-099:661.852-005

В.В. Родіонова**РЕЦЕНЗІЯ
НА СТАТТЮ ПРОФЕСОРА С.І. ТКАЧ
"К ВОПРОСУ КЛАССИФИКАЦИИ
ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И ЕГО
СОЕДИНЕНИЯМИ" // ПРОБЛЕМИ
МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА ОСВІТИ.-2005.-№1.-
С.62-66.**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної терапії №1 та профпатології
(зав. курсу професійних хвороб, д. мед. н. В.В. Родіонова)*

Стаття професора С.І. Ткач „К вопросу классификации интоксикации свинцом и его соединениями” присвячена одній з найбільш актуальних проблем профпатології – проблемі інтоксикації свинцем та його сполуками та питанню вдосконалення клінічної класифікації інтоксикації, критеріїв ранньої діагностики, профілактики, експертизи працездатності.

На сьогодні в промисловості і сільському господарстві використовуються декілька тисяч різноманітних хімічних речовин, і число їх невпинно зростає. За ступенем токсичності і небезпечності до надзвичайно небезпечних промислових отрут (І клас) можна віднести свинець та його сполуки. Поряд з іншими важкими металами (ртуть, кадмій, марганець, хром і ін.), свинець, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейської економічної комісії програми ООН з охорони навколишнього середовища, внесений в списки найбільш токсичних і небезпечних важких металів, оскільки створює негативний вплив на численні органи і системи, сприяє ураженню генетичного апарата людини.

Головними джерелами антропогенного забруднення свинцем та його сполуками є металургійні, металообробні, електрохімічні підприємства, теплові електростанції, скляна, поліграфічна, фарбова, паливна, транспортна промисловість та інші.

При професійному впливі свинець та його сполуки частіше за все потрапляють до організму інгаляційним шляхом, рідше свинець проникає крізь травний тракт, через шкіру всмоктуються здебільшого його органічні сполуки. Свинець циркулює в крові у вигляді високодисперсних колоїдальних сполук, виявляється в усіх секретах, відкладається переважно в кістках, печінці, нирках. Період напіввиведення свинцю (як кумулятивної отрути) становить 27 років.

Свинець найбільш відомий як „кров'яна” от-

рута, хоча насправді він є протиплазматичною отрутою широкого спектру дії, що спричинює ураження кровотвірної, нервової, травної, сечовидільної, серцево-судинної, ендокринної систем, викликає порушення низки обмінних процесів. Свинець взаємодіє в організмі з активними групами білків, внаслідок чого порушується активність багатьох ферментів, гальмується утворення гему, цитохромів, піридинових нуклеотидів із порушенням енергетичних процесів у клітинах. Наведені механізми лежать в основі синдромів, які поєднуються у клінічну картину свинцевої інтоксикації.

На наш погляд, дуже важливим є те, що автор статті звертає увагу не тільки на розвиток ознак свинцевої інтоксикації внаслідок перевищення гранично допустимих рівнів свинця та його сполук, але і на вплив малих доз свинцю на організм з виникненням змін функціонального стану щитоподібної залози, кори надниркових залоз, активації адаптивних механізмів респіраторного відділу легень та ін.

Автор статті справедливо ставить питання про відсутність єдиного погляду і оцінки клінічної симптоматики та перебігу свинцевої інтоксикації, що створює певні труднощі при встановленні діагнозу, вирішенні профілактичних, лікувальних та експертних питань. Так, О.М. Шевченко і співавт. у підручнику „Гігієна праці” (2000), В.Г. Дейнека в навчальному посібнику „Професійні хвороби” (1993) виділяють 4 стадії захворювання; А.М. Монаєнкова і співавт., у методичних рекомендаціях „Клініка, діагностика, лікування, питання експертизи працездатності і профілактики свинцевої інтоксикації” (1986), М.Ф. Измеров та співавт., у „Руководстве по профессиональным болезням” (1996), - три форми; В.А. Візір та співавт., у підручнику „Профессиональные болезни” (1999), описують 4 ступені тяжкості захворювання. На жаль, відсутня єдність і у трактуванні клінічних проявів інток-

сикації, особливо початкових ознак, що створює певні труднощі при проведенні періодичних медичних оглядів працівників шкідливих виробництв, вирішенні питань їх працездатності та працевлаштування, необхідності проведення лікувальних та реабілітаційних заходів, створює підґрунтя для виникнення трудових спорів та сплати морального збитку.

Проф. С.І. Ткач доволі детально розглядає розбіжності у представлених варіантах класифікації свинцевої інтоксикації. Як своєчасний та перспективний крок вперед наводить проект нової класифікації інтоксикації свинцем, запропонований у 2002 році проф. О.П. Краснюк та І.С. Отвагою (Клинические стадии интоксикации свинцом // Врач. дело.- 2002.- №7), де автори виділяють 4 клінічні стадії інтоксикації свинцем: доклінічну, легку, помірно виражену та виражену. Наголошується, що саме при помірно вираженій стадії інтоксикації повинні вирішуватися питання про відсторонення робітника від роботи у контакт з свинцем. Виділення доклінічної стадії також є важливим, оскільки декларує діагностику захворювання на ранніх етапах його розвитку, вирішення питань адекватної профілактичної терапії. Водночас С.І. Ткач висловлює свій погляд на необхідність проведення заходів детоксикації при легкій стадії захво-

рювання, а не при помірно вираженій, на відміну від думки авторів вищезгаданої класифікації.

На підставі власного багаторічного досвіду нагляду за хворими з інтоксикацією свинцем та його сполуками, вивчення та узагальнення численних літературних джерел проф. С.І. Ткач висуває для обговорення власний проект клінічної класифікації інтоксикації свинцем та його сполуками (скорочений варіант наведений у таблиці).

Згідно з наведеною таблицею, пропонується ввести 4 варіанти початку розвитку захворювання: гострий, швидкий, повільний, пізній. На наш погляд, більш доцільним є виділення гострого та хронічного характеру інтоксикації, з розширенням хронічного варіанту розвитку на швидкий, повільний та пізній, оскільки гостра інтоксикація має бути саме швидкою та навряд чи може мати пізній характер початку, що досить природно для хронічної інтоксикації. Водночас, це дозволяє виділити гостру інтоксикацію в окрему форму, що є достатньо логічним у зв'язку з великою рідкістю виникнення гострої інтоксикації у сучасних умовах. Що до перебігу захворювання, то регресуючий, стабільний, прогресуючий (хронічний) типи теж мають належати саме до хронічної форми інтоксикації, оскільки навряд чи гостра інтоксикація може мати прогресуючий (хронічний) варіант перебігу.

Початок розвитку	Гострий, швидкий, повільний, пізній
Перебіг	Регресуючий, стабільний, прогресуючий (хронічний)
Ступінь тяжкості	Легкий, помірно виражений, виражений, тяжкий
Основні форми (синдроми)	
-зміни системи крові	Гематологічна (кістквомозкова реакція – ретикулоцитоз, порушення порфіринового обміну, анемія і ін.)
-зміни нервової системи	Неврологічна (астенічний, астеновегетативний синдром, енцефалопатія, вегетосенсорна поліневропатія, свинцеві паралічі і ін.)
-зміни травної системи	Дискінезія (дискінезія кишок та жовчовивідних шляхів, свинцева коліка і ін.)
-зміни печінки	Гепатотропна (порушення функцій печінки – пігментно-, білковотвірна, ферментативна і ін., токсичний гепатит)
-зміни нирок	Нефрологічна (нирковий синдром, хронічна ниркова недостатність і ін.)
-зміни інших систем і органів	Кардіальна, ендокринна і ін.
-кардинальні синдроми	„свинцева облямівка”, „свинцевий колорит”

Автор пропонує виділити 4 ступені тяжкості: легкий, помірно виражений, виражений, тяжкий. Такий розподіл є доцільним, оскільки дозволяє своєчасно вирішувати питання профілактичних заходів, лікування та працевлаштування, але за-

мість слів-прикметників можна застосовувати цифри (I, II, III, IV ступені), оскільки означення „легкий” та „помірно виражений”, чи „помірно виражений” та „виражений” досить близькі за змістом. Крім того, легкий ступінь (чи I) потре-

бує уточнення, оскільки, за автором, він може проявлятися змінами системи крові (гематологічна форма) у вигляді кісткомозкової реакції без клінічних симптомів інтоксикації чи з наявністю останніх. На наш погляд, така деталізація базується на патогенетичному підґрунті, оскільки інтоксикація – це патологічний процес послідовних реакцій, які закономірно виникають в організмі, на ушкоджуючу дію патогенного (хімічного) фактору. Виявлення саме гематологічних змін разом із підвищенням рівня свинцю у крові і сечі може бути проявом порушення пристосувально-адаптаційних реакцій, в т.р. після провокації (лихоманковий стан, голодування, перевтома, прийом алкоголю, порушення кальцієво-фосфорного балансу і ін.). Для встановлення діагнозу захворювання (свинцевої інтоксикації) лікар потребує наявності клінічних ознак хвороби - скарг, окремих симптомів та даних лабораторно-функціональних методів дослідження, як додатково підтверджуючих. Саме тому при легкому (I) ступені інтоксикації в діагнозі треба вказувати на наявність чи відсутність клінічних ознак ураження систем і органів. При відсутності клінічних ознак захворювання виявлення лабораторних змін потребує проведення біомоніторингу та динамічного спостереження за станом хворого з наданням рекомендацій щодо дієти, здорового способу життя, використання натуральних ентеросорбентів (пектинів), адаптогенів, антиоксидантів. Наявність клінічних ознак потребує застосування різноманітної симптоматичної терапії. Питання від-

сторонення працівника від роботи та переведення на іншу роботу без контакту зі свинцем повинно вирішуватися індивідуально, але, на наш погляд, поява маніфестних ознак ураження декількох органів чи систем потребує вирішення питань щодо працевлаштування робітника з подальшим динамічним спостереженням.

Таким чином, запропонована для обговорення клінічна класифікація інтоксикації свинцем є не тільки узагальненням великого власного досвіду автора статті, але і логічно обґрунтованим викладенням послідовних змін, які виникають в організмі робітників, що зазнають впливу свинцю. Новими положеннями є не тільки стадії (ступені тяжкості), форми свинцевої інтоксикації, але й виділення термінів „початку розвитку захворювання” та варіантів „перебігу процесу”. Безумовно, запропонована класифікація потребує подальшого обговорення за участі фахівців із токсикології, біохімії, „вузьких” спеціалістів (гастроентерологів, невропатологів, гематологів та ін.). Не викликає сумніву, що велика робота, яка представлена автором, спрямована на оптимізацію критеріїв, що дозволять клініцисту встановити діагноз на ранній стадії захворювання і, відповідно, своєчасно призначити адекватну терапію та вирішити питання експертизи працездатності. З цієї точки зору робота над вдосконаленням класифікації є не тільки актуальною, але й соціально зумовленою, спрямованою на покращання якості життя і стану здоров'я робітників шкідливих виробництв.

