

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

## MEDICAL PERSPECTIVES

2013 Том XVIII № 1

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік

Заснований у 1996 році

### Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ  
вул. Дзержинського, 9  
редакція журналу  
"Медичні перспективи"  
ДЗ «Дніпропетровська  
медична академія Міністерства  
охорони здоров'я України»

### Телефон/факс

(056) 370-96-38

### Телефон

(0562) 31-22-78

### E-mail

[medpers@dma.dp.ua](mailto:medpers@dma.dp.ua)

[www.dsma.dp.ua](http://www.dsma.dp.ua)

Засновник  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Рестраційне свідоцтво  
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.  
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
(протокол № 8 від 28.02.2013р.)

Постановою президії  
ВАК України 1-05/1 від 10.02.2010р.  
журнал "Медичні перспективи" включено до  
переліку видань, в яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт

Підписано до друку 14.03.2013р.  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Папір офсетний.  
Умовн. друк. арк 6,0  
Зам. № 81 Тираж 500 примірників.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

#### Головний редактор

**Г.В. ДЗЯК**

#### Науковий редактор

**О.В. ЛЮЛЬКО**

**Е.М. Білецька** (відповідальний редактор),  
**О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан** (куратор  
розділу "Профілактична медицина"),  
**О.Є. Лоскутов, О.В. Люлько** (заступник  
головного редактора), **Т.О. Перцева,**  
**О.Г. Родинський** (куратор розділу «Теоретична  
медицина»), **Л.В. Усенко** (куратор розділу  
"Клінічна медицина")

#### Склад редакційної ради

**В.В. Абрамов** (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**  
(Київ), **В.О. Бобров** (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), **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** М.Ю. Сидора,  
І.М. Клименко

**Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет**  
Л.М. Григорчук

**Макетування та друкування**

виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДЗ ДМА

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2013 Том XVIII № 1

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Неханевич О.Б., Абрамов В.В.** Ризик раптової смерті в спорті у осіб з ознаками дисплазії сполучної тканини (огляд літератури)
- Романенко О.Г.** Оксидантно-антиоксидантний баланс у крові і тканинах ясен шурів з експериментальним гастродуоденітом
- Дичко Є.Н., Самоїленко А.В.** Термінологія больового та парестетичного синдрому слизової оболонки порожнини рота

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Крижановський Д.Г., Марченко Н.А.** Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ
- Мащенко І.С., Гударьян А.А., Ширинкин С.В.** Фактори ризика і прогнозування розвитку воспалительных осложнений и локального вторичного остеопороза в костных структурах челюстей при дентальной внутрикостной имплантации у здоровых пациентов
- Македонський І.О.** Раннє виявлення нейрогенних порушень сечовипускання у пацієнтів з аноректальними аномаліями
- Ковач І.В., Дичко Є.Н., Біндюгін О.Ю., Бунятян Х.А.** Потенційні фактори ризику при системній гіпоплазії та карієсі зубів на етапі одонтогенезу
- Скоромна А.С.** Вплив процесів протеолізу на розвиток і прогресування серцевої недостатності ішемічного генезу залежно від наявності реваскуляризації
- Ніколаєнко-Камішова Т.П.** Щодо факторів ризику тромботичних ускладнень у пацієнтів з хронічними мієлопроліферативними захворюваннями
- Стьопушкін С.П., Соколенко Р.В., Аліфанов І.Д.** Профілактика та лікування ускладнень уретероскопії
- Дичко Є.Н., Вербицька А.В., Карнаух С.О.** Больовий та парестетичний феномен слизової оболонки порожнини рота
- Глазунов О.А.** Экспериментальное и клинико-лабораторное исследование эффективности лечения основных стоматологических заболеваний у рабочих горнорудного производства
- Кебкало А.Б.** Вивчення впливу перитонеального діалізу та клітинної терапії на синдром кишкової недостатності при некротичному панкреатиті
- Шумна Т.С.** Характеристика гормонального профілю дітей з алергічними захворюваннями
- Кузнецова М.А.** Лікарська експертиза юнаків призовного віку з пролапсом мітрального клапана

## THEORETICAL MEDICINE

- 4 **Nekhaneych O.B., Abramov V.V.** The risk of sudden death in sport in patients with signs of connective tissue dysplasia (literature review)
- 8 **Romanenko O.H.** Oxidant-antioxidant balance in the blood and tissues of gum of the rats with experimental gastroduodenitis
- 11 **Dychko Ye.N., Samoilenko A.V.** Terminology of pain and paresthetic syndrome of oral cavity mucosa

## CLINICAL MEDICINE

- 15 **Kryzhanovsky D.G., Marchenko N.A.** Efficacy of antituberculosis therapy in combination with antiretroviral therapy in patients with co-infection TB/HIV
- 19 **Mashchenko I.S., Gudarian A.A., Shirinkin S.V.** Risk factors and prediction of inflammatory complications and local secondary osteoporosis in the bone structure of jaws in dental intraosseous implantation in healthy subjects
- 27 **Makedonsky I.O.** Early revealing of neurogenic disorders of urination in patients with anorectal anomalies
- 33 **Kovach I.V., Dychko Ye.N., Bindyuhin O.Yu., Bunyatyan H.A.** Potential risk factors in systemic hypoplasia and dental caries at odontogenesis stage
- 37 **Skoromna A.S.** Impact of proteolysis processes on development and progressing of cardiac insufficiency of ischemic genesis depending on revascularisation
- 43 **Nikolayenko-Kamyshova T.P.** About risk factors in the development of thrombotic complications in patients with chronic myeloproliferative diseases
- 47 **Stuypushkin S.P., Sokolenko R.V., Alifanov I.D.** Preventive and treatment of ureteroscopy complications
- 51 **Dychko Ye.N., Verbytska A.V., Karnaukh S.O.** Pain and paresthetic phenomenon of oral cavity mucosa
- 55 **Glazunov O.A.** Experimental and clinical-laboratory research effectiveness of treatment of main dental diseases in the workers of mining production
- 59 **Kebkalo A.B.** Study of effect of peritoneal dialysis and cell therapy on syndrome of intestinal insufficiency in necrotizing pancreatitis
- 64 **Shumna T.Ye.** Characteristics of hormonal profile of children with allergic diseases
- 70 **Kuznetsova M.A.** Medical expertise of young people of military age with mitral valve prolapse

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2013 Том XVIII № 1

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А.** Влияние мeldonium на когнитивный и клинично-функциональный статус больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией

**74 Dotsenko N.J., Boev S.S., Shekhunova I.A.** Effects of meldonium on cognitive and clinico-functional status of elderly patients with acute myocardial infarction and arterial hypertension

**Іванов А.В., Опришко В.І.** Вивчення ефективності комбінації карбамазепіну з ноотропами на когнітивні процеси при епілепсії

**80 Ivanov A.V., Opryshko V.I.** Study of efficacy of the combination of carbamazepine with nootropics on cognitive processes in epilepsy

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

## SOCIAL MEDICINE

**Педаченко Є.Г., Тарасенко О.М., Мирончук Л.В.** Статистичний аналіз лікування при ускладненій хребетно-спинномозковій травмі (за даними МСЕ)

**87 Pedachenko Ye.H., Tarasenko O.M., Myronchuk L.V.** Statistic analysis in treatment of complications of vertebral-spinal trauma (by MSE data)

**Дичко Є.Н., Самойленко А.В., Романюта І.А., Шарипов В.І.** Організація надання допомоги хворим з патологією слизової оболонки порожнини рота: теперішня та майбутня

**90 Dychko Ye.N., Samoilenko A.V., Romanyuta I.A., Sharypov V.I.** Organization of care-rendering to the patients with pathology of oral cavity mucosa: today and future

## ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

## IN COMMEMORATION OF A SCIENTIST

До сторіччя від дня народження доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки України та заслуженого діяча вищої школи України  
**Інни Іларіонівни Крижанівської**

**94** To centennial birthday of Doctor of Medicine, Professor, Honored Scientist of Ukraine  
**Inna Ilarionivna Kryzhanivska**

УДК 616-036.886-092:796:616.018.2-007.1

О.Б. Неханевич,  
В.В. Абрамов

## РИЗИК РАПТОВОЇ СМЕРТІ В СПОРТІ У ОСІБ З ОЗНАКАМИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ (огляд літератури)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології  
(зав. – к.мед.н. О.Б. Неханевич)

**Ключові слова:** раптова смерть у спорті, дисплазія сполучної тканини, малі аномалії розвитку серця

**Key words:** sudden death in sports, connective tissue dysplasia, small anomalies of heart

**Резюме.** Проведений обзор літератури показує, що незважаючи на розкриття ряду причин і механізмів виникнення внезапної смерті у лиц, виконуючих фізичні навантаження, ця проблема залишається актуальною і на сьогоднішній день. Основною причиною внезапної смерті в спорті є патологічні стани і захворювання серця. Особу групу ризику при медичному контролі за фізичними навантаженнями становлять особи з наявністю малих аномалій розвитку, що можуть бути проявом дисплазії сполучної тканини. При всьому різноманітності ураження органів і систем у пацієнтів з дисплазією сполучної тканини ведучою патологією, що визначає якість і прогноз життя, є кардіоциркуляторні розлади.

**Summary.** Literature review indicates that, despite the disclosure of a number of causes and mechanisms of sudden death in people performing physical activities, this issue remains relevant today. The main cause of sudden death in sport is pathological conditions and heart diseases. Particular risk group during follow-up over persons involved in physical activity are those with the presence of small anomalies; this may be a manifestation of connective tissue dysplasia. With all the variety of affected organs and systems in patients with connective tissue dysplasia, cardiovascular disorders are the leading pathology determining the quality and prognosis of life.

Останні десятиріччя в історії України характеризувалися інтенсивними соціально-економічними та екологічними зрушеннями, на фоні яких показники здоров'я населення, особливо дітей та підлітків, значно погіршилися. За даними Міністерства охорони здоров'я за 2008 рік, лише 23% дітей є практично здоровими, 29% мають функціональні відхилення, 47% страждають на хронічні захворювання [21]. Крім того, низка смертельних випадків під час занять фізичною культурою та спортом викликає стурбованість не тільки серед спеціалістів у галузі медицини та фізичного виховання, але й хвилює батьків та дітей. За даними Міністерства освіти і науки за останні сім років в Україні на уроках фізичної культури померло чотирнадцять школярів [13]. Враховуючи це, уряд постановою від 06.11.08. №1008 заборонив вправи на витривалість та швидкість на уроках фізичного виховання для дітей та підлітків. Однак ця проблема не є виключно вітчизняною. Незважаючи на великий досвід розкриття ряду причин і механізмів виникнення раптової смерті (РС) в спорті, ця проблема залишається актуальною й на сьогоднішній день. Про це свідчать дані статистики. Щорічно в світі реєструється 2000 випадків

РС під час виконання фізичних навантажень [19]. Частота РС при заняттях спортом за даними різних авторів коливається від 2,3 до 6,5 на 100000 активних спортсменів [22, 25, 26, 27, 28]. При цьому серед чоловіків цей стан зустрічається частіше, ніж у жінок [25]. Аналіз 1866 випадків РС у США у юних спортсменів, проведений з 1980 по 2006 р., показав, що щорічно число випадків РС у спорті збільшується на 6% [27]. Національний реєстр РС молодих спортсменів США реєструє до 115 випадків на рік. На сьогоднішній день Національні реєстри РС спортсменів існують у більшості країн Європи.

Значна частина загиблих – особи молодого віку без явних ознак атеросклерозу коронарних артерій. При цьому раптова смерть у 80-90% випадків пов'язана із серцевими причинами [1, 27], тобто в більшості випадків мова йде про раптову серцеву смерть у спорті (РССС). На 7% несерцевих причин РС у спорті припадає: 2% – бронхіальна астма, 1,5% – тепловий удар, 1% – травми, 1,0% – передозування препаратів, 1,5% – інші причини. При аналізі причин РССС можна виділити групу (20% випадків) – внаслідок раптово виникаючої фібриляції шлуночків після тупої травми прекардіальної ділянки, так зване

commotio cordis. Ця причина смерті пов'язана зі спортивною травмою і можливістю її профілактики значно обмежені. Однак інші групи причин РССС можливо діагностувати і при житті, що дасть змогу своєчасно попереджати розвиток ознак фізичного перенапруження та раптової смерті. За даними літератури, основними причинами РССС є: гіпертрофічна кардіоміопатія 24-27%, аритмогенна дисплазія правого шлуночка 3-4%, гіпертрофія лівого шлуночка невизначеної етіології – 7,5%, міокардити – 5%, дилатаційна кардіоміопатія – 2,5-3,5%, вроджені та набуті вади серця – 3-4%, атеросклероз коронарних судин – 2,5-2,6%, саркоїдоз серця – 0,8%, синдром подовженого інтервалу Q-T – 0,8% [3, 10, 27]. Особливу групу становить ряд диспластикозалежних змін серця та крупних судин, яким більшість авторів відводить другорядне значення в розвитку РССС [10, 19, 24, 27]. Але, проаналізувавши літературні джерела, ми встановили, що в сумі ця група причин становить близько 10-15% випадків РССС. Так, у загальній структурі РССС міксоматозна дегенерація стулок мітрального клапана зустрічалась у 2-3%, розрив аневризми аорти – 3-3,1%, патологічна звивистість коронарних артерій – 2,5-13,7% [10, 27]. Крім того, привертає увагу значна частота малих аномалій розвитку серця, які діагностуються як знахідки при РССС. Підтверджують це дані, отримані на секційному матеріалі померлих раптово при гострій лівошлуночкової недостатності: крайові ділянки склерозу і гіалінозу з потовщенням стулок клапанів зустрічались у 23%, пролапс мітрального клапана – 4%, пролапс трикуспідального клапана – 3%, аномально розташовані хорди – 11 %, потовщення окремих шлуночкових хорд – 3%, зменшення числа хорд – 5%, розширення кореня аорти – 19%, патологічна звивистість аорти та коронарних судин – 21%, трахеобронхомалія – 7%, трахеобронхомегалія – 3%, нефроптоз – 17% [20].

Особливу групу ризику при вирішенні питань допуску до занять фізичними навантаженнями складають особи з наявністю малих аномалій розвитку, що можуть бути проявом дисплазії сполучної тканини. У ряді випадків до занять спортом допускаються особи з такими змінами, як пролапси клапанів, аномально розташовані хорди шлуночків серця, а також особи з деякими електрокардіографічними особливостями (порушення процесів реполяризації, ритму серця) [19]. Більше того, у деякі види спорту цілеспрямовано відбирають осіб, які мають різні фенотипові прояви синдрому дисплазії (високий зріст і збільшення розмаху рук – для греблі, волейболу

й баскетболу; астенична конституція і гіпермобільність суглобів – для художньої гімнастики й синхронного плавання) [11]. Безумовно, ця категорія спортсменів потребує більш частого й ретельного медичного контролю.

При всьому розмаїтті уражень органів і систем у пацієнтів з дисплазією сполучної тканини ведучою патологією, яка визначає якість і прогноз життя, є кардіоваскулярні розлади [4]. Проаналізувавши літературні джерела, ми встановили, що малі аномалії розвитку серця зустрічаються серед спортсменів у 63-78%. Найбільш часто зустрічались: пролапс мітрального клапана – 24-34%, аномально розташовані хорди – 14-16,7%, пролапс трикуспідального клапана – 5,6%, сітка Хіарі в порожнині правого передсердя – 1,9%, поєднання пролапсів мітрального та трикуспідального клапанів – 3,7%, пролапсу мітрального клапана та аномально розташованих хорд – 7,4%, рудиментарний євстахієв клапан – 1,9%, дилатація синусів Вальсальви – 1,9%. [5, 7, 9, 10, 12, 15, 16, 18]. Особи з малими аномаліями розвитку серця мають підвищений ризик серйозних ускладнень, таких як бактеріальний ендокардит, порушення мозкового кровообігу, порушення ритму серця, серцева недостатність, раптова смерть [7]. В останній час з'явилися дані про те, що особи з ознаками дисплазії сполучної тканини помирають раніше, нерідко в молодому, працездатному віці, внаслідок ускладнень серцево-судинних захворювань: фібриляції шлуночків, тромбоемболії легеневої артерії, геморагічного шоку внаслідок розриву аневризми аорти, крововиливів у мозок у результаті розривів артерій, профузних кровотеч, зумовлених розривом дрібних артерій внутрішніх органів – маточних, носових, стравохідних [4]. Одним із ускладнень при пролапсі мітрального клапана є порушення ритму серця, частота виявлення яких у підлітків за останні роки збільшилась у декілька разів [2], де ведуча роль у розвитку екстрасистолій надається наявності пізніх потенціалів. У спеціальній літературі показана проаритмогенна роль малих аномалій серця в осіб молодого віку [18]. У деяких дослідженнях автори вказують на взаємозв'язок порушень ритму серця зі ступенем міксоматозної дегенерації стулок клапанів серця [16] та ступеня зворотного току крові в клапанах. Збільшення величини цих патологічних процесів може служити діагностичними критеріями загрози раптової смерті.

Швидке виснаження міокарда можливо пов'язано зі зменшенням та функціонально неповноцінністю м'язових волокон смугастих та

серцевого м'язів у осіб з астеничною тілобудовою, яке виявлялося при гістологічному, гістохімічному й електронно-мікроскопічному дослідженнях. Зміни стосуються і крупних судин – аорти й легеневої артерії: ідіопатичне розширення проксимальної частини висхідного відділу аорти, черевної аорти та легеневої артерії, формування аневризм [23].

Крім того, при підвищенні потреби організму в кисні, що необхідно для забезпечення енергетичних потреб при виконанні інтенсивної фізичної роботи, велике значення має стан опорно-рухового апарату, насамперед грудної клітки. Деформація груднини, ребер, хребта і пов'язане з ними високе положення діафрагми зменшують об'єм грудної порожнини, здавлюють, зміщують і ротують серце й крупні судини, порушуючи кровообіг. Зменшення стерно-вертебрального розміру призводить до стискання легень, що знижує їх об'єм і вентиляційну здатність. Торакальні зміни визначають редукацію судинного русла малого кола кровообігу й підвищення тиску в системі легеневої артерії. Кардіопульмональні порушення викликають гіпоксемію і включення компенсаторних механізмів, що веде до швидкого виснаження міокарда і формування серцевої недостатності [6].

Автори підкреслюють значну частоту порушень вегетативної регуляції серцево-судинної системи в осіб з дисплазією сполучної тканини [6, 7, 17, 18], що може відігравати ведучу роль у дезадаптаційних зсувах при фізичному навантаженні цього контингенту. Висока частота вегетативної дисфункції зумовлена спадковими особливостями функціонування лімбіко-ретикулярного комплексу, що включає в себе гіпоталамус, стовбур і скроневі долі головного мозку [17]. У пацієнтів з ознаками дисплазії сполучної тканини в нормальних умовах часто виявляється гіперсимпатикотонія [1, 7, 8]. При цьому, як було зазначено вище, робота серця у них супроводжується підвищенням потреби у кисні та енергетичним виснаженням кардіоміоцитів, у подальшому створюючи субстрат для розвитку фатальних порушень ритму [4]. Це диктує необхідність профілактичного дослідження стану вегетативної нервової системи у цієї категорії пацієнтів.

Як показують клінічні спостереження, випадки РС асоціюються з психологічним стресом, чим визначається вплив вищої нервової діяльності на виникнення фатальних порушень ритму серця. В експерименті було встановлено, що за допомогою подразнення різних відділів головного мозку, особливо гіпоталамуса, вдається

викликати значне збільшення частоти серцевого ритму, шлуночкову екстрасистолію [23]. Емоційний стрес, який супроводжує спортивні навантаження, призводить до активації симпатичних впливів на серце й коронарні судини, є одним із важливих факторів порушення серцевого ритму.

На сьогодні запропоновано декілька протоколів для профілактики РССС (американський, європейський та італійський). За рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів, при діагностиці малих аномалій розвитку серця у випадках наявності в анамнезі неояснених синкопальних станів, раптової смерті родичів, особливо в молодому віці, клінічних даних щодо складних надшлуночкових і шлуночкових аритмій, подовження інтервалу QT, тяжкої мітральної регургітації заняття будь-якими видами спорту протипоказані. При відсутності зазначених фактів допуск дозволяється до всіх видів фізичних навантажень [27, 28]. Але ряд спеціалістів відзначають малоінформативність та низьку чутливість стандартних методів діагностики щодо диспластикозалежної патології серця та крупних судин, а також недоступність ряду методик для скринінгового обстеження спортсменів, а тим більше для осіб, які займаються оздоровчими формами фізичної культури [14, 19].

Важливу роль у профілактиці випадків раптової смерті серед осіб з ознаками дисплазії сполучної тканини відіграватиме лікар сімейної медицини, який вперше стикатиметься з пацієнтом на дільниці. Знання діагностичних критеріїв в усіх вікових групах, діагностичної цінності зовнішніх та вісцеральних ознак дисплазії сполучної тканини, факторів ризику, значення генеалогічного анамнезу в сім'ях та врахування ступеня адаптаційних зсувів дозволить лікарю першого контакту своєчасно й грамотно проводити первинну і вторинну профілактику диспластикозалежної патології, вирішувати питання допуску до фізичних навантажень, тактику курації та профілактику випадків раптової смерті осіб з дисплазією сполучної тканини. Комплексність та складність патології, полісистемність проявів та прогредієнтність течії унеможливають встановлення діагнозу без наявності чіткого алгоритму скринінгового обстеження.

Таким чином, актуальною є розробка медичних критеріїв допуску, діагностики ранніх ознак перенапруження серцево-судинної системи, особливостей побудови тренувально-змагальних навантажень для осіб з дисплазією сполучної тканини в аспекті профілактики раптової смерті.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации / Э.В. Земцовский, С.В. Реева, Э.Г. Малев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 162-165.
2. Волосо́вец О.П. Порушення серцевого ритму та провідності у дітей на фоні пролапсу мітрального клапана / О.П. Волосо́вец, Ю.О. Марценюк // ПАГ. – 2004. – № 3. – С. 10-13.
3. Гаврилова Е.А. Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов / Е.А. Гаврилова, Э.В. Земцовский // Вестник аритмологии. – 2010. – № 62. – С. 59-62.
4. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22-25.
5. Дорофеева Е.Е. Адаптационные нарушения у спортсменов высокого класса с дисплазией соединительной ткани и их профилактика / Е.Е. Дорофеева // Материалы II Всеукр. з'їзду фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури України «Людина, спорт та здоров'я», 3-5 листопада 2008р. – К., 2008. – С. 36-37.
6. Евтушенко С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика и лечение): Руководство для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 372 с.
7. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ, 2008. – 714с.
8. Клеменов А.В. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани при пролапсе митрального клапана / А.В. Клеменов // Рос. кардиол. журнал. – 2004. – № 1 (45). – С. 87-89.
9. Куприянова О.О. Особенности ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными трабекулами левого желудочка / О.О. Куприянова, С.В. Лебедькова, Н.Б. Кривелевич // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2 (5). – С. 68-73.
10. Макарова Г.Л. Практическое руководство для спортивных врачей / Г.Л. Макарова. – Ростов-на-Дону: Изд-во «БАРО-ПРЕСС», 2002. – 800 с.
11. Михайлова А.В. Рекомендации по наблюдению за юными спортсменами с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / А.В. Михайлова, А.В. Смоленский // Тез. конф. «Спортивная медицина. Сочи 2010». – Сочи, 2010. – С. 146-149.
12. Мурашко Н.К. Дисплазия соединительной ткани / Н.К. Мурашко, А.С. Пянтковский // МЛ. – 2011. – № 3 (79). – С. 46-52.
13. М'який О.В. Аналіз серцево-судинної системи юнаків старшої школи України на прикладі Чернігівських загальноосвітніх навчальних закладів / О.В. М'який // Матеріали II-й Всерос. науч.-практ. конф. «Спортивная медицина. Здоровье и физическая культура. Сочи 2011». – Сочи, 2011. – С. 163-165.
14. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, А.Б. Шехтер [и др.] // Терапевт. архив. – 2000. – № 9. – С. 67-70.
15. Особенности сердца юных пловцов с малыми аномалиями развития сердца / А.В. Смоленский, А.В. Михайлова, Н.М. Леонова, Г.Г. Коковина // Материалы конф. «Спортивная медицина. Сочи 2010». – Сочи, 2010. – С. 125.
16. Осовская Н.Ю. Стратификация факторов риска и тактика лечения пациентов с пролапсом митрального клапана / Н.Ю. Осовская, В.К. Серкова // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 78-83.
17. Пархоменко Л. К. Вегетативна дисфункція в юнаків допризовного віку з пролапсом мітрального клапану як предиктор порушення ритму серця / Л.К. Пархоменко, Т.М. Бортна // Здоровье ребенка. – 2007. – № 4 (7). – С. 24-27.
18. Результаты суточного мониторинга артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Терапевт. архив. – 2000. – Т.72, № 4. – С. 34-40.
19. Смоленский А.В. Основные направления развития спортивной медицины на современном этапе / А.В. Смоленский, А.В. Михайлова // Спортивная медицина. – 2007. – № 2. – С. 3-9.
20. Сорокин М.А. Дисплазия соединительной ткани: внезапная смерть при дефектах клапанов, судебно-медицинская оценка / М.А. Сорокин // Сибирский мед. журнал. – 2008. – Т 23, № 1. – С. 48-51.
21. Стан здоров'я учнів загальноосвітніх навчальних закладів обговорювали на засіданні колегії СЕС України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/press>. – Назва з екрану.
22. Стратегія кардіологічного обстеження молодих спортсменів з метою попередження серцево-судинних ускладнень / О. Кішко, Я. Кляц, А. Елішанова [та ін.] // Матеріали II Всеукр. з'їзду фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури України «Людина, спорт та здоров'я», 3-5 листопада 2008р. – К., 2008. – С. 48-49.
23. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.Г. Оганов, Е.С. Котовская, В.В. Гемоннов [и др.] // Кардиология. – 1994. – № 10. – С. 22-27.
24. Шилов А.М. Предвестники и возможные пути профилактики внезапной сердечной смерти / А.М. Шилов, М.В. Мельник. – М.: Барс, 2004. – 128 с.
25. Boraita A. Sudden Death and Sport. Is There a Feasible Way to Prevent it in Athletes? / A. Boraita // Rev. Esp. Cardiol. – 2002. – Vol. 34. – P. 678-683.
26. Chevalier L. Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering „hypertrophic cardiomyopathy“ / L. Chevalier // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2009. – №3. – P. 23.

27. Maron B. J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. – 2006. – Vol. 114, N 15. – P. 1633-1644.

28. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program / D. Corrado, C. Basso, A. Pavei [et al.] // JAMA.–2006.–Vol.296, N13.–P.1593-601.



УДК 616.311.2:616.15:543.382:615.32:616.334-002-092.9

*О.Г. Романенко*

### ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС У КРОВІ І ТКАНИНАХ ЯСЕН ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра дитячої стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Ковач)

**Ключові слова:** ясна,  
експериментальний  
гастроудоденіт, антиоксидантна  
система

**Key words:** gum, experimental  
gastroduodenitis, antioxidant system

**Резюме.** С целью изучения начальных изменений в тканях пародонта при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта было проведено исследование оксидантно-антиоксидантного баланса в тканях дёсен и сыворотке крови крыс с экспериментальным гастроудоденитом. Зарегистрировано повышение уровня малонового диальдегида в гомогенатах дёсен и сыворотке крови в 1,5 и 2 раза, уровня каталазы в 3,9 и 1,6 раза соответственно. Уровень супероксиддисмутазы в тканях десны и сыворотке крови у крыс с гастроудоденитом не изменялся по сравнению с контрольной группой животных. Подобные изменения характерны для состояния гипоксии. Активация свободнорадикального окисления липидов в гомогенатах десны не сопровождалась усилением окислительной модификации белков, что проявляется практически отсутствием достоверных изменений основных маркеров-альдегидфенилгидразонов и кетонфенилгидразонов. При повышении содержания малонового диальдегида в эксперименте в тканях дёсен и сыворотке крови у крыс наблюдается относительная компенсация и напряженность антипероксидной защиты, ведущая к образованию эндогенного кислорода, что позволяет поддерживать жизнедеятельность клеток в условиях гипоксии. С увеличением интенсивности окислительного стресса, очевидно, происходит декомпенсация антипероксидной защиты и частичная утрата барьерных функций эпителиальными клетками, что увеличивает возможность возникновения воспалительного процесса в десне.

**Summary.** To study the initial changes in the periodontal tissues in diseases of the upper gastrointestinal tract, the study of the oxidant-antioxidant balance in the gum tissue and serum of rats with experimental gastroduodenitis was conducted. Increase in MDA in homogenates of the gums and blood serum by 1,5 and 2 times, and the level of catalase by the 3,9 and 1,6 times, respectively was registered. The level of superoxide dismutase in gingival tissues and serum of rats with gastroduodenitis did not change as compared to control animals. Such changes are characteristic of hypoxia state. Activation of free radical oxidation of lipids in gum homogenates is not accompanied by increased oxidative modification of proteins, which is manifested by absence of significant changes in the main marker and aldehydphenylhydrazons



*ketonphenilhydrazons. When malondialdehyde content in the gum tissue a blood serum of rats increases in the experiment relative intensity and compensation of antiperoxid protection is observed, leading to the formation of endogenous oxygen that keeps cells activity in hypoxic conditions. With increase of intensity of oxidative stress, obviously, decompensation of antiperoxid protection and partial loss of the barrier function by epithelial cells occurs; this increases the possibility of inflammation development in the gums.*

Високий рівень поширеності захворювань пародонту є результатом поєданого впливу багатьох факторів. У патогенезі захворювань пародонту провідна роль належить мікробній бляшці, але в порожнині рота здорової дитини існує система захисних механізмів, що перешкоджають реалізації патогенного потенціалу мікроорганізмів. Супутні соматичні захворювання, що мають хронічний перебіг, знижують резистентність організму дитини, виснажують систему антиоксидантного захисту (АОЗ). Доведено, що ослаблення антиоксидантного захисту та неконтрольована активність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одними з провідних ланок патогенезу хвороб шлунково-кишкового тракту, стоматологічної патології та інших захворювань [1, 4, 5, 11]. Дослідники відзначають високу ураженість тканин пародонту у дітей з патологією верхніх відділів травного каналу, але до цього часу недостатньо висвітлено питання про стан перекисного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та антиоксидантної системи в слизовій оболонці ясен при поєднанні цих захворювань. Біохімічне дослідження тканин пародонту тварин з експериментальним відтворенням хронічного гастродуоденіту дозволяє з'ясувати причини початкових змін у тканинах ясен і екстраполювати їх на пацієнтів дитячого віку.

Мета дослідження: вивчити оксидантно-антиоксидантний баланс у крові і гомогенатах ясен щурів пубертатного віку з експериментальним гастродуоденітом.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Модель хронічного гастродуоденіту відтворювалася на щурах пубертатного віку обох статей лінії Вістар масою 70-90 г (22 тварини). Контрольну групу склали 10 інтактних тварин. Лабораторним щурам протягом 40 діб вводили 50% розчин медичної жовчі інтрагастрально в кількості 1 мл на 100 г ваги тварини один раз на добу. У контрольній групі щурам інтрагастрально вводили стерильний фізіологічний розчин. При виконанні експерименту дотримувалися рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин відповідно до Європейської конвенції. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20мг/кг маси тіла внутрішньоочеревино) шляхом тотального кровопускання із серця. Гомогенати ясен отримували шляхом розтирання з товченим склом навіски тканини в 0,9% розчині NaCl з наступним центрифугуванням при 2500 g протягом 15 хвилин. Стан оксидантно-антиоксидантного балансу оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) (І.Д. Стальна, Т.Г. Гарішвілі, 1977) [12] в модифікації М.С. Гончаренко та співавт., (1985) [2], а також за активністю супероксиддисмутази (СОД) (Е.В. Макаренко, 1988) [8] і каталази (М.А. Королюк та співавт., 1988) [7] в плазмі крові та гомогенатах ясен. Показники окисної модифікації білка в плазмі крові та гомогенатах ясен щурів визначали за методом В. Halliwell (1985) [14].

Статистична обробка цих досліджень проводилася з використанням ліцензійної програми STATISTICA 6.1. Визначали середню арифметичну величину (M), величину помилки середнього (m), критерій значущості (t) Стьюдента, ступінь достовірності відмінностей (p).

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз стану перекисного окиснення ліпідів показав, що концентрація малонового діальдегіду в гомогенатах тканинах ясен щурів з експериментальним гастритом і дуоденітом збільшується в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою інтактних тварин (таблиця). Але активація вільнорадикального окиснення ліпідів у гомогенатах ясен не супроводжується посиленням окиснювальної модифікації білків, що проявляється практичною відсутністю достовірних змін основних маркерів ОМБ: альдегідфенілгідрозонів (АФГ), які є показниками фрагментації, і кетонфенілгідрозонів (КФГ), які є показниками агрегації білкової молекули.

**Показники оксидантної та антиоксидантної активності  
у гомогенатах ясен щурів (M ± m)**

Групи тварин	СОД (у.о./мг білка)	Каталаза (мкат/мг білка)	МДА (нмоль/мг білка)	АФГ (у.о./мг білка)	КФГ (у.о./мг білка)
Контрольна (n =10)	3,4±0,2	14,1±0,7	1,8±0,1	0,2±0,0	0,3±0,0
Експериментальна (n =22)	3,2±0,4 p=0,02	55,6±2,1 p<0,001	2,7±0,1 p<0,01	0,3±0,0 p<0,07	0,3±0,0 p=0,6

П р и м і т к а : p-достовірність показників порівняно з контрольною групою тварин

У той же час наше дослідження показало активацію антиоксидантної системи у відповідь на інтенсифікацію процесів ПОЛ. Активність каталази гомогенатів ясен щурів з експериментальним гастродуоденітом значно підвищувалася (p <0,001). Рівень активності супероксиддисмутази (СОД) в експериментальній групі не мав достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою. Дослідження сироватки крові показало, що вміст МДА у щурів з експериментальним гастритом і дуоденітом збільшується в 2 рази (p <0,01) порівняно з групою інтактних тварин. Відповідно спостерігалось підвищення активності каталази до 12,3 ± 0,6 мкат / мг в експериментальній групі проти 7, 6 ± 0,4 мкат / мг (p <0,01) у контрольній групі тварин, що характерно для стану гіпоксії. Інші показники оксидантно-антиоксидантної активності сироватки крові в експериментальній і контрольній групах щурів достовірних відмінностей не мали. Підвищення вмісту малонового діальдегіду при одночасному підвищенні рівня каталази свідчить про відносну компенсацію і напруженість антипероксидного захисту. Очевидно, сигнальними посередниками в процесі підвищення активності антиоксидантних ферментів можуть бути продукти ПОЛ [9]. Деякі автори вважають, що первинній атаці АФК піддаються не ліпіди, а білки плазматичних мембран [4,13]. Однак стабільний зміст основних маркерів ОМБ у гомогенатах ясен і сироватці крові тварин при експериментальному гастродуоденіті не підтверджує цієї теорії. Як відомо, одну з перших ліній захисту клітин від агресивної дії вільних радикалів забезпечують ферменти – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонзалежна пероксидаза та трансфераза, що видаляють органічні перекиси [3,5]. У той же час у захисті клітин від окиснювального стресу, викликаного високими концентраціями перекису водню, ключова роль належить каталазі. Встановлено, що накопичення в середовищі перекису водню веде до інактивації

СОД [13]. При збереженій активності каталази активність СОД не пригнічується. У нашому випадку в тканинах ясен і сироватці крові активність СОД не змінена порівняно з контрольною групою, що свідчить про повну інактивацію утворених перекисів каталазою. Як показують літературні дані, вільнорадикальні реакції, які відбуваються в організмі, безпосередньо ведуть до утворення ендogenous кисню [3, 4, 11]. При цьому підвищується активність каталази, а концентрація малонового діальдегіду знижується. Автори дійшли висновку, що пероксид водню не тільки проявляє окиснювачу дію, але й прямо бере участь у підтримці окиснювально-відновних процесів, які підвищують активність утилізації недоокиснених метаболітів. Таким чином, функціонування системи ПОЛ спрямовано на збільшення антиоксидантного потенціалу живої системи, підтримання в тканинах високого рівня кисню. Каталаза - це антиокиснювальний фермент, який не тільки виконує функції антирадикального захисту, усуваючи активні форми кисню і знімаючи їх токсичний вплив на клітинні мембрани, але й бере участь в ініціації оксигенації гемоглобіну. Розпад H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до води і кисню в результаті реакції, що здійснюється каталазою, створює умови для оксигенації частини відновленого гемоглобіну [3, 10]. Таким чином, в умовах гіпоксії відбувається накопичення недоокиснених продуктів і, як наслідок, накопичення проміжних активних радикалів, що, у свою чергу, активізує вироблення каталази.

**ВИСНОВКИ**

1. При підвищенні вмісту МДА в експерименті в тканинах ясен і плазмі крові спостерігається відносна компенсація і напруженість антипероксидного захисту, яка призводить до утворення ендogenous кисню і оксигенації гемоглобіну.
2. При гіпоксії функціонування системи ПОЛ спрямоване на підтримку в тканинах достатнього рівня кисню, необхідного в аеробному

енергетичному обміні. Зі збільшенням інтенсивності окисного стресу, очевидно, відбувається декомпенсація антипероксидного захисту і часткова втрата бар'єрних функцій епітеліальними клітинами, що збільшує можливість виникнення запального процесу в яснах.

3. Перспективи подальших досліджень ми бачимо у визначенні методів корекції оксидативного стресу в тканинах слизової оболонки ясен, що виникає на тлі гастроудоденальної патології та апробації цих методів у клініці.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоклицкая Г.Ф. Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной тяжести / Г.Ф. Белоклицкая // Современ. стоматология. – 2000. – № 1. – С. 38–41.
2. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латина // Лаб. дело.-1985.- №1.- С.60-61
3. Зинчук В.В. Роль кислородсвязующих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма / В.В. Зинчук, М.В. Борисюк // Успехи физиол. наук. – 1999. – Т. 30, № 3. – С. 38–48.
4. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Лапкин, Е.Б. Меньщикова. - М.: Наука, Интерпериодика, 2001. - 343с.
5. Казимирко В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев // Здоровье Украины. – 2004. - № 98. – С. 40-45.
6. Коровина Н.А. Антиоксиданты при обострении хронических гастроудоденитов у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.В. Скоробогатова // Врач.-2007.-№9.-С.79-81.
7. Королук М.А. Метод определения активности каталазы / М.А.Королук, Л.И.Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело.-1988.- №1.- С.16-19.
8. Макаренко Е.В. Комплексное определение супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени / Е.В.Макаренко // Лаб. дело.-1988.- №11.- С.48-50.
9. Петрина С.Н. Роль липидов в адаптационных реакциях организма на экстремальные воздействия / С.Н. Петрина, Л.В. Юшина // Патол. физиология. и эксперим. терапия. - 1989. - № 2. - С.51 - 53.
10. Подходы к пониманию механизмов образования эндогенного кислорода / М.Ф., Тимочко Я.И., Алексевич Л.И., Кобылинская Е.А. Коваленко // Neuroxia Medical J. – 1996. – № 2. – С. 65.
11. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро или зло? / В.П. Скулачев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 12–18.
12. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д.Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии.- М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
13. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н.П. Чеснокова, Е.В. Поникалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современ. естествознания. – 2006. – № 7 – С. 29-36.
14. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / В. Halliwell, J.M. Gutteridge. – Oxford: Clarendon Press, 1985. – 346p.



УДК 616.311 : 616 – 071.4 : 616.8 – 009.613 : 001.4

*Є.Н. Дичко,  
А.В. Самойленко*

## ТЕРМІНОЛОГІЯ БОЛЬОВОГО ТА ПАРЕСТЕТИЧНОГО СИНДРОМУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра терапевтичної стоматології  
(зав.- д. мед. наук, проф. А.В. Самойленко)*

**Ключові слова:** *термінологія, синдром, «глосалгія», «глосодинія»*  
**Key words:** *terminology, syndrome, "glossalgia", "glossodynia"*

**Резюме.** *Нейростоматологические заболевания проявляются в полости рта и на коже лица разнообразными болевыми ощущениями и парестезиями. Если невралгия, неврит и каузалгия сопровождаются интенсивными болевыми пароксизмами, то глоссалгия и глоссодиния – относительно терпимыми, но постоянными и изматывающими болевыми ощущениями. Это выводит больного из привычного образа жизни, а нередко вводит в депрессивное состояние признаками канцерофобии. Есть разные представления о патогенезе болевого феномена. Особенно*

обоснованным следует признать нейрогенные и сосудистые изменения в организме с участием вегетативной иннервации и реализации боли в конкретных отделах СОПР и на коже лица больного. Пробелы в понимании природы возникновения и развития глоссалгии и глоссодинии породили разные названия такого патогенетического процесса, от чего он изобилует различной терминологией. Чаще всего терминами пытаются объяснить этиологию или патогенез болевого феномена. Исследовано существующее в настоящий момент терминология болевого и парестетического синдрома представленного в научной литературе неврологами, психиатрами и нейростоматологами. Этот синдром насчитывает около двадцати наименований, нередко они отражают лишь клинические признаки и топiku проявлений. И лишь некоторые из них носят в своём наименовании элементы этиологии, в большинстве случаев без глубокого обоснования. В связи с этим, возникают сложности в наименовании патологического процесса в СОПР, точно отображающего природу заболевания, что вносит разногласие среди специалистов. Авторы рекомендуют обозначить феномен как «глоссалгия» и «глоссодиния».

**Summary.** *Neurosomatic diseases manifestations in the oral cavity and on the skin of the face are various in pain and paresthesia sensations. Neuralgia, neuritis and causalgia are accompanied by intensive pain paroxysms, glossalgia and glossodynia by relatively tolerant, but constant and exhausting pain sensations. This drives patient out of habitual way of life, and often drives into depressive state with signs of cancerophobia. There exist various notions on pathogenesis of pain phenomenon. Neurogenic and vascular changes in the body with vegetative innervation and realization of pain in specific parts of oral cavity mucosa and on the skin of the face should be considered as specifically grounded. Gaps in understanding of nature of appearance and development of glossalgia and glossodynia gave rise to different names of these pathogenetic processes with further abundance of terminology. More often it is etiology or pathogenesis of pain syndrome that is explained by terms. Terminology of pain and paresthetic syndrome, presented in scientific literature by neurologists, psychiatrists and neurodentists, existing nowadays is investigated. This syndrome has about twenty names, often they reflect only clinical signs and topic character of manifestations. Only some of them have elements of etiology in their designation, in the majority of cases without profound justification. Due to this fact there appear difficulties in designation of pathologic process in oral cavity mucosa, which precisely reflect nature of the disease; this brings difference of specialists' opinion. The authors recommend to define this phenomenon as "glossalgia" and "glossodynia".*

Відомості про больовий та парестетичний феномен слизової оболонки порожнини рота (СОПР) мають свою історію і беруть початок ще з часів Гіпократата. Але глибокі наукові дослідження з природи виникнення цього патологічного явища та механізму його розвитку з'явилися лише в останні десятиріччя. При цьому подібні болісні відчуття виникають у покривних тканинах порожнини рота, найбільш часто в язиці, щоках, губах, зіві, піднебінні, яснах, а в низці випадків можуть мати більш віддалену локалізацію, знаходячись на шкірі обличчя, живота, на стегнах і навіть статевих органах. Хворі можуть відчувати неприємні больові та парестетичні явища в очах, порожнині носа. Нестерпні та постійні неприємні відчуття без елементів ураження на покривних тканинах чи інших

видимих змін мають певною мірою загадковий характер як для хворого, так і лікаря. І від цього виникає підозра про можливе тяжке захворювання прихованого інфекційного чи навіть онкологічного характеру. Тому хворий знаходиться в постійній напрузі та очікуванні загрози здоров'ю і навіть життю, що можна розцінити як стан неврастенії, психастенії та депресії.

Існує декілька думок щодо природи появи та механізму розвитку і формування больового та парестетичного феномену СОПР, особливо ґрунтовними дослідження московської школи неврологів В.О. Смирнова, Л.Г. Єрохіної та В.Є. Гречко (1973, 1974, 1976). Разом з тим у докторських дослідженнях українських вчених-стоматологів О.С. Яворської, Є.Н. Дичка, Л.Ю. Серебренікова (1966, 1978, 1982, 2012) достатньо аргументовані

етіологія і патогенез глосалгії і глосодинії, що дозволяє в комплексному лікуванні використати засоби етіотропного та патогенетичного спрямування. Грунтовний комплексний підхід до лікування парестетичного та больового синдрому СОПР має високу результативність – у межах 60-90% випадків, що підтверджує обґрунтованість пояснення природи патологічних змін, доведених цими дослідженнями. Проте, глибинні зміни в організмі хворих з подібними больовими синдромами на рівні центральної, вегетативної нервової, серцево-судинної чи ендокринної системи, поламок у системі адаптації організму до постійно мінливих умов життя ще залишаються поза увагою досліджень. Особливо невивченим залишається питання імунної системи в деяких ланках ланцюга патогенезу больового феномену, вірогідність чого досить висока.

Таким чином, залишаючись виключно складною проблемою в нейростоматології, больовий та парестетичний феномен СОПР до того ще має значну кількість найменувань, відомих неврологам, психіатрам та стоматологам. Терміни глосалгії та глосодинії через надто широкий спектр їх визначень може викликати певні труднощі не тільки у хворого, але й лікаря, оскільки з одного боку відображає клінічні прояви та топіку виникнення, а з іншого – уявну природу їх появи. Водночас необхідно погодитись з думкою теоретиків медицини, що в назві захворювання повинна бути відображена його етіологія або, у винятковому випадку разі, патогенез.

Перше клінічне вивчення глосалгії провів Boisson<sup>1</sup> (1854) під назвою «глосодинія», тобто парестетичний феномен в язиці. Цей термін було прийнято більшістю вітчизняних та зарубіжних дослідників (Ю.Ю. Платонов, 1933; Я.С. Пеккер, 1948; О.І. Марченко, 1965; Е. Schvimmer, 1988; Sch.F.Giplin, 1936; М. Корецьку, 1945; М. Skach, 1952; Н.Е. Simpson, 1984; І.Н. Quinn, 1966). Але нерідко при цьому парестезії поєднувались з больовими відчуттями, тому у вітчизняній науковій літературі з'явився термін «глосалгія» (С.В. Боровський, 1957; Б.М. Лісовецький, 1986). У той же час київські вчені Ю.М. Судаков (1964) та О.С. Яворська (1967) категорично заперечували змішування цих двох термінів як захворювань з різними патогномонічними ознаками та субстратом патології при глосодинії і глосалгії, що дає право вважати їх різними нозологічними одиницями.

Враховуючи, що парестезії в порожнині рота часто носять надмірно гострий характер і ви-

никають не тільки в язиці, глосалгію називають «пекучими болями в язиці» (Ю.Ю. Платонов, 1951; К.А. Орлова, 1963), «парестезіями порожнини рота» (Т.Т. Школяр, 1957), «синдромом ротової печії» (S.I. Silverman, 1967), «ідіопатичним стоматитом» (D.A.Kerr, 1973), «печією порожнини рота» (I.-V. Wagner, 1974), «печією язика» A.Elfenbaum, 1969). Разом з тим, використання дослідниками терміну «неврози язика» (А.С. Верлоцький, 1948), «нейрогенні ураження язика» (Є.Д. Котляр, 1955), «рефлекторно підвищена чутливість язика» (G.Morelli, 1928) підкреслює неврогенний характер глосалгії та глосодинії. Не знаходячи причин виникнення парестезії в СОПР, D.E. Fiskin et R.Moulton (1946) запропонували іменувати глосалгію «ідіопатичним оролінгвальним болем».

У низці випадків підкреслюють значення трофічних порушень у тканинах язика при глосалгії і тому визнають доцільним та більш відповідним термін «глосагра» або «глосопіроз» (Z. Ianczuk, 1960).

На думку неврологів, найбільш доцільним слід вважати термін «стомалгія», оскільки назви «глосалгія» чи «глосодинія» недостатньо повно характеризують локалізацію больового процесу, а термін «парестезія» не є діагнозом, оскільки все це є симптомами (В.В. Міхєєв, 1966). Враховуючи, що в клініці глосалгії домінує печія та зуд (тобто категорії болю), термін «стомалгія», за його уявленням, найбільш точно відображає дійсний зміст захворювання.

У наступні роки дослідники більше схиляються до думки, що глосалгія є складним симптомокомплексом з неясним механізмом розвитку, тому її краще іменувати «різноманітними болісними синдромами порожнини рота» (P.Dumas, M.Drouin, 1961) або «синдромом глосалгії» (О.І. Євдокимов, 1974).

Проте слід визнати правомірність двох термінів, що визначають парестетичний та больовий синдром в СОПР – це «глосалгія» і «глосодинія». По-перше, локалізація болісних явищ у порожнині рота виникає в більшості випадків у слизовій оболонці язика (кінчик, спинка, бічні поверхні) і значно менше на інших ділянках СОПР. І, по-друге, що дуже важливо в розумінні природи больового феномену, якщо глосодинія – це вісцерорефлекторний бульбарний синдром у вигляді парестезій (О.С. Яворська, 1966), то глосалгія – це ішемія СОПР вегетативного генезу у вигляді категорій болю переважно на фоні симпатотонії (С.Н. Дичко, 1982).

<sup>1</sup> – термінологія глосалгії та глосодинії рекомендована іншими дослідниками, цитується за С.Н.Дичко [ 6 ]

### ПІДСУМОК

Підсумовуючи свідчення з термінології больового та парестетичного феномену в СОПР, слід зауважити, що до цього часу існує понад 20 термінів, якими користуються дослідники в неврології, психіатрії та стоматології. На жаль, жоден з термінів не задовольняє вимоги фунда-

ментальних медичних дисциплін, які вимагають ввести в назву хвороби зміст її природи, а не клінічні ознаки. Тому слід позначити такі феномени термінами «глосалгія» та «глосодинія», враховуючи, що вони недосконалі і потребують подальшого визначення.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дычко Е.Н. Глоссалгия (аспекты патогенеза и лечения): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.0 1.22 «Стоматология» / Е.Н. Дычко. – М., 1982. – 39с.
2. Дычко Е.Н. Значение калликреин-кининовой системы в патогенезе глоссалгии / Е.Н. Дычко., И.В. Ковач, И.А. Романюта // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С. 110-113.
3. Дычко Е.Н. Особенности вкусовой чувствительности при глоссалгии / Е.Н. Дычко, П.Л. Срибник, Н.О. Лисюк // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С. 71-74.
4. Дычко Е.Н. Психоэмоциональные состояния у больных с глоссалгией / Е.Н. Дычко., А.В. Штомпель, П.Л. Срибник // Сб. работ науч.-практ. конф. ДМИТиНМ. – Д., 2012. – С. 36-38.
5. Смирнов В.А. Заболевания нервной системы лица / В.А. Смирнов. – М., 1976. – 239 с.
6. Срибник П.Л. Метаболізм катехоламінів в зоні інервації ВПШВ при його подразненні в експерименті / П.Л. Срибник, А.В. Вербицька, Є.Н. Дичко // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С.18-21.
7. Rex John N. Clinical Infection Diseases / N. Rex John, I. Thomas, I. Walsh // Ann. Rev. Immunol. –2000. – Vol. 14. – P. 662-673.
8. Michal Stroka. Периодонтология 2000 / Michal Stroka // Новое в стоматологии. – 2000 – № 4. – С. 24-38.
9. Selving K.A. Periodontal Wound healing and regeneration / K.A. Selving // Periodontology.– 1999. – P.21-39.



УДК 616.24–002.5:616.98:578.828 ВІЛ–085:615.281.8

**Д.Г. Крижановський,  
Н.А. Марченко**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ  
ХІМІОТЕРАПІЇ У ПОЄДНАННІ З  
АНТИРЕТРОВІРУСНОЮ ТЕРАПІЄЮ У  
ХВОРИХ З КО-ІНФЕКЦІЄЮ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фтизіатрії  
(зав. – д. мед. н., проф. Д.Г. Крижановський)

**Ключові слова:** ко-інфекція  
туберкульоз/ВІЛ,  
антиретровірусна терапія,  
ефективність лікування  
туберкульозу

**Key words:** co-infection TB/HIV,  
antiretroviral therapy, outcomes of  
tuberculosis treatment

**Резюме.** Среди населения Украины по обобщающим литературным данным более 30 % ВИЧ-инфицированных болеет туберкулёзом и около 30–40% заболевших умирает от туберкулёза [1]. Назначение антиретровирусной терапии (АРТ) повышает эффективность лечения и увеличивает выживаемость больных. [10]. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 104 больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, разделенных на группы: основную (52 человека), у больных которой на фоне интенсивной фазы химиотерапии была назначена антиретровирусная терапия, и контрольную (52 человека), больных которой лечили только противотуберкулезными препаратами. Изучены результаты лечения туберкулёза при одновременном проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. В результате исследования выявлено, что стандартные 5-ти компонентные режимы химиотерапии без применения АРТ имеют низкую эффективность – улучшение достигают у 61,5% больных, у остальных пациентов не получают существенной положительной динамики или наблюдают ухудшение и летальный исход. Антиретровирусная терапия повышает эффективность лечения как за частотой прекращения бактериовыделения (в 2 раза), так и за суммарными показателями лечения – рассасыванием инфильтративных и очаговых изменений в легких и регрессией пораженных лимфатических узлов (на 27 %). Антиретровирусную терапию необходимо назначать на протяжении интенсивной фазы химиотерапии, что позволяет существенно повысить результаты лечения туберкулёза.

**Summary.** Changes towards worsening of epidemiologic situation as for tuberculosis in a great extent are caused by spread of HIV-infection among population of Ukraine. By generalized literature data over 30 % of HIV-infected patients suffer from tuberculosis and about 30 – 40 % of patients die from tuberculosis [1]. Administration of anti-retroviral therapy (ARVT) during intensive phase of chemotherapy increases treatment results and patients' survival rate [10]. Retrospective analysis of direct results of treatment of 104 patients with co-infection tuberculosis/HIV was carried out. All patients, enrolled in the investigation by methods of matching of pairs by form, prevalence of tuberculosis process and severity of HIV-infection were divided into groups: basic group (52 patients) with administered anti-retroviral therapy on the background of intensive chemotherapy phase and control group (52 patients), undergoing treatment with anti-tuberculosis agents only. As a result of investigation there may be drawn a conclusion that standard 5-component chemotherapy regimens without ARVT usage have low efficacy – improvement is achieved in 61,% of patients; the rest of patients do not achieve significantly positive dynamics, either worsening of state or lethal outcomes are observed. Anti-retroviral therapy increases treatment efficacy both in stopping of bacteria-excretion (by 2 times) and by summative treatment indices – resolution of infiltrative and focal changes in the lungs and regression of affected lymphatic nodes (by 27 %). Antiretroviral therapy should be administered during intensive chemotherapy phase; this makes it possible to significantly increase results of tuberculosis treatment.

Зміни, що відбулися у бік погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу, значною мірою зумовлені поширенням ВІЛ-інфекції серед населення України. За узагальненими літературними даними понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30 – 40 % захворівших помирає від туберкульозу [1].

Висока смертність хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ зумовлена низкою причин: несвоєчасним діагностуванням туберкульозу на стадії генералізованих процесів, вираженим ступенем імунодефіциту, що супроводжується іншими опортуністичними захворюваннями, окрім туберкульозу, і пов'язана з цим необхідність раннього початку антиретровірусної терапії з високим ризиком розвитку тяжкого синдрому реконституції імунітету, висока частота хіміорезистентних форм туберкульозу у раніше лікованих хворих [3, 6, 9]. Призначення АРТ протягом інтенсивної фази хіміотерапії підвищує ефективність лікування і збільшує виживання хворих [10]. На сучасному етапі призначення антиретровірусної терапії (АРТ) вважається необхідною умовою лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ не залежно від стадії ВІЛ-інфекції [7]. АРТ широко впроваджена в Європейських країнах та Сполучених Штатах Америки, в яких лікуванням охоплено 80-95 % ВІЛ-позитивних осіб [5, 8]. У країнах, що розвиваються, рівень охоплення АРТ значно нижчий, що зумовлено не тільки вартістю лікування, а й проблемами, пов'язаними зі схильністю до лікування в осіб з ризикованою поведінкою та несвоєчасним діагностуванням ВІЛ-інфекції на стадії клінічних проявів захворювання, найчастішим з яких є захворювання на туберкульоз. У більшості пацієнтів з ко-інфекцією АРТ призначають після завершення основного курсу хіміотерапії з приводу прогресування імунодефіциту [4]. Відкладання призначення АРТ хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ відбувається внаслідок низької ефективності лікування та збільшення частоти побічних реакцій через сумачію токсичної дії антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів [2,4]. Відсутність АРТ сприяє прогресуванню імунодефіциту та замикає хибне коло щодо несприятливого наслідку захворювання.

Метою цього дослідження було вивчення ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від призначення АРТ під час основного курсу хіміотерапії. .

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений ретроспективний аналіз безпосередніх результатів лікування 104 хворих з ко-

інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Усі хворі, які включені у дослідження методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, були поділені на групи: основну (52 особи), у хворих якої на фоні інтенсивної фази хіміотерапії була призначена антиретровірусна терапія, та контрольну (52 особи), хворих якої лікували лише протитуберкульозними препаратами.

Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за віком, переважали особи від 20 до 30 років: 29 (55,8%) хворих в основній групі та 32 (61,5%) — у контрольній ( $p>0,05$ ). Решта хворих була віком від 31 до 50 років. Групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих переважали чоловіки в обох групах – відповідно 84,6% та 84,6% ( $p>0,05$ ).

Групи порівняння були ідентичні згідно з випадком туберкульозу. В обох групах були хворі з вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ). Туберкульоз легень був у 29 (55,8 %), у інших хворих легеневий процес поєднувався з позалегеновим (ексудативний плеврит, туберкульоз внутрішньогрудних, черевних і периферичних лімфатичних вузлів). Інфільтративна форма туберкульозу легень була у 55,8 %, у решти пацієнтів були дисемінована форма. Бактеріовиділення визначали у 31 (59,6 %) хворого кожної групи, деструкції в легенях визначали відповідно у 29 (55,8 %). Усі пацієнти, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях.

В обох групах були пацієнти з III та IV стадіями ВІЛ-інфекції. В обох групах III стадія ВІЛ-інфекції була в 29 випадках (55,8 %), IV стадія – у 23 хворих (44,2 %),  $p>0,05$ . Хворі основної та контрольної групи мали супутні вірусні гепатити В або С або В і С відповідно у 38,5 % та 34,6 % випадках ( $p>0,05$ ).

Лікування розпочинали за стандартною схемою для I клінічної категорії, як правило, комбінацію 5 протитуберкульозних препаратів для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та стрептоміцин. Інтенсивну фазу завершували після припинення бактеріовиділення, але не раніше ніж через 3 міс. У дослідження включили тільки тих пацієнтів, які лікувались не менше 3-х місяців в режимі інтенсивної хіміотерапії. Підтримувальну фазу лікування проводили до повного розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, але не менше 5 міс. Оцінку ефективності лікування туберкульозу проводили після завершення інтенсивної фази хіміотерапії через 3 місяці лікування. Антиретровірусну терапію призначали під



час проведення інтенсивної фази хіміотерапії, переважно наприкінці 1 або 2 місяця лікування (у 28 хворих), у решти хворих – протягом 3-го місяця лікування. У переважної більшості хворих схема лікування включала 1 нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) (ефавіренз) + 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) (ламівудин + зидовудин або тенофовір + ембрицитабін) – у 36 (69,2%) осіб, у решти пацієнтів – 1 посилений інгібітор протеаз (ІП) (лопінавір/ритонавір) + 2 НІЗТ (ламівудин + зидовудин або тенофовір + ем-

брицитабін). Порівняння групових значень та оцінку достовірності відмінностей визначали за допомогою непараметричних методів рангової статистики із застосуванням U-критерію Уїлксона–Манна–Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ефективності лікування хворих основної та контрольної груп за показником припинення бактеріовиділення через 3 місяці інтенсивної фази хіміотерапії представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 3 місяці)

	Кількість бактеріовиділювачів	Припинення бактеріовиділення		Кількість хворих з деструкцією	Загоєння деструкцій	
		абс. число	%		абс. число	%
Основна	31	24	77,4	29	15	48,4
Контрольна	31	12	38,7*	29	8	25,8

Примітка. \* — міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється,  $p < 0,05$

Протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих основної групи досягли високих результатів лікування порівняно з пацієнтами контрольної групи. Як свідчать дані табл. 1, припинення бактеріовиділення досягли вдвічі частіше, ніж у хворих контрольної групи, що вірогідно відрізнялось. За частотою загоєння деструкцій у легенях міжгрупової вірогідної від-

мінності не виявлено, проте у хворих основної групи каверни через 3 місяці лікування загоїлись у більшій кількості випадків – відповідно у 48,4% та 25,8% хворих ( $p > 0,05$ ). При оцінці сумарної ефективності лікування також встановили вірогідно кращі результати у хворих основної групи (табл.2).

Таблиця 2

#### Результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 3 місяці)

Групи хворих	Кількість хворих							
	покращення		без змін		погіршення		помер	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна n=52	44	84,6	4	7,7	4	7,7	0	0,0
Контрольна n=52	32	61,5*	12	23,1*	5	9,6	3	5,8*

Примітка. \* – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється,  $p < 0,05$

Покращення визначали у випадках припинення бактеріовиділення або вираженого роз-

смоктування інфільтративних змін у легенях у хворих без бактеріовиділення або регресії ура-

жених лімфатичних вузлів та рідини в плевральній порожнині. У хворих основної групи вірогідно частіше визначали покращення та рідше стан без змін порівняно з хворими контрольної групи, жоден пацієнт не помер. Отже, в основній групі, де застосовували АРТ, на кінець інтенсивної фази досягли більш високих результатів лікування туберкульозу, ніж у хворих контрольної групи. У контрольній групі 3 пацієнти померли, у 17 (32,4 %) не було суттєвої динаміки туберкульозного процесу або спостерігали погіршення.

### ПІДСУМОК

Отже, підсумовуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що антиретровірусна терапія суттєво підвищує ефективність лікування як за частотою припинення бактеріовиділення (у 2 рази), так і за сумарними показниками лікування – розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін у легенях та регресією уражених

лімфатичних вузлів (на 27%). Антиретровірусну терапію варто призначати під час інтенсивної фази хіміотерапії, що дозволяє суттєво підвищити результати лікування туберкульозу.

Стандартні 5-ти компонентні режими хіміотерапії без застосування АРТ мають низьку ефективність – покращення досягають у 61,5% хворих, у решти пацієнтів не отримують суттєвої позитивної динаміки або спостерігають погіршення і летальні наслідки.

Антиретровірусна терапія суттєво підвищує ефективність лікування як за частотою припинення бактеріовиділення (в 2 рази), так і за сумарними показниками лікування – розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін у легенях та регресією уражених лімфатичних вузлів (на 27%). Антиретровірусну терапію слід призначати під час інтенсивної фази хіміотерапії, що дозволяє суттєво підвищити результати лікування туберкульозу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
2. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+ / В.Н. Зими́на [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35-41.
3. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез / М.Н. Тилляшайхов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 185.
4. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3-9.
5. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendation for a public health approach 2010 revision. – WHO. – 2010. – 145 p.
6. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-Infected patients starting ART / W. Worodria [et al.] // Clin. Develop. J. Immunol. – 2011. – Vol. 2010. – P. 1-9.
7. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. API Consensus Expert Committee // J. Assoc. Physicians India. – 2006. – Vol. 54, N 3. – P. 219-234.
8. Burman W.J. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy / W.J. Burman, B.E. Jones // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, N 16 – P. 7-12.
9. Intensive phase non-compliance to anti tubercular treatment in patients with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study / P. Sardar [et al.] // J. Com. Health. – 2010. – Vol. 35, N 5. – P. 471-478.
10. Waisman, J.L. Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy / J.L. Waisman, D.J. Palmero, F.A. Alberti // Medicina . – 2001. – Vol. 61, N 6 . – P. 810-814.



**И.С. Мащенко,  
А.А. Гударьян,  
С.В. Ширинкин**

## **ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛОКАЛЬНОГО ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА В КОСТНЫХ СТРУКТУРАХ ЧЕЛЮСТЕЙ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ВНУТРИКОСТНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ**

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

*кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии*

*(зав. – д. мед. н., А.А. Гударьян)*

*Учебно-клинический центр хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии «ИНТЕР-СТОМ»*

*(ген. директор – д. мед. н., проф. И.С. Мащенко)*

**Ключевые слова:** *дентальная имплантация, мукозит, периимплантит, иммунитет*

**Key words:** *dental implants, mucositis, periimplantitis, immunity*

**Резюме.** *У результаті комплексних клінічних, імунологічних та біохімічних досліджень 48 пацієнтів вперше виявлені закономірності розвитку запальних ускладнень, локального остеопорозу і деструкції кісткової тканини після проведеної дентальної внутрішньокісткової імплантації. Показано, що множинні хірургічні травми м'яких тканин ясен і кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп при постановці 4 і більше імплантатів одночасно можуть призвести до зниження біоцидності слизової оболонки ясенних тканин, що сприяє порушенню гігієнічного стану порожнини рота і розвитку запального процесу в періімплантаційній зоні. Встановлено, що розвитку періімплантаційних мукозитів у віддаленому післяопераційному періоді сприяють масивне скупчення м'якого нальоту й зубного каменю в ділянці імплантатів, суперконструкцій і виражений дефіцит продукції sIgA слизової оболонки порожнини рота. Доведено, що фактором ризику, який має найбільше значення у формуванні запального деструктивного процесу в періімплантаційній зоні і виникненні дентального періімплантита, є різко посилена продукція секреторного ІЛ-1β.*

**Summary.** *As a result of complex clinical, immunologic and biochemical investigations of 48 patients peculiarities of development of inflammatory complications, local osteoporosis and destruction of bone tissue after performed dental intraosseous implantation were first revealed. It was shown that multiple surgical traumas of soft tissues of jaws and bone tissue of alveolar processes with putting 4 or more implants simultaneously may lead to reducing biocidity of mucosa of jaw tissues; this promotes lesion of oral cavity hygiene and development of inflammatory process in zone of periimplant. It is set that massive accumulation of soft coat and dental calculus in the area of implant, superconstruction and marked deficit of sIgA production of oral mucosa promote development of periimplant mucositis in remote post-operative period. A sharp production of secretory IL-1β is a risk factor in formation of general-destructive process in a periimplant zone, development of dental periimplant.*

За последнее десятилетие имплантология получила стремительное развитие как отдельная дисциплина, благодаря чему открылись новые возможности, расширились границы в повышении качества устранения различных дефектов зубных рядов [5, 6].

Успех лечения пациентов с использованием внутрикостных дентальных имплантатов во многом зависит от тщательности обследования больного и планирования проведения хирургического

этапа имплантации. Оценка исходного состояния особенностей морфофункционального строения периимплантационных мягких тканей и состояния костных структур альвеолярных отростков позволяет избежать ошибок, приводящих к нарушению процессов остеоинтеграции и развитию ранних и поздних воспалительно – деструктивных осложнений [1, 4, 5]. Считается, что остеоинтегрированный контакт между поверхностью имплантата и окружающей костной тканью

возможен при отсутствии патологических изменений со стороны слизистой оболочки альвеолярных отростков и сбалансированности процессов ремоделирования в костной ткани, блокирующих усиление резорбции и снижение минеральной плотности.

Иммунная система слизистой оболочки формирует защитный барьер, предохраняющий полость рта от болезнетворного воздействия различной патогенной и условно-патогенной микрофлоры. В целом, эффективная защита слизистой оболочки определяется сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета, однако ведущим фактором, по мнению всех исследователей, является секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [2, 7].

Исходя из сказанного, мониторинг состояния десневых и костных структур имеет важное значение не только при установке имплантатов, но и для прогнозирования результатов их дальнейшей остеоинтеграции.

Снижение локальной минеральной плотности костной ткани и изменение ее метаболизма вероятно может быть обусловлено длительно текущим воспалительным процессом, возникающим в периимплантационной зоне. Является ли воспаление пусковым и/или поддерживающим механизмом в прогрессировании периимплантита, могут ли локальные маркеры служить в качестве предикторов и ранних критериев у лиц с факторами риска, приводящим к нарушениям остеоинтеграции имплантата – эти вопросы являются недостаточно изученными и требуют дальнейшего уточнения.

Выдвигаемая концепция формирования локального остеопороза в костных структурах альвеолярных костей при дентальной внутрикостной имплантации предполагает, что наступившие нарушения в слизистой оболочке десны и кости на оперативную травму могут не только обусловить стойкое снижение защитного иммунного ответа, но и появление (на 7-14 сутки и более) осложнений воспалительного характера, тяготеющих к длительной хронизации и к развитию периимплантита.

Патогенез локального остеопороза при периимплантите может быть раскрыт в аспекте нарушения межклеточных взаимодействий, которые обеспечивают цитокины и адгезивные молекулы. Сформировалось представление, что провоспалительный цитокин ИЛ-1 $\beta$  рассматривается как ключевой компонент любого резорбтивного и воспалительного процесса в мягких и костных тканях. Представляет особый интерес выяснение количественных изменений пока-

зателей метаболизма костной ткани, особенно отражающих активность резорбции, после оперативных вмешательств по установке имплантатов и в условиях различной активности мукозитов и периимплантитов. Из маркеров интенсивности костной резорбции нами были отобраны наиболее чувствительные показатели – компонент С – терминального мелопептида коллагена I- типа ( $\beta$  Cross Laps) и уровень тетрарезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ – фермент). О состоянии костного формирования судили по уровню остеокальцина (ОК), синтезируемого остеобластами и по активности общей щелочной фосфатазы (ОЩФ).

Существует потребность в разработке скрининговых критериев активности воспалительно – деструктивного процесса при дентальной внутрикостной имплантации и возможность использования неинвазивных биосред, таких как слюна. Сравнительное изучение иммуно – биохимических показателей слюны будет направлено на выяснение значимости саливарных механизмов в развитии топического воспаления и нарушении костного метаболизма в альвеолярной кости у пациентов с дентальными имплантатами.

Цель исследования. Изучить патогенетические механизмы локального воспалительно-деструктивного процесса при внутрикостной дентальной имплантации в раннем и отсроченном периодах наблюдения и на этой основе разработать ранние диагностические критерии возникновения и прогрессирования локального вторичного остеопороза в костных структурах челюстей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В период с 2009 по 2012 год в хирургические отделения стоматологического профиля, являющиеся базовыми кафедрами хирургической стоматологии, обратилось 52 человека с просьбой установить им дентальные внутрикостные имплантаты в связи с частичной потерей зубов по поводу осложненного кариеса.

Включенные дефекты зубных рядов диагностированы у 16 (30,8%) пациентов, концевые – у 36 (69,2%) больных, из них в возрасте от 41 до 50 лет – 78,8% и старше 60 лет – 21,2%. У многих (63,5%) отсутствовало по 3-4 и более зуба.

Наибольшее число пациентов составили женщины (36 человек – 69,2%).

В исследование исходно не включались больные с соматическими заболеваниями и сниженной минеральной плотностью костной ткани за счет развившегося системного остеопороза в костных структурах организма.

Для формирования контрольной группы первоначально было проведено скрининговое обследование и взятие ротовой жидкости у 39 практически здоровых лиц с учетом общеклинического состояния, отсутствия жалоб и данных в анамнезе о наличии острых и хронических болезней внутренних органов и систем. Лица контрольной группы подбирались аналогичного пола и возраста в процентном отношении по сравнению с пациентами, отобранными для дентальной имплантации.

Все пациенты и лица контрольной группы обследованы с применением следующих методов: клинических, биохимических, иммунологических и клиничко – рентгенологических.

Стоматологический статус оценивали после изучения жалоб анамнеза, осмотра челюстно-лицевой области с оценкой состояния зубов и зубных рядов, слизистой оболочки полости рта, височно – нижнечелюстного сустава и прикуса. Обращалось внимание на повышение температуры тела, распространенность воспалительного процесса, степень выраженности гиперемии, отека мягких тканей, болезненности при пальпации, признаков отделяемого.

По результатам проведенного клинического и рентгенологического обследования установлено, что ширина и высота альвеолярного отростка или альвеолярной части позволяет провести установку дентальных внутрикостных имплантатов. При выборе размера имплантата также учитывали расстояние до таких анатомических образований, как нижнечелюстной канал, поверхностный синус, расположение ментального отверстия.

Кроме традиционной для пациентов этого профиля ортопантомографии изучали и учитывали особенности рентгенологической картины на томограммах челюстей в радиальной (поперечной) проекции.

Рентгенологические исследования использовали до и после операции (через 2 недели), а затем через 3, 6, 9, 12 месяцев после фиксации формирователей десны, в зависимости от результатов.

Клиническое обследование пациентов включало изучение гигиенического состояния полости рта и зоны имплантации, анализировали степени кровоточивости десен. Для цифровой оценки гигиенического состояния применяли метод Creen- Vermillion, для оценки состояния и степени воспаления десны периимплантационной области - метод Мюллемана в модификации Коуэлла [7].

Специальным исследованиям подвергалась смешанная нестимулированная слюна, забор которой проводился между 8-9 часами утра, строго натощак. За время работы использовавшиеся оборудование, методы и реагенты не менялись.

Для оценки состояния местного иммунитета полости рта проводили определение уровней содержания секреторного иммуноглобулина A (sIgA), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и уровень концентрации sICAM -1 (CD – 54).

Концентрацию sIgA определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G.Mancini [8]. Использовалась моноспецифическая сыворотка против секреторного иммуноглобулина.

Исследование содержания ИЛ-1 $\beta$  в слюне проводилось с помощью набора реагентов Pro Con ИЛ-1 $\beta$  ( Санкт – Петербург), иммуноферментным методом, по методике производителя.

Образцы слюны немедленно замораживали при -20° С вплоть до непосредственного проведения исследования. Иммуноферментный анализ осуществлялся строго по протоколу, предложенному разработчиками тест – системы.

Уровень межклеточной молекулы адгезии sICAM -1 в ротовой жидкости (слюне) выявляли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора моноклеальных антител фирмы «Bedweer Med System» (Австрия) по стандартной методике.

Определение содержания в биохимическом составе слюны уровней остеокальцина и  $\beta$ Cross Laps проведено иммуноферментным методом на люминисцентном анализаторе «Elesys2010» с использованием диагностических наборов фирмы «Hofman La Rosehe» (Швейцария), а концентрацию общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) на анализаторе "Хумо Лазер — 2000" (Германия) и наборов фирмы "Hospital Diagnostics" по методикам производителей.

Операции по постановке дентальных имплантатов выполнялись в соответствии со стандартным хирургическим протоколом с обязательным использованием направляющего шаблона под комбинированным обезболиванием. Предоперационное (до-, во время, и после-) фармакологическое сопровождение выполняемых операций включало антимикробную химиопрофилактику местными (антисептики на основе хлоргексидина) и системными средствами ( назначение антибиотика цефазолина по одному грамму внутримышечно до начала хирургического вмешательства). Назначение антибиотика проводилось и в дальнейшем в виде профилактического ( до 5 дней ) или терапевтического (7-10 дней) курсов.

В данной работе использовались только винтовые дентальные имплантаты, чаще всего диаметром 3,75 – 4,1 мм, имеющие длину, не превышающую длину корня удаленного зуба. Всего установлено 135 имплантатов. Одновременно от одного до четырех имплантатов у одного пациента. Все имплантаты имели первичную стабильность, что достигалось межкортикальной фиксацией и расположением имплантата в свежеработанной кости.

Клинико — лабораторные исследования в раннем периоде проводили до и после постановки внутрикостных дентальных имплантатов. В отдаленные сроки наблюдений на второй — третий день, после фиксации формирователей десны через 3,6,12 месяцев после установления на имплантатах ортопедических конструкций.

Рентгенологические (ортопантограммы и томограммы челюстей) исследования использовали до, после операции, затем через 3, 6 и 12 месяцев, и, в зависимости от результатов, с интервалом не менее 6 месяцев для контроля за происходящими процессами в костных структурах перимплантационной зоны по стандартным методикам.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере, работающем в операционной среде Windows -7 с помощью приложения Excel с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения средней ошибки средней арифметической (IM), t-критерия Стьюдента, коэффициента достоверности различий (p).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед операцией по постановке дентальных внутрикостных имплантатов ни в одном случае в смешанной нестимулированной слюне всех пациентов не отмечено отклонений от нормальных величин уровней sIgA, ИЛ - 1 $\beta$ , межклеточных молекул адгезии sICAM -1, маркеров костного метаболизма (ОЩФ, ТРКФ,  $\beta$  - Cross Laps, ОК). Однако у лиц старше 51 года индивидуальные показатели локального иммунитета и состояние процессов костного ремоделирования соответствовали нижней границе нормы.

Проведенные рентгенографические исследования в период до оперативных вмешательств костных изменений в альвеолярных отростках в виде остеопороза и гиперостоза не выявили.

Оценивая клинический статус больных после операции по постановке дентальных внутрикостных имплантатов, мы выявили, что более благоприятно протекает послеоперационный период у лиц с установленными дентальными им-

плантатами в количестве от 1 до 2 единиц (1 группа — 16 чел.). Клинические наблюдения на 2-3 день после хирургических вмешательств выявили у подавляющего большинства (81,3%) пациентов слабовыраженные воспалительные изменения в слизистой десны в области имплантатов, которое исчезало к концу первой недели. У этих больных регистрировались низкие значения налета («0» и «1») и индекс кровоточивости десны («0» и «1»), что указывало на хороший уровень гигиены, на отсутствие и малую активность воспалительной реакции в десневой ткани. У остальных представителей I группы возникший в эти сроки в периимплантационной зоне воспалительный процесс не ликвидировался.

Во все периоды наблюдений у пациентов I группы после фиксации формирователей десна была бледно - розового цвета, умеренно увлажнена, плотно прилегала к поверхности формирователя на всем протяжении, контуры десневого края были ровные и четкие, при зондировании отмечали устойчивое сопротивление. В области имплантов были определены низкие значения индексов гигиены и кровоточивости. Рентгенологическая картина костных структур вокруг имплантатов свидетельствовала об отсутствии деструктивных изменений и остеопоротических явлений.

Таким образом, у пациентов I группы в ранний и в отсроченный после операций период серьезных осложнений не отмечалось, что указывало на успешный исход имплантации.

После постановки 3-4 имплантатов одновременно в раннем периоде выявлено различное нарушение общего состояния и неоднотипные воспалительные изменения слизистой оболочки периимплантационной области, что явилось основанием для разделения пациентов на две группы - II (26 чел.) и III группу (10 чел.). В свою очередь, пациенты II группы, в зависимости от особенностей клинического течения воспалительных осложнений, были разделены на 2 подгруппы.

В первой подгруппе II группы больных (14 чел.) у 6 (42,9%) пациентов клиническое, параклиническое состояние тканей периимплантационной зоны в раннем периоде наблюдений практически было идентичным с описанным выше у больных I группы: выраженность клинических признаков воспалительных осложнений была минимальной. При осмотре пациентов после фиксации формирователей десны слабовыраженные воспалительные явления исчезали по истечении 8 суток.

Во 2 подгруппе II группы больных (12чел.) в раннем периоде (через 7-14 и более суток) после имплантации отмечали резковыраженную гиперемию и отечность слизистой оболочки, сглаженность контуров десневого края, незначительное увеличение региональных лимфоузлов у 4-х (33,3%) пациентов. При осмотре пациентов спустя месяц наблюдаемые нами клинические симптомы слабовыраженного воспалительного процесса почти у всех пациентов не ликвидировались. У одного (7,1%) больного сохранялся отек мягких тканей и у одного пальпировали увеличенные региональные лимфатические узлы. Невысокие показатели индексов гигиены и кровоточивости ("1" и "2") указывали лишь на удовлетворительное гигиеническое состояние вокруг имплантатов и отсутствие активных воспалительных явлений в периимплантационной зоне у анализируемых пациентов. В отсроченный период наблюдений у пациентов 2 подгруппы через 2-3 месяца после введения формирователей десны также регистрировались осложнения в слизистой оболочке десны воспалительного генеза, которые в основном (у 25% случаев) характеризовались умеренной выраженностью. Как правило, они самоликвидировались после проведения профессиональных гигиенических мероприятий. В результате динамического наблюдения отмечено повышение уровня гигиенического ухода у пациентов I и II группы. Кроме того, результаты оценки гигиенического состояния свидетельствовали о формировании у пациентов устойчивой мотивации к соблюдению правил рационального гигиенического ухода за полостью рта, имплантатами и протезными конструкциями.

Развитие мукозита имело место у 2-х пациентов в отдаленные периоды наблюдений (через 7 и 9 месяцев после наложения формирователей десны). В этом случае больные жаловались на болезненность и отечность десен, у них регистрировалась гиперемия периимплантной манжетки. При пальпации определялась плотная фибрированная десна, ее поверхность нередко имела бугристость, что является отражением длительного течения хронического воспалительного процесса в периимплантационной зоне. При этом выявлялась значительная кровоточивость мягких тканей за счет нарушений целостности эпителиальной выстилки импланто-десневой бороздки, что расценивается как важный клинический признак мукозита. Нужно отметить, что в этом случае имплантаты были достаточно остеоинтегрированы, их подвижность установить не удалось. Рентгенологи-

ческих признаков изменения структуры костных тканей вокруг имплантатов не было.

Больные III группы на 2 день после проведения оперативных вмешательств жаловались на боли в области операционной раны, подъем температуры тела, отек слизистой оболочки и мягких тканей вокруг имплантатов и в отдаленных от них участках, увеличение региональных лимфатических узлов. При наличии отека тканей вокруг имплантата всегда имела место значительная и диффузная гиперемия слизистой оболочки десны, распространяющаяся в область переходной складки. В 20,0% случаев регистрировался коллатеральный отек мягких тканей лица. Характерной особенностью для этой группы больных была и та, что в раневом экссудате всегда встречался детрит.

У 20% больных III группы к 14-15 суткам активные воспалительные явления в периимплантационной зоне купировались, после чего течение патологического процесса приобретало хронический характер.

Таким образом, у пациентов III группы в раннем периоде после дентальной внутрикостной имплантации возникали активные воспалительные осложнения, несмотря на предварительно проведенную и продолжающуюся (7-8 дней) антибиотикотерапию. Следует заметить, что появившиеся активные воспалительные осложнения не ликвидировались и спустя 14-15 суток. Лишь через 2 недели после оперативных вмешательств они тяготели к постоянной (не менее 3 недель) хронизации у подавляющего числа пациентов (80,0%). У одного больного активность воспалительных явлений вокруг имплантатов нарастала, операционная рана не заживала, появилось гнойное отделяемое, что способствовало отторжению части имплантатов менее чем через 2 месяца после хирургического лечения. После наложения и изготовления протезов уже через 2 – 3 месяца у 2-х (20 %) пациентов диагностирован мукозит, в остальных случаях (80 %) - периимплантит I и 2 класса.

При периимплантите 1-го класса больные предъявляли жалобы на незначительные боли непостоянного характера, возникающие чаще всего во время и после приема пищи. При объективном исследовании выявлена умеренная кровоточивость десен в области имплантатов, их умеренная отечность и разрастание грануляций в зоне имплантации. При пальпации экссудат не выделялся. Подвижности имплантатов нет. Рентгенологически определяется незначительная деструкция костных тканей в верхнем отделе

имплантата и явление остеопороза в этой области.

Для периимплантита 2-го класса характерно наличие постоянных болей в зоне имплантатов и подвижности ортопедических конструкций. Объективные исследования позволили установить выраженную кровоточивость мягких тканей, умеренную гиперемию и отечность десен, выделение экссудата из образования имплантат-десна. При этом имеет место отек и гиперемия мягко-тканевой манжетки и наличие патологических периимплантатных карманов глубиной 3-4 мм. Рентгенологически на ортопантомограммах обнаружены активные очаги остеопороза вокруг имплантата и горизонтальная деструкция костной ткани до дна патологического периимплантатного кармана.

Нами установлено, что цифровые показатели гигиенического состояния в области имплантатов у 2-х пациентов 2 подгруппы II группы (страдающих мукозитом) и у всех пациентов III группы колебались в пределах "2" и "3" баллов, что свидетельствовало о неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта у анализируемых пациентов и о значительном бактериальном загрязнении имплантационных конструкций.

Подтверждена известная закономерность, что мукозиты и периимплантиты формируются на фоне неудовлетворительной личной гигиены полости рта.

Полученные данные позволяют утверждать, что иницирующим фактором развития тяжелых воспалительно - деструктивных осложнений в околоимплантационных мягких и твердых тканях является скопление мягкого налета в области имплантатов. Здесь уместно заметить, что, несмотря на своевременное проведение врачебного инструктажа по рациональному уходу за имплантатами и протезными конструкциями на них, осуществление профессиональных гигиенических и лечебных мероприятий способствовало лишь кратковременному улучшению гигиенических и клинических показателей у данной категории пациентов. Сроки появления повторного отложения мягкого налета на имплантат и рецидивов тяжелых воспалительно - деструктивных осложнений вокруг имплантационных конструкций после профессиональных и лечебных вмешательств не превышали двух недель. По-видимому, такая ситуация была обусловлена снижением микробиоцидных функций локального иммунитета слизистой оболочки полости рта, наступившим вследствие самих оперативных вмешательств на альвеолярных отростках челюстей.

Подтверждением сказанного служили проведенные динамические исследования состояния локального иммунитета у больных, подвергшихся постановке дентальных внутрикостных имплантатов.

Полученные данные о функциональном состоянии локального иммунитета показали, что выраженность отклонений показателей sIgA, ИЛ-1 $\beta$  и sICAM -1 в сторону отрицательных значений в ранние послеоперационные сроки (до 14 суток) во многом зависела от количества поставленных имплантатов и формователей десен и клинического проявления возникших воспалительных осложнений в периимплантационной области. Так, у пациентов I группы содержание в смешанной слюне sIgA снижалось в пределах несколько уступающих уровню нижних границ условной нормы (табл.1). В то же время у пациентов 2 подгруппы II группы и III группы уровень sIgA был снижен практически в 1,5 - 2 раза в сравнении с данными здоровых лиц ( $0,87 \pm 0,03$  г/л и  $0,62 \pm 0,02$  г/л), параметры sIgA у больных 1 подгруппы II группы после оперативных вмешательств снижались в большей степени, чем в I группе больных ( $1,23 \pm 0,03$  г/л) ( $p < 0,05$ ) и в значительно меньшей ( $0,62 \pm 0,02$  г/л) ( $p < 0,05$ ) - в сравнении с его показателями в III группе исследуемых.

Таким образом, у обследуемых 2 подгруппы II группы и III группы пациентов имело место достоверное понижение уровня sIgA ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о сниженной барьерной и микробиоцидной функции слизистой оболочки полости рта после оперативных вмешательств на альвеолярных отростках челюстей при дентальной внутрикостной имплантации, то есть недостаток sIgA может являться фоном, на котором развиваются воспалительные осложнения. Обращают внимание резко сниженные показатели sIgA в III группе пациентов, которые сочетались с появившимися активными воспалительно - деструктивными явлениями в периимплантационной зоне.

В локальном иммунном статусе (с момента операции и до 12 суток) при введении в челюсть не более 2-х имплантатов зарегистрирован нормальный уровень ИЛ - 1 $\beta$  в смешанной нестимулированной слюне. Не обнаружено и достоверных изменений среднего содержания ИЛ- 1 $\beta$  в ротовой жидкости в целом в 1 подгруппе II группы больных (табл. 1). Лишь у 2-х пациентов 2 подгруппы II группы (в которой в дальнейшем развился мукозит) отмечено изменение количества ИЛ- 1 $\beta$  в сторону умеренного повышения.



**Содержание sIgA, ИЛ -1 $\beta$  и sICAM -1 в слюне больных с различным проявлением воспалительных осложнений в периимплантационной области (M $\pm$ m)**

Группы обследуемых	Количество пациентов	Уровень sIgA(г/л)	Уровень ИЛ-1 $\beta$ (мг/мл)	Уровень sICAM -1 (мг/мл)
Контрольная	n = 39	1,30 $\pm$ 0,02	161,4 $\pm$ 3,24	247,2 $\pm$ 20,4
I группа	n = 16	1,32 $\pm$ 0,02	159,7 $\pm$ 4,37	258,3 $\pm$ 16,3
1 подгруппа II группы	n = 14	1,23 $\pm$ 0,03	162,2 $\pm$ 4,8	289,9 $\pm$ 14,8
2 подгруппа II группы	n = 12	0,87 $\pm$ 0,03*	174,9 $\pm$ 5,57	408,1 $\pm$ 16,8*
III группа	n = 10	* 0,49 $\pm$ 0,02**	* 446,9 $\pm$ 5,58**	* 728,3 $\pm$ 20,2**

Примечание: \* p < 0,05 - достоверность различий по сравнению с данными лиц контрольной группы; \*\* p < 0,005 - достоверность различий по сравнению с данными лиц 2 подгруппы II группы

При исследовании концентрации ИЛ - 1 $\beta$  в слюне отмечалось значительное повышение уровней этого цитокина у всех больных III группы в отсроченном послеоперационном периоде.

Проведенный обобщенный анализ индивидуальных показателей уровня ИЛ - 1 $\beta$  с учетом клинического проявления воспалительных осложнений, возникших после дентальной имплантации, показал, что увеличенное содержание его в слюне больных III группы обусловлено более тяжелым течением возникших патологических явлений в периимплантационной области, чем у пациентов 2 подгруппы II группы.

Учитывая, что ИЛ - 1 $\beta$  является одним из главных медиаторов, ответственных за развитие местных воспалительных реакций, прогрессивное его повышение в слюне может свидетельствовать об усилении воспалительных реакций в мягких тканях периимплантационной зоны.

Содержание sICAM -1 в слюне у всех обследованных с воспалительными осложнениями после проведенной дентальной внутрикостной имплантации отличалось от контроля. Выраженность выявленных нарушений была связана с активностью топического воспаления в периимплантационной зоне. У I группы больных со слабо выраженными воспалительными явлениями отмечали повышение концентрации sICAM -1 в слюне до 258,3 $\pm$ 16,3 мг/мл. При наличии умеренно выраженных признаков воспалительного процесса в периимплантационной области у больных 1 подгруппы II группы уровень sICAM -1 в ротовой жидкости увеличивался до 289,9 $\pm$ 14,8 мг/мл и не имел статистической достоверности по сравнению с показателями I группы. Отмечено значительное увеличение содержания sICAM -1 в слюне у боль-

ных 2 подгруппы II группы и особенно максимально у представителей III группы с активным течением воспалительного процесса (в среднем соответственно 408,1 $\pm$ 16,8 мг/мл и 728,3 $\pm$ 20,2 мг/мл), что можно рассматривать в качестве маркера активности воспалительной реакции.

У всех пациентов III и у большинства больных (96,2%) II группы выявленные нарушения локального иммунитета, вызванные оперативными вмешательствами, осуществленными при дентальной внутрикостной имплантации, оказались непродолжительными.

Регресс изучаемых показателей начинался по истечении 6-8 суток, а полная нормализация наступила на 14-15 сутки после операции. В эти же сроки отмечалась положительная динамика в изменении состояния локального иммунитета и у представителей III группы. Однако сдвиги в функционировании иммунных факторов защиты ликвидировались у большей половины больных к 32-38 дню, по мере купирования воспалительных осложнений.

Общеизвестно, что развитие периимплантита невозможно без деструкции костных тканей в области имплантата, которая обусловлена интенсификацией резорбтивного процесса, инициирующего в начале появления очагов остеопороза, а затем и нарушение целостности костных структур челюсти в этом участке.

Нами установлено, что механизм нарушения баланса между процессами резорбции и репарации костной ткани связан с повышением в слюне содержания фрагментов коллагена  $\beta$ Cross Laps. Так, анализ изменений концентрации  $\beta$ Cross Laps в зависимости от тяжести течения воспалительно - деструктивных процессов в периимплантационной зоне показал закономерное

ее достоверное повышение ( $p < 0,05$ ), у пациентов 2-й подгруппы и III группы наблюдения (табл. 2). В целом, по I и II группе пациентов уровень  $\beta$ Cross Laps в слюне в среднем не отличался от значений контрольной группы. Однако найдено определенное изменение данного показателя

у больных II группы в зависимости от клинического проявления воспалительного процесса в периимплантационной зоне. У больных, страдающих мукозитом, концентрация данного параметра существенно превышала значения других больных II группы.

Таблица 2

**Содержание маркеров костного ремоделирования в биохимическом составе слюны у больных с различными клиническими проявлениями воспалительных осложнений периимплантационной области ( $M \pm m$ )**

Группы обследованных	Количество пациентов	Уровень $\beta$ Cross Laps (мг/мл)	Уровень остеокальцина (мг/мл)	Концентрация общей щелочной фосфатазы (ед/л)
Контрольная	n = 39	0,012 $\pm$ 0,001	1,32 $\pm$ 0,3	19,9 $\pm$ 0,7
I группа	n = 18	0,0124 $\pm$ 0,002	1,33 $\pm$ 0,2	20,7 $\pm$ 1,2
1 подгруппа II группы	n = 14	0,0122 $\pm$ 0,002	1,33 $\pm$ 0,4	21,9 $\pm$ 0,8
2 подгруппа II группы	n = 12	0,131 $\pm$ 0,003*	1,39 $\pm$ 0,2*	22,1 $\pm$ 0,4
III группа	n = 10	* 0,0148 $\pm$ 0,002**	* 1,46 $\pm$ 0,2 **	24,1 $\pm$ 0,9*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  достоверность различий по сравнению с данными лиц контрольной группы; \*\* -  $p < 0,05$  достоверность различий по сравнению с данными лиц 2 подгруппы II группы

Наряду с этим установлено, что средние уровни показателей остеокальцина и щелочной фосфатазы у больных III группы демонстрируют маловыраженное снижение интенсивности костеобразования (табл. 2).

Таким образом, в результате комплексных клинических, иммунологических и биохимических исследований впервые выявлены закономерности развития воспалительных осложнений, локального остеопороза и деструкции костной ткани после проведенной дентальной внутрикостной имплантации. Показано, что множественные хирургические травмы мягких и костных тканей альвеолярных отростков челюстей при постановке 4-х и более имплантатов одновременно могут привести к снижению биоцидности слизистой оболочки десневых тканей. Вследствие этого в последующем происходит бактериальное загрязнение имплантатов и протезных конструкций, что проявляется массивным отложением мягкого налета на них и повышением индекса гигиены до "2" и выше баллов и возникновением в периимплантационной зоне выраженных воспалительных осложнений, тяготеющих к длительному течению и хронизации в раннем послеоперационном периоде. Установлено, что диффузный воспалительный процесс может сочетаться с повышенным синтезом

ИЛ-1 $\beta$  клетками слизистой оболочки десны, который имеет ключевое значение в нарушении динамического равновесия между процессами ремоделирования в костной ткани, что определяет усиление резорбции и формирования локальных очагов остеопороза.

Исходя из выполненных исследований, наиболее существенными факторами риска развития локального остеопороза в альвеолярных отростках челюстей в области имплантатов являются:

- множественные травмы мягких и костных тканей, полученные при одновременной постановке 4-х и более имплантатов;
- снижение биоцидности слизистой оболочки полости рта (понижение продукции sIgA в слюне);
- обильное скопление мягкого зубного налета и зубного камня в области имплантатов и протезных конструкций;
- возникновение в периимплантационной зоне выраженного воспалительного процесса, имеющего тенденцию к постоянной хронизации и прогрессированию;
- повышение синтеза ИЛ-1 $\beta$  и увеличение его уровней в ротовой жидкости;
- нарушение костного ремоделирования за счет усиления процессов резорбции в костной ткани.

## ВЫВОДЫ

1. Фактором риска развития ранних послеоперационных осложнений при дентальной внутрикостной имплантации является снижение продукции sIgA слизистой оболочкой десны, инициированное множественными травмами мягких и костных тканей при постановке 3-4 и более имплантатов.

2. Ключевыми патогенетическими факторами развития периимплантационных мукозитов в отсроченном послеоперационном периоде служат

массивное скопление мягкого налета и зубного камня в области имплантатов и ортопедических конструкций и выраженный дефицит биоцидных функций слизистой полости рта.

3. К факторам риска, имеющим наибольшее значение для формирования воспалительных и деструктивных процессов в периимплантационной зоне и вероятности возникновения дентального периимплантита, относится резко усиленная продукция ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вортингтон Ф. Остеоинтеграция в стоматологии / Ф. Вортингтон, Б. Ланг, В. Лавелле. – Берлин: Квинтэссенция, 1994. – 638 с.

2. Железный С.П. Профилактика воспалительных осложнений при дентальной имплантации / С.П. Железный, В.Е. Толмачев, С.Н. Носов // Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: материалы науч.-практ. региональной конф. – Новокузнецк, 2007. – С.94-97.

3. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология.- 1990. - Т.69, № 1.- С. 80-83.

4. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология / Основы теории и практики.- Минск, 2002. – 356 с.

5. Практические аспекты клинической дентальной имплантологии: Атлас-руководство / А.В. Васильев, С.Б. Улитовский, Н.В. Васильев, И.В. Шаронов. – СПб.: Человек, 2010. – 211 с.

6. Тлустенко В.П. Дентальные периимплантиты (диагностика, клиника, лечение): монография / В.П. Тлустенко. – Самара, 2002. – 104с.

7. Experimental peri-implant mucositis in man / N.U. Zitzmann [et al.] // J. Periodontol. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. – 2001. – Vol. 28, N 6. – P. 517-523.

8. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Garbonara, S.F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, N 6. – P. 234-235.



УДК 616.35-007.271:616.62-008.22:616.83-07-053.2

*І.О. Македонський*

## РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ НЕЙРОГЕННИХ ПОРУШЕНЬ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АНОРЕКТАЛЬНИМИ АНОМАЛІЯМИ

*КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 3 ім. проф. М.Ф.Руднева ДОР»  
(гол. лікар – к. мед. н. І.О. Македонський)*

**Ключові слова:** *аноректальні аномалії, діагностика, нейрогенні порушення сечовипускання, уродинамічні дослідження*  
**Key words:** *anorectal malformations, neurogenic bladder dysfunctions, ultrasound measurement, diagnostics*

**Резюме.** *Обследовано 148 дітей з аноректальними аномаліями. Путем клінічного, рентгенологічного, ультразвукового, уродинамічного обстеження виявлені фактори, викликаючі порушення функції мочеиспускания при аноректальних аномаліях. Отмечено, что пациенты с высокими и низкими формами данного порока имеют значительный процент нейрогенных расстройств мочеиспускания. Отсутствие аномалий развития позвоночника не исключает этих детей из группы для углубленного урологического обследования. Наиболее информативными методами диагностики подобных нарушений являются ультразвуковое измерение толщины стенки мочевого пузыря, 4-х часовый мониторинг мочеиспускания и уродинамические исследования. Рекомендуются про-*

дить исследование всем детям с аноректальными пороками для своевременного выявления и лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания. Усовершенствование методов диагностики и создание алгоритма выявления патологии подобного характера на фоне АРА с целью предупреждения осложнений со стороны мочевыводящих путей является перспективным для снижения летальности и уровня инвалидности для данной группы пациентов.

**Summary.** 148 patients with anorectal malformations (ARM) were examined. Using clinical, X-ray, ultrasound and urodynamical methods of detections, factors which can cause bladder dysfunction in anorectal malformations are revealed. It was noted that patients with high and low forms of this defect have significant percentage of neurogenic disorders of urination. Absence of anomalies of spinal column development does not exclude these children from the group of scheduled profound urologic investigation. We propose ultrasound measurement of bladder wall thickness and 4-hour monitoring of voiding, urodynamic examination as early diagnostic methods of neurogenic bladder dysfunctions. For timely revealing and treatment of neurogenic disorders of urination we recommend urologic investigation to all ARM patients. Improvement of diagnostic methods and development of algorithm of revealing mentioned pathologies against ARM with the aim to prevent complications in the urinary system, being perspective in decreasing lethality and disability.

Аноректальні аномалії (АРА) включають широкий спектр вроджених вад аноректальної зони, лікування яких потребує удосконалення [1,3,6]. У групі дітей з аноректальними вадами майже у половині випадків зустрічаються асоційовані вади розвитку, а саме вади спинного мозку, хребта та сечостатевої системи, включаючи ректо-везикальні та ректо-уретральні фістули, агенезію нирок, гідронефроз та уретерогідронефроз, везико-уретеральний рефлюкс, крипторхізм, гіпоспадію [2,10]. Вважається, що описані супутні вади частіше спостерігаються у випадках високих форм АРА, але при ретельному обстеженні відзначено значний відсоток випадків виявлення цих вад і при низьких формах АРА [4,13]. Високий ризик аномалій розвитку хребта потребував проведення рентгенологічного обстеження хребта у всіх новонароджених з АРА [7,8,9]. Описаний високий відсоток нейрогенних порушень сечовипускання (НПС) у цієї категорії хворих – від 32 до 50% [11,12]. Захворюваність дітей, пов'язана з НПС на фоні АРА, перевищує захворюваність, пов'язану тільки з АРА [10]. Саме тому раннє виявлення НПС та початок лікування є життєво необхідним для цих пацієнтів. На сьогодні немає рекомендацій щодо методів та строків виявлення НПС у пацієнтів з АРА [4,5].

Метою нашого дослідження було вивчення розповсюдження нейрогенних порушень сечовипускання та можливостей їх ранньої неінвазивної діагностики у дітей з аноректальними вадами.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено обстеження 148 пацієнтів з АРА, які лікувалися у відділенні реконструктивно-пластичної хірургії на базі Дніпропетровської міської дитячої лікарні №3 ім. проф.М.Ф.Руднева за період 1990 – 2011рр. Усі діти були обстежені для виявлення аномалій крижів, структурних урологічних аномалій та дисфункцій нижніх сечових шляхів. З 2000р. проводили скринінгове УЗД хребта та МРТ для виявлення аномалій спинного мозку. Найчастіше у хлопців виявлялась ректоуретральна фістула (75,3%), у дівчат – ректовестибулярна фістула (44,8%). Усі діти з аноректальними вадами пройшли оглядову рентгенографію хребта у передньо-задній та боковій проекціях. При цьому звертали увагу на кількість та форму тіл хребців, крижів. Нижні відділи хребта вивчалися на наявність зрощення, деформацій та симетричність тіла хребця. Наявність кісткових дефектів або асиметрії вважали ознаками люмбо-сакральної дисплазії. Вимірювали сакральний індекс та коефіцієнт. 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.

Для вимірювання товщини стінки сечового міхура (ТССМ) датчик ультразвукового сканера (лінійний датчик 7,5 МГц) розміщували поперек нижньої половини черева з наведенням його на

стінку сечового міхура (СМ). Показник ТССМ включав слизовий, підслизовий шари, детрузор та адвентицію СМ. Визначення індексу товщини стінки СМ проводили за результатами 2 вимірів

внутрішнього діаметру СМ (передньо-задній (x) та поперековий (y) та 4 вимірів товщини стінки верхівки (A), основи (B) та 2-х бокових стінок (C, D). Використовували формулу:

$$\text{Індекс товщини стінки сечового міхура} = \frac{(A+B+C+D)/4}{(x + y)/2}$$

де A, B, C, D- показники товщини стінок СМ, x,y – внутрішнього діаметру СМ.

Об'єм СМ визначали за формулою:

$$\text{об'єм СМ} = \pi/6 \times (X \times Y \times Z),$$

де X, Y, та Z - показники довжини, ширини та глибини сечового міхура.

Клінічно об'єм СМ визначався як сума виділеної сечі при сечовипусканні + обсяг залишкової сечі.

За участю батьків проводили 4-х годинне спостереження за сечовипусканням дитини.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення структурних аномалій як метод первинного скринінгу використовували УЗД сечостатевої системи, який був простим, швидким та чутливим, давав змогу обстежити весь сечовий тракт, включаючи СМ, шийку СМ, задню уретру у хлопців. Проте метод ніколи не застосовувався у новонароджених у перші 24 години життя через низьку продукцію сечі та імовірність помилки при визначенні розширення верхніх сечових шляхів. За даними УЗД аномалії сечової системи були виявлені у 76 зі 148 обстежених (51,4%) (табл. 6.1). У 18 з них (23,7%) виявили дві і більше урологічних аномалії. У пацієнтів з нормальною функцією СМ (n=69) частота урологічних вад становила 55,1%. Найбільш поширеними аномаліями були міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) та гіпоспадія, які виявлялись у 35,8% і 5,4% пацієнтів відповідно. МСР був білатеральним у 18 з 53 (34,0%) дітей, МСР I-II ступеня виявлений у 37 (69,8%), III – у 5 (9,4%), IV - у 9 (17,0%), V ступеня - у 2 (3,8%) дітей. Різниця у частоті виявлення МСР у групі дітей з НПС та у групі з нормальною функцією СМ не виявлено (p> 0,60).

Мікційна цистографія проводилась усім дітям з ознаками розширення верхніх сечових шляхів на УЗ обстеженні для виявлення можливого МСР, слабкості шийки СМ, що може бути симптомом формування дисфункції СМ у майбутньому. Ми проводили мікційну цистоуретрографію усім хлопцям з АРА. У 54 хлопців (66,7%) відзначено затікання контрастної речовини через фістулу до прямої кишки, що давало

додаткову інформацію щодо розташування фістули.

Неінвазивне обстеження СМ виявило патологічні зміни у 79 зі 148 дітей (53,4%). Діагностика НПС базувалась на аналізі клінічних рентгенологічних або уродинамічних даних обстеження. Типовою була наявність тяжких порушень функції СМ, що маскувалися як інфравезикальна обструкція або нижня нейропатія. Відкрита шийка СМ або розширена задня уретра свідчили про неврологічні або структурні розлади. Потовщення стінки СМ та залишкова сеча після сечовипускання, псевдодивертикули були виявлені при 34 дослідженнях пацієнтів з АРА на тлі мієлодисплазії. Усім пацієнтам виконували цистоскопію, іноді декілька разів. У жодному випадку не виявлено ознак анатомічної обструкції нижніх сечових шляхів. У літературі привертає увагу низький рівень діагностики НПС у маленьких дітей порівняно зі старшими дітьми.

Під час обстеження звертали увагу на зовнішній вигляд промежини у дітей з АРА у поєднанні з НПС, вадами спинного мозку та крижів. У 21 хлопця з НПС при клінічному обстеженні виявляли аномальний вигляд промежини. У 19 хлопців з фістулою до шийки СМ та простатичною фістулою спостерігали типові сплюснуті сідниці, погано розвинуті м'язи, аномально сформовану крижу, недостатньо сформовану центральну сідничну складку, ледь помітну анальну ямку. МРТ дослідження цих пацієнтів виявило високо розміщений та передчасно закінчений спинний мозок (синдром регресії спинного мозку); за даними УДД виявлено підтікання сечі у фазі наповнення. Аналогічна картина спостерігалася при дефекації після реконструкції у вигляді частих випорожнень кишки малими порціями стулу, не пов'язаними з закрепами. У хлопців з АРА без ознак НПС відзначений нормальний вигляд промежини з добре визначеною центральною сідничною складкою та чіткою анальною ямкою. У 6 дівчат з вродженими НПС виявлена фіксація спинного мозку, у 2 із них відзначений частковий сакральний агенез. Зовнішній вигляд про-

межини у цих дівчат не відрізнявся від такого у пацієнок з вестибулярною фістулою без ознак НПС. У цих дівчат не спостерігали підтікання сечі під час фази наповнення при УДД. Типовою була дисинергія, включаючи неповне випорожнення СМ та великий об'єм СМ, утримання калу та схильність до закрепів. Пацієнти з клоакою, що виявляли симптоми НПС після корекції, мали добре розвинуті сідниці та нормальні м'язи. Спостерігали нормально розвинутий спинний мозок та крижі. У цих випадках неповного випорожнення СМ призначали періодичну стерильну катетеризацію, щоденні клізми для попередження тяжких закрепів.

З 2000 року ми почали використовувати 4-годинний моніторинг сечовипускання у новонароджених з АРА. Діагностичні можливості виявлення порушень сечовипускання у дітей раннього віку вкрай обмежені. Симптоми, що потребують лікування, теж значно відрізняють дітей раннього віку від дітей, що приучені до туалету. Терапевтичні можливості лікування цих порушень у дітей раннього віку спрямовані на усунення труднощів спустошення СМ шляхом проведення періодичної стерильної катетеризації СМ. Ми запровадили 4-х годинне спостереження сечовипускання у дітей раннього віку як простий, чутливий, неінвазивний спосіб діагностики НПС. Вказане обстеження проведено 44 дітям з АРА (26 дівчат, 18 хлопців) віком 1,8-12,3 місяця. За 4 години діти випускали сечу від 1 до 8 разів, у середньому 3-4 сечовипускання за 4 години. Перерване сечовипускання виявлялося у випадку 2-3 сечовипускання з інтервалом менше ніж за 10 хвилин та найнижчим об'ємом залишкової сечі після останнього сечовипускання. Перерване сечовипускання рахували як одне сечовипускання. У нашій серії спостережень ми не відзначили жодного випадку перерваного сечовипускання у дітей старше за 9 місяців. Середній об'єм виділеної сечі був ( $M \pm s$ )  $34,1 \pm 11,2$  мл (коливання від 20 до 64 мл).

Функціональний об'єм СМ зростав з віком від 23 до 103 мл. Об'єм залишкової сечі був  $19,7 \pm 2,5$  мл (коливання від 15 до 25 мл), у 10 пацієнтів

контрольної групи  $4,6 \pm 3,2$  мл (коливання від 0 до 13 мл) ( $p < 0,001$ ). Із 44 дітей у 32 (72,7%) спостерігали залишкову сечу. Не відзначено статистично достовірної різниці між хлопцями та дівчатами в частоті сечовипускань та середньому обсязі виділеної сечі ( $P > 0,10$ ). Зростання об'єму залишкової сечі було одним з перших діагностичних симптомів НПС у дітей раннього віку. Виявлено, що НПС у ранньому віці можуть бути клінічно не маніфестними у перші роки життя, проте нейрогенний СМ може дати клінічні прояви у будь-якому віці. Урологічний скринінг пацієнтів з АРА був спрямований на виявлення ранніх симптомів інфравезикальної обструкції та НПС. Інфравезикальна обструкція вродженого або набутого характеру (МСР, дивертикул, нейрогенний сечовий міхур та ін.) призводить до тяжких порушень структури та функції СМ. Наявність структурної інфравезикальної обструкції звичайно визначається шляхом цистоскопії або мікційної цистоуретрографії. Залишається невизначеним, чи можливо отримати дані про наявність обструкції неінвазивним шляхом. Гіпертрофія детрузору є результатом підвищення опору при сечовипусканні та є передвісником обструкції виходу із СМ. УЗ дослідження товщини стінки СМ проводили до корекції причини обструкції. Як контроль використовували дані УЗД 20 здорових дітей того ж віку. Визначення індексу товщини стінки СМ проводили за результатами двох вимірів внутрішнього діаметру СМ - передньо-заднього (x) та поперекового (y), та 4-х вимірів товщини стінки верхівки (A), основи (B) та 2-х бокових стінок (C, D).

Клінічно об'єм СМ визначався як сума виділеної сечі під час сечовипускання і об'єму залишкової сечі. Потовщення стінки СМ та залишкову сечу після сечовипускання спостерігали у 34 (70,8%) пацієнтів з АРА на фоні мієлодисплазії. Виявлено більше ніж 4-х кратне перевищення показника індексу товщини стінки СМ у дітей з АРА на тлі мієлодисплазії ( $4,02 \pm 2,55$ ) порівняно зі здоровими дітьми ( $0,94 \pm 0,25$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Індекс товщини сечового міхура у пацієнтів контрольної групи та з АРА на тлі мієлодисплазії**

Показники індексу товщини стінки сечового міхура	Здорові - контрольна група (n= 20)	Пацієнти з АРА на тлі мієлодисплазії (n= 34)
Максимальне значення	1,12	5,44
Мінімальне значення	0,75	2,61
Середнє значення ( $M \pm s$ )	$0,94 \pm 0,25$	$4,02 \pm 2,55$ *

Примітка: \* -  $p < 0,001$  між групами

Ці дані свідчать, що ранній та тривалий моніторинг стану нижніх сечових шляхів з раннього віку є необхідним для профілактики ураження верхніх сечових шляхів та необоротних порушень функції СМ у дітей з АРА на тлі мієлодисплазії.

Необхідно відзначити, що обструктивна уропатія у дитини може існувати разом з нейрогенним сечовим міхуром на тлі спинального дизрафізму. Більшість цих станів може бути виявлена при клінічному обстеженні. Значна кількість пацієнтів може мати приховані форми спинального дизрафізму зі значним впливом на функцію сечового міхура. Ці пацієнти частіше виявляються тоді, коли детрузор – сфінктерна дисинергія проявляється у формі енурезу.

Обстежено 48 дітей з АРА у поєднанні з мієлодисплазією (31 хлопець та 17 дівчат), віком від 3 місяців до 18 років (медіана віку - 5,1 року). Діагноз сфінктерної дисинергії встановлювали у випадках, коли піки детрузорного тиску та звуження уретрального сфінктеру співпадали з перериваннями потоку сечі. У нашому дослідженні уродинамічним фактором ризику для ураження верхніх сечових шляхів вважали максимальний детрузорний тиск більше ніж 40 см Н<sub>2</sub>О під час фази накопичення та сфінктерну дисинергію під час сечовипускання. За результатами УДД середній об'єм СМ у обстежених дітей дорівнював 162±105 мл (табл. 2). Гіперактивність детрузору була виявлена у 19 (39,6%) пацієнтів, середня максимальна амплітуда скорочень становила 34,3±12,1 см Н<sub>2</sub>О.

У 28 (58,3%) дітей, у яких під час УДД спостерігали безперервне підтікання сечі, середній тиск підтікання сечі був 26,6±14,2 см Н<sub>2</sub>О. Максимальні показники тиску під час заповнення та/або тиск підтікання сечі був більше ніж 40 см Н<sub>2</sub>О у 27 (56,3%) випадках. У жодному випадку не відзначено сфінктерної дисинергії як ізольованого порушення функції СМ.

Середня товщина вентральної стінки СМ дорівнювала 2,76±1,07 мм, дорзальної стінки - 2,84±1,03 мм, без достовірної різниці між ними (p>0,70).

Таким чином, несприятливі уродинамічні показники були виявлені у 27 (56,3%) дітей, у 21 (43,7%) дитини відповідні показники були задовільними. Ультразвукове вимірювання показника середнього очікуваного об'єму СМ, середнього об'єму наповнення СМ, як відсотка ООСМ, було визначено як 47,8±42,9% та 23,7 ± 15,6% відповідно.

Таблиця 2

**Результати уродинамічних досліджень у пацієнтів з АРА на тлі мієлодисплазії (n=48)**

Показники	Середні значення (M±s)
Об'єм СМ (мл)	162±105
Максимальний тиск при наповненні СМ (см Н <sub>2</sub> О)	32,5±11,4
Максимальна амплітуда гіперактивності детрузору (см Н <sub>2</sub> О)	34,3±12,1
Тиск підтікання сечі (см Н <sub>2</sub> О)	26,6 ± 14,2

Слід відзначити, що середня товщина стінки СМ у дітей з несприятливими уродинамічними показниками була суттєво вищою (p< 0,001), ніж у дітей із задовільними уродинамічними показниками - 3,9 ± 1,0 мм проти 2,4±0,7 мм.

Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між товщиною стінки СМ та даними уродинамічних досліджень (табл. 3).

Таблиця 3

**Кореляційний аналіз між товщиною стінки сечового міхура та уродинамічними показниками (тест Фішера)**

Показники	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	χ <sup>2</sup>	p
Максимальний тиск при наповненні СМ	0,37	6,64	< 0,01
Максимальна амплітуда гіперактивності детрузору	0,34	5,41	< 0,02
Тиск підтікання сечі	0,37	6,59	< 0,01

Зокрема, товщина стінки СМ прямо корелювала з максимальною амплітудою гіперактивності детрузору ( $r=0,34$ ), тиском підтікання СМ ( $r=0,37$ ) та максимальним тиском наповнення ( $r=0,37$ ). Максимальний тиск наповнення включає максимальний тиск детрузору при наповненні або при підтіканні, який постійно підвищується при наповненні та зростає сильніше при спонтанних скороченнях детрузору.

Отримані результати дозволили оцінити діагностичну (прогностичну) цінність оцінювання

товщини стінки СМ для виявлення несприятливих уродинамічних станів у дітей (табл. 4). Виявлення товщини стінки сечового міхура більше ніж 2,9 мм при заповненні сечового міхура більше ніж на 50% його очікуваного об'єму мало високе прогностичне значення відносно незадовільних уродинамічних показників та інфравезикальної обструкції. При цьому прогностична цінність позитивного результату і специфічність тесту суттєво зростали зі збільшенням товщини стінки СМ, особливо при значеннях  $\geq 3,3$  мм.

Таблиця 4

**Діагностична та прогностична цінність показників товщини стінки сечового міхура для діагностики незадовільних уродинамічних показників**

Показники діагностичної та прогностичної цінності (%)	Товщина стінки СМ (мм)			
	$\geq 2,7$	$\geq 3,0$	$\geq 3,3$	$\geq 3,6$
Прогностична цінність тесту				
- позитивного	44,1	53,8	85,7	84,6
- негативного	95,7	93,5	90,7	88,6
Чутливість	93,8	87,8	75,0	68,8
Специфічність	53,7	70,7	95,1	95,1

Таким чином, у пацієнтів з АРА у поєднанні з мієлодисплазією ураження верхніх сечових шляхів та нетримання сечі є найбільш поширеними проблемами, які значно погіршують якість життя хворих. Ми вважаємо, що динамічне спостереження та профілактичне лікування з періоду новонародження є обов'язковим у цій групі дітей. Вимірювання товщини стінки СМ за допомогою УЗД є клінічно адекватним діагностичним та прогностичним параметром для виявлення групи ризику ураження верхніх сечових шляхів. Водночас, УЗ дослідження не може замінити інвазивне уродинамічне обстеження, адже уродинамічні показники, а саме показники уретральної протидії та комплаєнсу сечового міхура, можуть змінюватися при цих комбінованих вроджених вадах.

За даними літератури, нейрогенні дисфункції сечовипускання в основному пов'язані з дефіцитом або порушенням нервової провідності в комбінації з сакральними аномаліями або з ятрогенним ушкодженням тазових нервів під час аноректопластики. Комбінація урологічних розладів, аноректальної дисфункції та вад розвитку хребта робить процес лікування цих пацієнтів дуже складним. Як результат, урологічна захворюваність у цій групі є значною, включає ре-

цидивну інфекцію сечових шляхів, нетримання сечі, везико-уретеральний рефлюкс, ураження функції нирок. Вже доведено, що ключовим моментом лікування НПС у дітей є заходи для запобігання перерозтягнення сечових шляхів та порушення функції нирок. Перед початком лікування треба підтвердити дисфункцію нижніх сечових шляхів. При цьому УЗД у поєднанні з УДД є корисним та інформативним методом дослідження. Ранні та повторні УДД необхідні для виявлення початку НПС, пов'язаних зі спинальним дизрафізмом або хірургічним втручанням. Ми рекомендуємо урологічний скринінг та моніторинг сечової системи всім дітям з АРА.

**ВИСНОВКИ**

1. Пацієнти як з високими, так із низькими формами АРА мають значний відсоток формування нейрогенних порушень сечовипускання.
2. Відсутність аномалій розвитку хребта не виключає цих дітей з групи для ретельного урологічного обстеження.
3. Найбільш інформативними методами діагностики нейрогенних порушень сечовипускання у пацієнтів з АРА є ультразвукове вимірювання товщини стінки сечового міхура, 4-х годинний моніторинг та уродинамічне дослідження.



4. Удосконалення методів діагностики та створення алгоритму виявлення НПС на фоні АРА з метою запобігання ускладнень з боку се-

чових шляхів є перспективним для зниження летальності та рівня інвалідності в цій групі хворих.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Басилайшвили Ю.В. Пути улучшения результатов лечения высоких форм аноректальных аномалий развития у детей / Ю.В. Басилайшвили, В.Б. Давиденко, Ю.В. Пашенко // Вісник. Вінниц. нац. мед. ун-ту.-2007.-№11(1/1).-С. 16-19.

2. В'юн В.В. Діагностичне значення сполученості вроджених вад розвитку у новонароджених з огляду на вибір хірургічної тактики/В.В.В'юн // Ультразвукова пренатальна діагностика. - 2010. - № 30. - С.131-132.

3. Горбатюк О.М. Сучасні можливості в лікуванні коло-проктологічної патології у дітей / О.М. Горбатюк, О.Е.Борова, Г.В.Курило // Хірургія дитячого віку.-2010.-№3(28).-С.97-98.

4. Детская хирургия: нац. руководство/под ред. Ю.Ф.Исакова, А.Ф.Дронова.- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009.-1168с.

5. Ионов А.Л. Хирургическая коррекция врожденных аномалий толстой кишки и аноректальной области / А.Л. Ионов, О.В. Щербакова, В.А.Лука // Детская хирургия.-2007.-№3.-С.13-17.

6. Леньошкин А.И. Тактика и эффективность лечения осложненных случаев анальной атрезии у детей / А.И. Леньошкин, И.И. Чуплак // Детская хирургия.-1998.-№ 2.-С.26- 29.

7. Николаев С.Н. Принципы хирургического лечения детей с миелодисплазией и недержанием мочи

в раннем возрасте / С.Н. Николаев, А.Д.Ефременко, Л.Б. Меновщикова // Детская хирургия. - 2005. - № 4. -С.4-8.

8. Притыко А.Г. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей / А.Г. Притыко, И.В. Бурков, С.Н. Николаев.- Ульяновск: Симбирская книга, 1999.-95с.

9. Bird T. National rates of birth defects among hospitalized newborns / T.Bird, C. Hobbs, M.Cleves // Teratology.-2006.- Vol. 76, N11.-P.762-769.

10. Cuschieri A. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies / A.Cuschieri // Am. J. Med. Genetic.-2002.-Vol.110, N2.- P.122-130.

11. Endo M. Analysis of 1,992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan. Steering Committee of Japanese Study Group of Anorectal Anomalies / M.Endo M, A. Hayashi, M. Ishihara // J.Pediatr. Surg.- 1999.-Vol.34, N3.-P.435-441.

12. Sangkhathat S. Associated genitourinary tract anomalies in anorectal malformations: a thirteen year review / S.Sangkhathat // J. Med. Assoc. Thai.- 2002.- Vol. 85, N 3. - P. 289-296.

13. Sarin Y. High anorectal malformation in boys: need of definition and management / Y. Sarin, A. Sinha, A. Gupta // J. Pediatr. Surg. - 2002. - Vol.37, N 11. - P. 1637-1639.



УДК 616.441-006.4:616.314-002-007.21-092:575.16

**І.В. Ковач,  
Є.Н. Дичко,  
О.Ю. Біндюгін,  
Х.А. Бунятян**

## **ПОТЕНЦІЙНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПРИ СИСТЕМНІЙ ГІПОПЛАЗІЇ ТА КАРІЄСІ ЗУБІВ НА ЕТАПІ ОДОНТОГЕНЕЗУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра дитячої стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.В.Ковач)*

**Ключові слова:** ендемічний зоб, одонтогенез, системна гіпоплазія, карієс зубів, фактор ризику

**Key words:** endemic goiter, odontogenesis, systemic hypoplasia, dental caries, risk factor

**Резюме.** Пораження твердих тканин зубів кариозним процесом і пошкодження їх, не пов'язані з карієсом, складають подавляюче більшість із всіх стоматологічних захворювань. Відомі причини, що приводять до порушення цілостності емалі і дентину зубів з прогресующою їх демінералізацією, які дозволяють вистраивати обґрунтовані прийоми первинної профілактики. Разом з тим, етіологія і патогенез пошкодження емалі без ознак демінералізації залишається не вивченою. В зв'язі з цим проведено епідеміологічне дослідження розповсюдженості, частоти і ступеня по-

ражения твердых тканей зубов у 330 школьников, постоянно проживающих в эндемической йододефицитной территории трех зон - горной, предгорной и долинной. Для сравнения обследованы дети школьного возраста, мигрировавшие на эту территорию через 2-3 года после рождения и дети постоянно проживающие в благоприятном по уровню йода в питьевой воде регионе (по 30 чел.). Установлено, что подавляющее число школьников эндемической зоны болеют эндемическим зобом разной степени тяжести, который существенно влияет на белково-минеральный баланс в организм, в том числе костном скелете и зубах. Установлено, что жители трех разных уровней потребления йода имеют склонность к развитию множественного кариеса зубов и системной гипоплазии эмали. Наиболее существенно страдают дети горной зоны одновременно с поражением щитовидной железы. В связи с этим подчеркивается роль эндемического зоба в значительном поражении зубов системной гипоплазией и множественным кариесом зубов, так как он изменяет белковый матрикс, негативно влияет на одонтогенез и степень минерализации.

**Summary.** Lesion of hard dental tissue with caries process and lesions not connected with caries present overwhelming majority of dental diseases. Causes leading to damage of enamel integrity and dentin with progressing demineralization are known; they allow to choose justified method of primary prophylaxis. Along with it, etiology and pathogenesis of enamel lesions with demineralization signs remains unexplored. Epidemiologic study of prevalence, incidence and severity of lesion of hard dental tissues in 330 pupils, who constantly live on endemic iodine-deficient territory, of three zones – mountain zone, foothill and valley. For comparison, schoolchildren migrated to this territory 2-3 years after birth, and children – residents of favorable as for iodine level in drinking water were examined, 30 children in each group. It was established, that overwhelming number of schoolchildren of endemic zone suffer from endemic goiter of various severity, which sufficiently impacts on protein-mineral ratio of the organism, bone skeleton and teeth including. It was also established, that residents of three various levels of iodine consumption are prone to development of multiple dental caries and systemic enamel hypoplasia. Children, residents of mountain zone suffer the most, with simultaneous lesion of thyroid gland. The role of endemic goiter in systemic dental enamel hypoplasia and multiple caries, which changes protein matrix, negatively impacts on odontogenesis and mineralization degree is underlined.

З усього загалу численних некаріозних захворювань твердих тканин зубів у дитячому віці значну цікавість викликає системна гіпоплазія як за незвичними клінічними проявами, так і за складністю та невизначеністю етіологічних чинників [1,2]. Існує досить ґрунтовна думка, що пошкодження структури та недосконалість мінералізації емалі й дентину виникає ще на етапі одонтогенезу, тобто в період антенатального (для тимчасових) і постнатального (для постійних) розвитку зубів до моменту їх прорізування [3]. Таким чином, логічно припустити, що другий та третій триместри вагітності, а також період новонародженості та раннього дитинства найбільш відповідальні за якість розвитку та формування зубів як тимчасового, так і постійного прикусу. І тут вирішальною є роль патологічних змін організму майбутньої матері та дитини відразу після народження.

Досить резонно вважати, що для формування умов ураження твердих тканин зубів системною гіпоплазією та кариесом місцеві чинники мають другорядне значення щодо загальних. Тому враховуються основні соматичні захворювання вагітної жінки та народженої дитини, зокрема несприятливі умови життя загального значення, які негативно впливають на метаболізм тканин через зниження швидкості обмінних процесів та різного ступеня гіпоксії [5, 6, 7]. Варто зауважити, що подібні зміни в організмі плоду чи новонародженого залишають свої відбитки на якості формування структури твердих тканин зубів у дуже вразливому періоді одонтогенезу, що з часом реалізується у вигляді клінічних ознак системної гіпоплазії. При цьому й обсяг, і ступінь пошкоджень, тобто ознаки патології в її розмірі та охопленні однієї і тієї ж анатомічної групи зубів, залежать від терміну виникнення та

дії пошкоджуючого чинника. При цьому страждає і якість мінералізації емалі та дентина, що в подальшому може спровокувати появу карієсу зубів. Таким чином, логічно очікувати патологію твердих тканин не тільки у вигляді системної гіпоплазії, але й карієсу паралельно й одночасно в умовах потужної дії негативного внутрішнього чинника в період одонтогенезу [1, 7].

Серед численних ендегенних факторів, які тією тій чи іншою мірою впливають на якість білково-мінерального обміну в організмі, особливе місце посідає гормональний розлад при патології ендокринних органів. До них відносять і захворювання щитоподібної та парашитоподібних залоз, особливо відповідальних за регуляцію обсягу та якості засвоєння організмом білка й мінералів, зокрема кісткового скелету [1, 6]. Разом з тим належить визнати, що природа системної гіпоплазії твердих тканин зубів досконально не вивчалась на відміну від карієсу та флюорозу.

Тому метою цього дослідження стало вивчення причин та умов формування системної гіпоплазії емалі та дентину зубів у дитячому віці в умовах дефіциту йоду.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Для виконання мети та завдань досліджень, визначених у роботі, проведено епідеміологічне обстеження школярів у йододефіцитному регіоні. Всі обстежені постійно мешкали в цих умовах з моменту народження. Для зіставлення спостерігали дві групи дітей, що переїхали в цей регіон зі сприятливої за рівнем йоду в питній воді території у 2-3-річному віці (перша група) і які народились і постійно мешкали в сприятливому районі басейна р.Дніпро (друга група) по 30 осіб у кожній. Проаналізовано стоматологічний статус усіх школярів з урахуванням зон проживання: гірська, передгірська та долинна – як зон з достовірно різним вмістом йоду в питній воді за висновком обласної СЕС. Таким чином, спостереження проведено над 330 особами основної групи та 60 особами груп порівняння у віці від 6 до 18 років. Використано загальноприйняті способи клінічної та параклінічної оцінки стоматологічного статусу, а також лабораторні способи оцінки гомеостазу, зокрема денситометрія плоских кісток. Такий набір способів обстеження дозволив надати оцінку стану зубних, пародонтальних та кісткових тканин щелепно-лищевої ділянки. Цифрові дані піддані комп'ютерній обробці за О.І. Сукманським [4].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У результаті проведеного дослідження встановлено, що діти шкільного віку йододефіцит-

ного регіону у більше ніж 50 % випадків хворіли на ендемічний зуб різного ступеня тяжкості. Із всього загалу осіб з цим захворюванням у 46% осіб підтверджено зуб першого ступеня тяжкості, у 41% – другого, а у 13% – третього ступеня. Це означає, що кожний четвертий, який страждав на ендемічний зуб, мав тяжку форму, а кожний другий – середню форму тяжкості, що не могло не відобразитись на загальному та стоматологічному здоров'ї. При цьому в групі дітей, які постійно мешкали на території гірської зони, хворіли на ендемічний зуб у 61% випадків з тяжким ступенем, а значно менше – з середнім чи легким. Особи долиної зони мешкання в цілому хворіли в 15% випадків, при цьому в більшості – це легкий чи середній ступінь тяжкості захворювання. Школярі передгірської зони знаходились у проміжному становищі за результатами стоматологічного обстеження. Цікаво, що в групі порівняння дітей-мігрантів ендемічний зуб відзначено у 21% випадків серед обстежених. Більш сприятливі показники в цьому плані відзначено в групі порівняння, що постійно мешкали в зоні без йододефіцитних умов в питній воді, – близько 5%. Усі хворі діти знаходились на диспансерному нагляді у лікаря-ендокринолога з проведенням систематичної медикаментозної та дієтичної корекції.

Тяжке ендокринне захворювання, яким є ендемічний зуб, не могло не відобразитись на загальному здоров'ї дітей. Більшість таких дітей мали суттєві патологічні зміни центральної, вегетативної, серцево-судинної та травної системи, патологію опорно-рухового апарату у всіх випадках спостережень у поєднаному вигляді. Подібні показники відзначені також і у дітей-мігрантів.

У зв'язку з вираженими клінічними ознаками ендемічного зубу та вимушеними поламаками в регуляції білкового та мінерального обміну у хворих при цьому виявлялись значні порушення стоматологічного здоров'я щодо стану твердих тканин зубів, навколзубних тканин, кісткових структур щелеп, слизової оболонки порожнини рота.

Так, за даними клінічних та параклінічних показників у всіх хворих з ендемічним зубом було пошкодження твердих тканин зубів. У кожного другого школяра виявлена тяжка форма гострого карієсу зубів декомпенсованого ступеня – тобто інтенсивність ураження становила близько 3 ум.од., або понад 8 ум. од. Одночасно з цим третина обстежених з ендемічним зубом мала системну або, менше, місцеву гіпоплазію твердих тканин легкого, середнього та важкого

ступеня. Нерідко гіпоплазія зубів супроводжувалась одночасним ураженням карієсом (до 25% випадків). Слід зауважити, що у дітей - мігрантів частота каріозних уражень зубів була набагато вищою, ніж у дітей-аборигенів ендемічної зони. І, навпаки, у цій контрольній групі гіпоплазія становила достовірно більш низький процент відносно осіб з ендемічної зони постійного мешкання. Контрольна група школярів, які були народжені та постійно мешкали в ендемічній зоні, мали частоту карієсу зубів у межах середніх показників (близько 40%), а інтенсивність у межах низької (близько 2,5 ум.од.). При цьому в поодиноких випадках (до 2,8%) у школярів діагностована системна гіпоплазія зубів.

Одночасно з ушкодженням твердих тканин зубів була наявною висока поширеність запальних явищ навколо зубних тканин та ясен. Практично кожний школяр з ендемічним зобом страждав на хронічний катаральний гінгівіт, а в деяких випадках на хронічний гіпертрофічний гінгівіт. Випадків пародонтолізу чи інших форм пародонтального синдрому не спостерігалось. При цьому як у дітей – аборигенів, так і мігрантів, в однаковому ступені часто відзначено хронічне запалення ясен.

Спостерігався досить високий процент осіб, у яких існувала проблема з прикусом. До 70 % хворих на ендемічний зоб мали ті чи інші зміни, що пов'язані з наявністю патологічного прикусу або дистопією зубів у зубному ряду, що є свідченням порушень обмінних процесів мінерального та білкового характеру через поламку регуляторної функції щитоподібної залози при аліментарних станах в йододефіцитному ендемічному регіоні.

Як свідчать джерела літератури, до цього часу природа системної гіпоплазії емалі зубів досконало не вивчалась. Виходячи з отриманих нами даних логічно припустити, що стоматологічне здоров'я в цілому, а стан твердих тканин зубів конкретно, значною мірою залежить від досконалої регуляторної функції щитоподібної залози. Грубою та надмірною функціональною пробою на роботу цієї залози є аліментарний дефіцит йоду в організмі людини у вигляді ендемічного зоба з очевидними патологічними відхиленнями. Частота виникнення системної гіпоплазії у дітей шкільного віку, які хворіють на ендемічний зоб, свідчить про пряму залежність стоматологічного від загального здоров'я. Необхідно погодитись з тим, що гіпоплазія виникає в період раннього одонтогенезу, коли закладається та формується структура емалі й дентину, тобто їх білковий матрикс. Тому більш

часто та в значному ступені вираженості вражає зуби дітей-аборигенів йододефіцитного регіону, особливо гірської та передгірської зони. А ось діти-мігранти цієї території мають більше проблем з якістю ендегенної первинної мінералізації твердих тканин, через що вони схильні до гострого множинного карієсу. І дійсно, закладка та формування білкового матриксу відбувається в терміни третього триместру вагітності, а також у період новонародженості. Більш пізній період розвитку дитини (грудний та ранній дитячий) відповідальні за якісну первинну мінералізацію зубів до їх прорізування. На ґрунті ендемічного зобу ця якість явно страждає. Відомо, що у підтримці білкового та мінерального балансу в організмі провідну роль відіграє регуляторна функція щитоподібної залози. Неможливо ігнорувати також збалансоване харчування вагітної жінки, а також дитини в ранній період розвитку після народження. На жаль, в останні роки суттєвої шкоди для оптимального споживання йоду завдають екоотоксиканти, негативно впливаючи на біосферу. Тому діти шкільного віку не тільки йододефіцитних територій, але й у сприятливих у цьому відношенні регіонах схильні до тяжких ендокринних захворювань з суттєвими вадами функції нервової, серцево-судинної, травної системи та обмінних процесів, що в дитячому організмі супроводжується білково-мінеральним розбалансуванням та патологією кісткових і зубних тканин. Звідси висока ураженість зубів, щелепних кісток, пародонта, слизової оболонки порожнини рота, зокрема виникнення системної гіпоплазії емалі й дентина та карієса зубів.

Таким чином, одним з провідних факторів ризику при системній гіпоплазії та карієсі зубів на етапах одонтогенезу слід визнати ендемічний зоб, як наслідок аліментарного дефіциту йоду у відповідних регіонах.

### ВИСНОВКИ

1. Одонтогенез має свої особливості на етапах антенатального та постнатального розвитку організму. Фактори ризику для формування твердих тканин зубів можуть чинити негативну дію як на фазі утворення білкового матриксу емалі, так і на фазі її первинної мінералізації.

2. Порушення білкового обміну на фазі формування матриксу емалі призводить до виникнення її патологічного стану у вигляді системної гіпоплазії, при якій змінюється структура твердих тканин зуба різного ступеня тяжкості (незвичайний колір, дефекти емалі, незвична форма та розмір коронки). Зниження якості первинної

мініралізації загрожує виникненням множинного карієсу після прорізування зубів.

3. Дефіцит йоду в питній воді в ендемічних зонах супроводжується тяжким порушенням функції ендокринних органів у дітей, зокрема щитоподібної залози, яка відповідає за регуляцію та контроль білково-мінерального обміну, з появою патологічних змін у кісткових та зубних тканинах у вигляді системної гіпоплазії емалі та множинного гострого карієсу з суттєвим погіршенням стоматологічного здоров'я.

4. Слід визнати патологію щитоподібної залози у вигляді ендемічного зобу важливим фак-

тором ризику для виникнення системної гіпоплазії і множинного карієсу зубів через неминуче суттєве порушення білково-мінерального обміну в тканинах зубів у період одонтогенезу.

5. У ендемічному йододефіцитному регіоні стоматологічна профілактика повинна виконуватись на всіх етапах розвитку організму дитини, починаючи з антенатального періоду, з використанням корегуючих йодовмісних харчових продуктів, питної води та медикаментозних засобів для послаблення фактора ризику.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ковач І.В. Патогенез системної гіпоплазії емалі зубів у хворих на ендемічний зоб / І.В. Ковач, Л.М. Воляк // Медичні перспективи. – 2012, № 2. – С. 74-77.

2. Максимовский Ю.М. Болезни зубов некариозного происхождения / Ю.М. Максимовский -М. – 2001. – 107 с.

3. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у подростков / Х.М. Сайфуллина. – М. – 2000. – 96 с.

4. Сукманский О.И. К вопросу о нервнотрофических процессах в полости рта.:автореферат на соискание ученой степени канд.. мед. наук: спец. 14.03.03. «Патологическая физиология» / О.И. Сукманский. – Одесса, 1958-23 с.

5. Федоров Ю.А. Некариозные поражения, развившиеся после прорезывания зубов / Д.А. Федоров, В.А. Дрожжина, Н.В. Рубежова // Новое в стоматологии. – 2007. – С. 67-120.

6. Шустова Л.Н. Значение дисфункции щитовидной железы в развитии некоторых некариозных поражений зубов.:автореферат на соискание учен. степени канд. мед. наук / Л.Н. Шустова. – Самара, 2001, – 24 с.

7. Morabito.A.Hypoplasia dellos maltoe patologie sistemiche / A. Morabito // Minerva Stomatol. – 2004. – Vol. 37, N 12. – P.1037-1039.



УДК 616.12-008.315-036.8-08:612.398:615.22

*А.С. Скоромна*

## ВПЛИВ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ НА РОЗВИТОК І ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

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

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, протеоліз, лікування

**Key words:** ischemic heart disease, proteolysis, treatment

**Резюме.** Проведено исследование и сравнительная оценка активности матриксных металлопротеиназ ММП-9 и ММП-2 у 187 больных с хронической ишемической болезнью сердца и всеми формами острого коронарного синдрома, со средним возрастом  $62 \pm 1,5$  года, при применении стандартной базисной терапии, тромболитической и антитромбиновой терапии. Установлено, что у больных с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца наблюдаются разнонаправленные изменения активности процессов протеолиза; наличие сердечной недостаточности приводит к сравнительному повы-

шенню активності MMP-2 і MMP-9 у больних с острым коронарным синдромом, но большее влияние на эти процессы оказывает начало лечения и получение тромболитической терапии; значительное повышение активности обеих матриксных металлопротеиназ связано с длительным процессом формирования и прогрессирования сердечной недостаточности, при развитии тяжелой хронической сердечной недостаточности наблюдается постепенное снижение активности матриксных металлопротеиназ.

**Summary.** Investigation and comparative assessment of the activity of matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-2 in 187 patients with chronic ischemic heart disease and all forms of acute coronary syndrome mean age  $62 \pm 1,5$  years in applying the standard basic therapy, thrombolytic and antithrombin therapy was carried out. It was established, that in patients with acute coronary syndrome and chronic ischemic heart disease; diverse changes in activity of the processes of proteolysis are observed, the presence of heart failure leads to a comparative increase in the activity of MMP-2 and MMP-9 in patients with acute coronary syndrome, but a greater effect on these processes causes the time of the beginning of treatment and receiving thrombolytic therapy; significant increasing activity of both matrix metal-proteinases is associated with the long process of formation and progression of heart failure, with the development of severe chronic heart failure, a gradual decrease in activity of matrix metal-proteinases.

Серцева недостатність (СН) ішемічного генезу є найбільш розповсюдженою причиною захворюваності та смертності, і захворюваність продовжує зростати [4,9]. Під впливом специфічних стресових факторів у міокарді з'являється каскад компенсаторних структурних перебудов, що призводить до дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і подальших клінічних проявів синдрому серцевої недостатності. Каскад подій, які відбуваються у міокарді, дуже складний і призводить до змін структури стінок з подальшими змінами їх взаємовідносин з розмірами порожнин і на кінець геометрії ЛШ. Сукупність цих послідовних змін отримала назву процесу ремоделювання [2]. Ремоделювання самого міокарда — це також сукупність ряду клітинних і позаклітинних процесів, які в останні роки привертають значну увагу патофізіологів [7].

На сьогоднішній день залишається актуальним пошук факторів, що сприяють ремоделюванню міокарда, розвитку і прогресуванню СН, а також тих, які мають деяку самостійну значущість для оцінки ризику ранніх та віддалених ускладнень захворювання. До подібних факторів можна віднести показники, що віддзеркалюють активність системи протеолізу, дуже важливою ланкою якої є активність матриксних металлопротеїназ (ММП). Не існує даних щодо зіставлення активності ММП 2 та 9 у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), ускладнених та неускладнених СН, із хворими зі стабільним перебігом захворювання, що дозволило б встановити внесок активації ММП на різних етапах формування та перебігу СН.

Метою роботи було дослідити вплив процесів протеолізу в міокарді на формування та прогресування СН ішемічного генезу залежно від наявності реваскуляризації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було проаналізовано клінічні дані та загальноприйняті клініко-лабораторні показники, рівні систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) хворих з хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) ( $n=143$ ). Всі хворі, виходячи з мети та задач дослідження, були розподілені на 4 групи залежно від характеру перебігу захворювання (ГКС або ХІХС) та його ускладнення або не ускладнення серцевою недостатністю (табл.1). Першу і другу групи ( $n=89$ ) склали хворі зі всіма формами ГКС, середній вік  $61 \pm 0,12$  року: 67,4% чоловіків без супутньої СН ( $n=41$ ) – 1-а група та з СН 2-4 функціональних класів згідно з класифікацією NYHA ( $n = 48$ ) – 2-а група. Третю і четверту групи склали хворі з ХІХС, постінфарктним кардіосклерозом, давністю від 1-го до 4-х років, середнім віком приблизно  $60 \pm 1,12$  року, 78% чоловіків: без СН ( $n=28$ ) – 3-я група, і з ускладненою СН 2-4 функціональних класів ( $n=26$ ) – 4-а група. Хворі з ГКС і ХІХС були порівняні за іншими, ніж наявність СН, значущими факторами ризику і характером базисної терапії. Як контрольна була обстежена група здорових донорів ( $n=14$ ) подібного віку, оскільки це мало найбільше значення для адекватної оцінки процесів протеолізу.

## Порівняльна клінічна оцінка хворих

Ознака	Хворі з ГКС (n=89)				Хворі з ХІХС (n=54)			
	без СН (n=41)		з СН (n=48)		без СН (n=28)		з СН (n=26)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	29	70,4	31	64,7	23	81,4	21	80,6
Жінки	12	29,5	17	35,2	5	18,5	5	19,3
Вік (роки), M±m	60±0,6		63,7±0,5		57,5±0,12		63±1,2	
САТ(мм рт. ст.), M±m	122±0,6		127,5±0,51		121,1±0,2		129,6±0,4	
ДАТ(мм рт. ст.), M±m	76,4±0,23		79,7±0,06		77,7±0,13		80,5±0,21	
ЧСС, уд./хв.	72,9±0,05		71±0,3		71,5±1,14		75,4±0,7	
Клас Killip при надходженні, %	I	96,7	85,2		N		N	
	II	3,2	13,2		N		N	
	III	0	1,4		N		N	
	IV	0	0		N		N	

При надходженні всім хворим було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових методів дослідження. Первинний огляд, інструментальне та лабораторне обстеження групи пацієнтів з ГКС проводилися в перші 24 години від початку захворювання при надходженні в стаціонар, до початку тромболітичної (ТЛТ) і антитромбінової терапії. Повторне лабораторне обстеження проводили на 8-й день (закінчення антитромбінової терапії) і на 21-й день (закінчення госпітального періоду) від початку гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У групі хворих з ХІХС, післяінфарктним кардіосклерозом плановий амбулаторний візит, що включав огляд, інструментальне й лабораторне обстеження пацієнтів, здійснювався через 1 та 4 роки після перенесеного ГКС.

В основу вибору методів дослідження були покладені рекомендації Європейського Товариства Кардіологів, Американської Асоціації Серця й Американського Коледжу Кардіології [10] з ведення пацієнтів з ГІМ, ХІХС, постінфарктним кардіосклерозом і вторинної профілактики ГКС.

Тромболітична терапія була проведена 39,5% хворих з групи ГКС в перші 6 годин від початку симптомів. Ехокардіографічне дослідження (LOGIC α 100, США) групи ГКС виконувалось на 21-й день і через рік, хворих з ХІХС дослід-

жували одноразово. Критерієм ремодельовання міокарда (наявність і вираженість дилатації лівого шлуночка) при динамічному огляді хворих з ГКС було визначення кінцевого діастолічного об'єму (КДО)  $\geq 8\%$  через рік від початкового КДО (21 доба), згідно з критеріями дослідження PREAMI [8] щодо визначення наявності патологічного післяінфарктного ремодельовання лівого шлуночка.

З лабораторних досліджень проводили загальні аналізи крові й сечі, біохімічні дослідження крові, включаючи визначення показників ліпідограми. Збір зразків крові здійснювали в 14 умовно здорових донорів і 143 хворих з ГКС, ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом. Для дослідження використовували плазму крові, в яку відразу після забору крові додавали інгібітори протеолітичних ферментів (ЕДТА). Розділення матриксних металопротеїназ (ММП-9 та ММП-2) у плазмі крові проводили за допомогою електрофорезу [3,10] в поліакріламідному гелі (ПААГ) за умов наявності додецилсульфату натрію та желатину. Усі операції концентрування білкових розчинів робили методом ультрацентрифугування з використанням фільтрів фірми "Amicon". Як електродний буфер використовували розчин, що містив тріс – 0,025 М, гліцин – 0,192 М та додецилсульфат натрію – 0,1%. Присутність та активність ММП-9 та ММП-2 визначалась за методом ензимографії [10]. Обробку

результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Videodensitometr Sorbfil Version 1.8. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 6.0 («StatSoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Перевірку параметрів на нормальність розподілу проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. Оскільки показники мали нормальний розподіл, описову статистику надавали у вигляді арифметичного середнього та стандартного від-

хилення. Статистично значущими вважали відмінності за  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У хворих з ГКС спостерігалось переважне зростання активності ММП 2, більш значне у хворих з наявністю СН. Воно з'являлося вже в перші години від початку симптомів (114,1%), поступово нормалізуючись, і навіть знижувалося нижче норми протягом госпітального періоду (81,7%) (табл. 2).

Таблиця 2

**Активність ММП-2 у хворих з ГКС залежно від наявності СН**

Активність ММП-2, % від норми					
1 доба		8 доба		21 доба	
СН-	СН+	СН-	СН+	СН-	СН+
66,4±1,16 <sup>#</sup>	114,1±0,6*	69,7±0,3 <sup>#</sup>	85,6±0,41	61,7±0,09 <sup>#</sup>	81,7±1,67

Примітка: \* $p < 0,05$  порівняно з групою без СН; # - порівняно з нормою

У групі, що не отримала реперфузії (табл. 3), активність ММП2 спочатку значно знижувалася порівняно з нормою (49,6%), а потім дещо підвищувалася, але теж значно і вірогідно не дося-

гаючи межі норми (рис. 1). Наявність СН була асоційована з більш значним зростанням активності ММП 2 протягом госпітального періоду, яке також не досягало нормальних величин.

Таблиця 3

**Активність ММП-2 у плазмі крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії**

Активність ММП-2, % від норми				
Доба	ТЛТ		Без реперфузії	
	СН-	СН+	СН-	СН+
1	129,4±0,2	53,56±1,53 <sup>#</sup> *	49,6±0,45 <sup>#</sup>	73,4±0,5
8	138,27±0,05 <sup>#</sup>	144,93±0,3 <sup>#</sup>	54±1,32 <sup>#</sup>	65,9±0,28 <sup>#</sup>
21	96,56±0,16	108,34±1,12	54,5±0,06 <sup>#</sup>	74,2±1,23

Примітки: \* $p < 0,05$  порівняно з групою без СН; # - порівняно з нормою

Разом з тим, у хворих, які отримали реперфузію і які надійшли в перші години від початку симптомів, було зафіксовано значне та вірогідне підвищення активності ММП2, яке поступово знизилось до нормального протягом госпіталізації (табл.3). На перший погляд це може здатися дивним, оскільки загальноприйнятою є точка зору щодо негативного впливу зростання активності ММП на перебіг патологічного процесу та прогресування СН. Але ММП9 та особливо ММП2, як виявилось, мають ще додаткові важливі функції, окрім суто деградації колагену.

Було показано [6], що активність цих ММП пов'язана із залученням клітин запалення: нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів в ушкоджений ішемією міокард та продукцією ФНП альфа, ТФР бета та ІЛ-1. Таким чином, значне зростання активності ММП 2 при наявності реперфузії у вигляді ТЛТ приводить до різкого переривання надмірної запальної відповіді перших годин захворювання і сприяє подальшому більш сприятливому його перебігу навіть при наявності СН. Навпаки, відсутність реперфузії та пізне надходження призводить до поступового зро-



стання активності ММП та довготривалій реалізації їх прозапального потенціала, що спричиняє подальше прогресування СН. Це співпадає з поодинокими даними, де в ряді експериментальних та клінічних досліджень було вста-

новлено, що після розвитку інфаркту міокарда експресія ММП починає зростати вже за декілька годин і добре корелює з тяжкістю вентрикулярного ремоделювання [1].

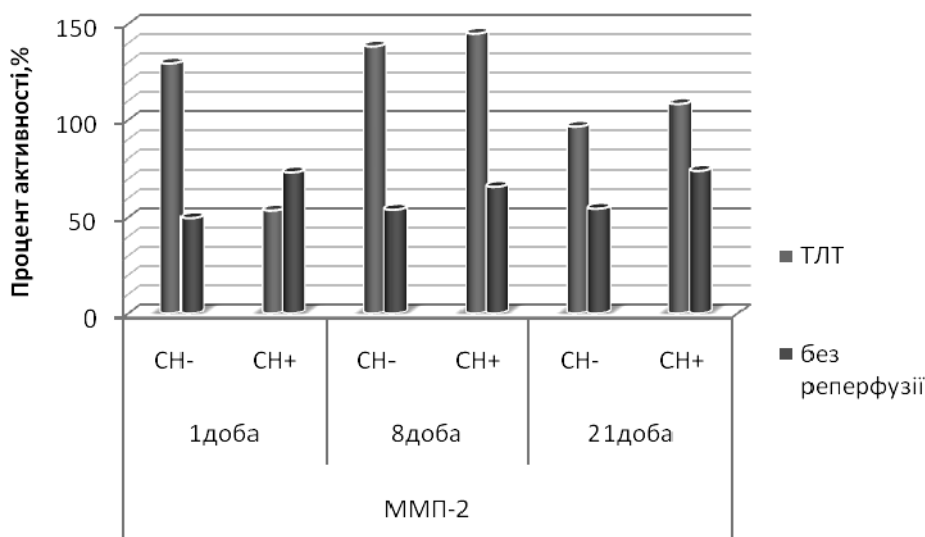


Рис. 1. Активність ММП-2 у плазмі крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії

Але це стосувалося тільки експресії, а не функціональної активності ензимів; також не було відзначено протилежних тенденцій зміни активності окремих ММП з часом та їх взаємозв'язок з наявністю СН. Навпаки, у хворих, які надійшли в перші години захворювання з проявами СН, спочатку спостерігалось значне пригнічення активності ММП2, яке потім змінилося на значну активацію, яка утримувалася протягом усього госпітального періоду. Активність ММП9 у хворих з ГКС мала протилежний характер

(рис. 2): дещо знижувалася порівняно з нормою, переважно при відсутності СН (67,6%), і залишалася такою протягом всього госпітального періоду у хворих, які отримали ТЛТ (табл. 4).

У хворих, які не отримали ТЛТ, навпаки, активність ММП 9 зростала порівняно з нормою (120%) і нормалізувалася тільки на 21-у добу (92,9%), залишаючись більш високою при наявності СН і більшою за норму увесь гострий період захворювання (табл. 4).

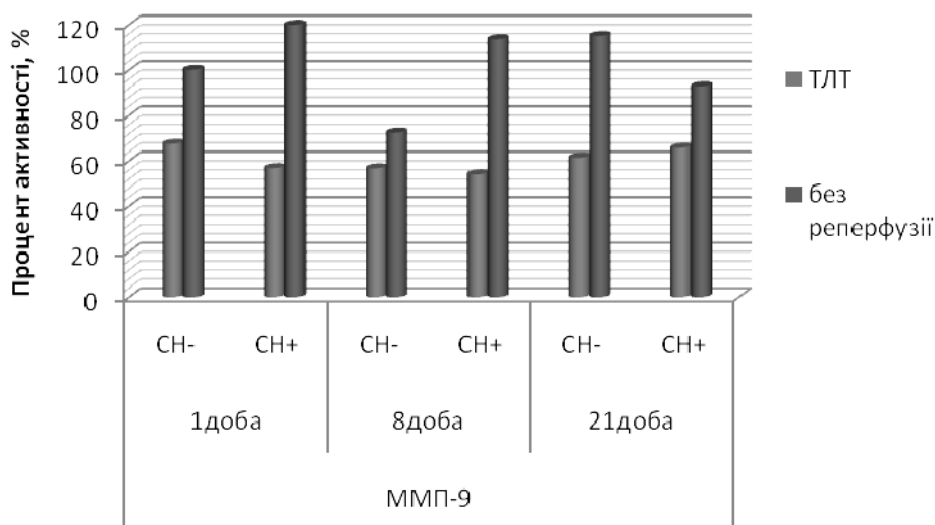


Рис. 2. Активність ММП-9 у плазмі крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії

Наявність СН у хворих з ХІХС, на відміну від гострого перебігу захворювання, була пов'язана зі значним підвищенням активності обох ММП, але переважно ММП 9 (183,6%) порівняно з нор-

мою, що також співпадає з найсучаснішими експериментальними дослідженнями [5]. У стабільних хворих без СН рівень активності ММП практично не відрізнявся від нормального.

Таблиця 4

**Активність ММП-9 плазми крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії**

Активність ММП-9, % від норми				
Доба	ТЛТ		Без реперфузії	
	СН-	СН+	СН-	СН+
1	67,6±0,3	56,9±1,76 <sup>#</sup>	100,2±0,89	120±1,22 <sup>#</sup>
8	56,8±0,66 <sup>#</sup>	54,1±0,12 <sup>#</sup>	72,6±1,1	113,6±0,2*
21	61,5±1,21 <sup>#</sup>	65,8±0,4 <sup>#</sup>	115,1±0,76 <sup>#</sup>	92,9±0,06

Примітки: \* – p<0,05 порівняно з групою без СН; # - порівняно з нормою

Але індивідуальні значення активності ММП у хворих з ІХС, ускладненою СН, мали достатньо значні індивідуальні варіації, що зробило доцільним проведення додаткового аналізу результатів визначення активності ММП залежно також від вираженості ХСН (табл. 5). Такий аналіз показав, що підвищення активності ММП при прогресуванні ХСН мало двоспрямований

характер: прогресування ХСН до II ф.к. призводило до значного зростання активності, яке потім значно знижувалося при подальшому прогресуванні до тяжкої ХСН (III-IV ф.к.). Ці процеси були особливо виразними щодо змінення активності ММП9. Активність ММП2 підвищувалася менш значно, але й знижувалася повільніше.

Таблиця 5

**Активність ММП у хворих з ХІХС залежно від функціонального класу СН**

Вид ММП	Функціональний клас СН		
	СН I ф.кл.	СН II ф.кл.	СН III-IV ф.к
ММП-9,%	84,23±0,06	183,6±0,5 <sup>##,**</sup>	95,25±1,76
ММП-2,%	78,7±0,3	126,16±1,01 <sup>#*</sup>	109,5±0,2

Примітки: \* p<0,05 порівняно з групою без СН; \*\* - з СН III-IV ф.кл. # - порівняно з нормою

**ПІДСУМОК**

У хворих з ГКС та ХІХС спостерігаються різноспрямовані зміни активності процесів протеолізу, а саме активності ММП 2 та ММП 9 у плазмі крові. Наявність СН призводить до порівняльного зростання активності ММП 2 та ММП 9 у хворих з ГКС, але більший вплив на ці процеси має час початку лікування, отримання ТЛТ, які протилежно впливають на активність ММП 2

та ММП 9. Значне підвищення активності обох ММП, переважно ММП 9, асоційовано з довготривалими процесами формування та прогресування серцевої недостатності. Наявність тяжкої ХСН є сполученою з поступовим зниженням активності ММП, але активність ММП 2 залишається дещо більшою за норму.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Биологические маркеры постинфарктного ремоделирования сердца / К.М. Амосова, О.Я. Бабак, І.Г. Березняков, О.Є. Бобров // Therapia.– 2010.– № 2.– С. 34-40.

2. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart / J.P. Cleutjens, M.J. Verluyten, J.F. Smiths, M.J. Daemen // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 147. –P. 325-338.

3. Detection of functional Matrix metalloproteinases by zymography / H. Xueyou, M. Beeton // J. Vis. Exp. – 2010. – Vol. 45. – P. 2445.
4. Diagnosis and management of chronic heart failure in the adult / S.A. Hunt // J. Am. Coll. Cardiol.— 2005.—Vol. 46.—P. 82-96.
5. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture / A.C. Newby [et al.] // Physiol. Rev. – 2005 – Vol.85. – P. 1-3.
6. Matrix reloaded: The Matrix Metalloproteinase paradox / A. Panek, M. Bader // Hypertension. – 2006. – Vol. 47.– P. 640-641.
7. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies / D. Fatkin, R.M. Graham // Physiol. Rev.— 2002.—Vol. 82.—P. 945–980.
8. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design/ J. Magrini, G.L. Nicolosi, M. Chiariello, R. Ferrari // Ital. Heart. J. -2005. -Vol. 6. – P.14-23.
9. Prognosis in diastolic heart failure / K.M. Franklin, G.P. Aurigemma [et al.] // Prog. Cardiovasc. Dis.— 2005.—Vol. 47.—P.333–339.
10. Protease analysis by zymography / J. Wilkesman, L. Kurz [et al.] // Rec. Pat. Byotech. – 2009.– Vol.3.– P. 175-184.
11. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2012.– Vol. 126. – P. 2020-2035.



УДК 616.155.392-036.1-092-005.6

*Т.П. Ніколаєнко-Камишова*

## **ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

*КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4 ОДА»*

*(гол. лікар – к. мед. н., доц. К.О. Чебанов)*

*м. Дніпропетровськ*

**Ключові слова:**

*мієлопроліферативні захворювання, судинні ускладнення, відхилення лабораторних показників*

**Key words:** *myeloproliferative diseases, vascular complications, deviation of laboratory data*

**Резюме.** *Неуклонный рост численности больных с заболеваниями, осложнившимися тромбозами и эмболиями, требует углубленного изучения. Практически у всех онкологических и онкогематологических пациентов готовность к развитию тромботических осложнений формируются еще до изменений в гемостазиограмме. В гематологической клинике проблема тромботических осложнений особенно остро обстоит у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями(ХМПЗ): проявления заболевания в возрасте 50-70 лет, доброкачественное длительное его течение с присоединением факторов,отягощающих сосудисто-тромбоцитарные изменения, - гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром - усугубляют прогноз заболевания. Целью работы являлась оценка зависимости тромбообразования от комплексного влияния факторов риска у больных с ХМПЗ. Исследовались возможные факторы риска в развитии тромботических осложнений у 110 пациентов с ХМПЗ. У 38 из них имели место сосудистые осложнения, которые проявлялись в возрастной группе 50 и более лет. При выраженной плеторе и/или прогрессировании миелопролиферативного синдрома в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим поражением сосудов и изменениями лабораторных показателей(повышении уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; высоком уровне холестерина, ЛДГ, мочевой кислоты, СРБ в сочетании с высокой степенью агрегации тромбо*

цитов) риск тромботических осложнений очень велик. С учетом комплекса этих изменений и назначении соответствующей комплексной терапии возможно предупреждение угрожающих жизни состояний.

**Summary.** Steady increasing number of patients with the diseases complicated by thromboses and embolisms requires intensified study. Practically in all oncologic and oncogematologic patients readiness for the development of thrombotic complications is formed even before changes in hemostasiogramm. In the hematologic clinic the problem of thrombotic complications especially acute in patients with chronic myeloproliferative diseases (CMD): the manifestation of disease at the age of 50-70 years, its benign prolonged course with factors, which burden vascularly - thrombocytic changes – hypertonic disease, ischemic heart disease, metabolic syndrome - they aggravate the forecast of disease. The purpose of the work was to estimate influence of the risk factors of thrombotic complications in patients with CMD. Possible risk factors in the development of thrombotic complication in 110 patients with CMD were investigated. In 38 of them vascular complications, occurred which manifested in the age group of 50 years and over. During the expressed plethora and or progression of myeloproliferative syndrome in combination with arterial hypertension, coronary heart disease, atherothrombosis of lower extremities vessels as well as changed laboratory data (significant increase of Hb, RBC, WBC, PLT; high level of cholesterol, LDH, uric acid in connection with high level of thrombotic aggregation greatly) enhance the risk of thrombotic complications. Taking into account complex of these changes and administration of the corresponding complex therapy it is possible to warn life threatening states.

У структурі інвалідизації і смертності населення України судинні катастрофи посідають значне місце. За показниками Фрамінгемського дослідження (2006р.), у країнах Європи з високим рівнем життя також констатується значна кількість тромбозів будь-якої локалізації, які призводять до фатальних наслідків - до 50% випадків смерті припадає на частку тромботичних ускладнень. У Росії і країнах СНД відзначається неухильне зростання кількості хворих з патологічними процесами, які ускладнюються тромбозами та емболіями [4, 5, 10], серед них значне місце посідають хворі на онкологічні та онкогематологічні захворювання [1, 6].

В умовах гематологічної клініки проблема тромбо-геморагічних ускладнень стоїть вкрай гостро у хворих на мієлопроліферативні захворювання [11]. До цієї групи захворювань відносять Ph-негативні хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМПЗ) з фенотиповою мімікрією, зокрема, справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, ідіопатичний мієлофіброз. За сучасними поглядами ці патологічні стани розглядають як стадії одного процесу [12, 14]. Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, необхідно виявляти генетичну мутацію JAK2, наявність якої підвищує ризик розвитку тромбо-геморагічних ускладнень за рахунок активації цитокінів, формування якісних дефектів тромбоцитів, лейкоцитів та дисфункції ендотелію [9,13,17].

Передумови до розвитку тромботичних ускладнень формуються ще до змін у гемостазіограмі, оскільки постійне субклінічне тромбоутворення призводить до мікросудинних порушень у вигляді випадків периферичної судинної ішемії і зустрічається майже у всіх пацієнтів. Із зазначеною патологією у 40% пацієнтів тромбо-геморагічні ускладнення були безпосередньою причиною смерті [1, 2, 5].

Оскільки тривалий доброякісний перебіг хронічних мієлопроліферативних захворювань реєструється у віковий період 50-70 років, можливе поєднання обтяжуючих факторів щодо тромбоутворення, зокрема метаболічного синдрому, гіпертонічної та ішемічної хвороби, ожиріння, цукрового діабету. Результати досліджень свідчать про те, що поєднання декількох тромбогенних факторів зустрічається часто і значно погіршує прогноз захворювання [1]. Тому постає питання своєчасного встановлення комплексних порушень гемостазу і призначення терапевтичних заходів для мінімізації ризику тромбоутворення.

Мета роботи – оцінити залежність тромбоутворення від комплексного впливу факторів ризику у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено аналіз клінічних проявів, клініко-лабораторних особливостей за період спостереження і лікування 110 хворих з ХМПЗ за період

2006-2011 р.р. Хворі були включені до обстеження за госпітально-орєєнтованими принципами. До програми обстеження були включені пацієнти, що лікувалися в умовах міських відділень гематології та хірургії судин МБКЛ №4 м. Дніпропетровська. Діагноз ХМПЗ вважали обґрунтованим у випадках, коли він відповідав цитоморфологічним критеріям. Захворювання класифікували згідно з Міжнародною статистичною класифікацією захворювань 10 перегляду [8].

Крім загальноклінічного статусу та рутинних методів обстеження пацієнтів, особлива увага надавалась визначенню рівня еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, гематокриту, біохімічних показників: загальний білок, ліпідограма, С-реактивний білок (СРБ), рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), сечової кислоти; розгорнутій гемостазіограмі [3] як найбільш вагомим компонентам у формуванні тромботичного стану. Статистична обробка результатів проводилась згідно із загальноприйнятими стандартами з використанням методів варіаційної статистики і кореляційного аналізу.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих становив від 22 до 75 років. У 31 хворого встановлена справжня поліцитемія, у 75 – ідіопатичний мієлофіброз, у 4 – есенціальна тромбоцитемія. У третини (38) пацієнтів були су-

динні ускладнення у вигляді гострих порушень мозкового кровообігу, інфарктів міокарда, епізодів тромбозу артерій нижніх кінцівок, а саме – у 13 хворих на поліцитемію, 22 хворих на мієлофіброз, у 3 – на есенціальну тромбоцитемію, що дозволяє вважати наявність діагнозу як значного додаткового фактора ризику розвитку судинної катастрофи. Серед контингенту хворих на ХМПЗ було більше чоловіків – 69, відсоток судинних ускладнень (26 пацієнтів) у них також був вищим, ніж у жінок. Прояви захворювання у більшості хворих виявлялись у вікових групах від 50 років. Практично у всіх хворих на ХМПЗ з судинними ускладненнями встановлена артеріальна гіпертензія, стенокардія на фоні ішемічної хвороби серця, атеросклеротичне ураження судин нижніх кінцівок.

Судинні ускладнення відбувалися на висоті проявів плеторичного синдрому з високими показниками артеріального тиску (призначені гіпотензивні препарати були неефективними), при прогресуванні проявів мієлопроліферативного синдрому зі збільшенням розмірів печінки й селезінки та зростанням рівня лейкоцитів і тромбоцитів. У більшості випадків діагноз ХМПЗ встановлювався під час лікування судинних ускладнень у відповідних клініках при виявленні характерних змін у лабораторних показниках.

#### Основні критерії щодо ризику формування тромбоутворення (M±m)

	Хворі на ХМПЗ	Хворі на ХМПЗ з ускладненнями	Група контролю
Гепатоспленомегалія	+	+++	-
Рівень гемоглобіну, Г/л	162±15	190±20	137±18
Кількість еритроцитів, Т/л	6,07±0,5	6,9±1,7	4,34±0,5
Кількість лейкоцитів, Г/л	17,97±1,9	18 ±2,8	8,66±2,3
Кількість тромбоцитів, Г/л	589±53	770± 84	244±54
Вміст холестерину, г/л	5,6±0,4	6,8±0,4	3,8±1,2
Вміст тригліцеридів	1,8±0,4	2,14±0,7	1,3±0,4
Рівень ЛДГ, Г/л	350±53	530±64	190±34
Рівень сечової кислоти, г/л	340±45	400±56	276±34
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	31,7±4	35,9±1,5	29±4

У хворих на поліцитемію рівень гемоглобіну був 190 ± 20 Г/л, еритроцитів – 6,9 ± 1,7 Т/л, у пацієнтів з мієлофіброзом та есенціальною тромбоцитемією рівень лейкоцитів 18 ± 2,8 Г/л, тромбоцитів – 770 ± 84 Г/л, у біохімічних показниках

визначався високий рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) – 530 ± 64 г/л, який корелював з СРБ +++++, сечової кислоти – 400 ± 56 г/л, підвищенні рівня холестерину- 6,8 ± 0,4 г/л, тригліцеридів-

2,14 ± 0,70 г/л та значне підвищення показників спонтанної агрегації тромбоцитів - 35,9 ± 1,5%.

Отримані дані свідчать, що факторами ризику судинних ускладнень у хворих на ХМПЗ є плеторичний синдром, прогресія мієлопроліферативного синдрому, обтяжуючими факторами можуть бути гіпертонічна та ішемічна хвороба, атеросклеротичне ураження судин.

Своєчасне призначення і постійна корекція цитостатичної терапії препаратами нітрозосечевини, дезагрегантів – кардіомагнілу у дозі 75-150 мг/добу чи/та клопідогрелю у дозі 75 мг/добу, введення препаратів, які поліпшують реологічний стан крові та ендотелію судин (реополіглокін, реосорбілакт, корвітин) з проведенням обмінних ексфузій крові у комплексі можуть запобігати розвитку судинних ускладнень.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гусева С.А. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бессмельцев, Я.П. Гончаров. – К., Санкт-Петербург: Логос, 2009. – 405с.
2. Демидова А.В. Истинная полицитемия // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 272-289.
3. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – 463с.
4. Клигуненко Е.Н. Система гемостаза и венозный тромбоз: метод. рекомендации для врачей / Е.Н. Клигуненко, В.В. Доценко. – Днепропетровск, 2008. – 44с.
5. Кобза І.І. Використання подвійної антиромбоцитарної терапії в пацієнтів з оклюзійно-стенозуючими ураженнями артерій нижніх кінцівок у поєднанні з ішемічною хворобою серця та ураженням сонних артерій // І.І.Кобза, Р.М. Трутяк, Т.П. Кобза // Медицина неотложных состояний. – 2009. – №5. – С. 67-69.
6. Ковалева Л.Г. Состояние свертывающей системы крови при хронических миелопролиферативных заболеваниях / Л.Г. Ковалева, Л.М. Мещерякова, Н.А. Горбунова // Вестник гематологии. – 2007. – №2. – С.75-76.
7. Коцюбинский Н.И. Онкогематологические заболевания // Н.И.Коцюбинский, А.Г. Максимов // Клиническая гематология / под ред. проф. А.Н.Богданова. – СПб., Фолиант, 2008.- С. 307-321.
8. Международная классификация болезней (МКБ 10) // Рос. Академия Медицинских наук, Московский центр МКБ.- С. 52-56.
9. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний / А.В Мисюрин // Клинич. онкогематология. – 2009. – Т.2, №3. – С. 211-219.
10. Момот А.П. Патология гемостаза / А.П. Момот. – СПб., 2006. – 208с.
11. Стан системи гемостазу та особливості периферичної гемодинаміки та вазорегуляції у пацієнтів із тромботичними та геморагічними ускладненнями справжньої поліцитемії / В.П. Вознюк // Укр.журнал гематології та трансфузіології. – 2010. – №2 (10). – С. 5-12.
12. Bellucci S. Роль JAK2 V617F мутации в спонтанном эритропозе и мегакариоцитопозе с гиперчувствительностью тромбоцитов, активированных лейкоцитов и эндотелиальных клеток в этиологии тромботических осложнений истинной полицитемии и тромбоцитемии / S. Bellucci, J. Michls // Revue Source.- 2006. - Vol.32, N 4. – P. 381-398.
13. Tefferi A. Classification Diagnosis and Management of Myeloproliferative disorders in the JAK2V617F / A.Tefferi // Era Hematology. – 2006. – Vol. 92. – P.674-677.
14. Tefferi A. Oncogenes in myeloproliferative disorders / A.Tefferi, D.G.Gillund // Cell.Cycle. – 2007. – N 6. – P. 550-556.
15. Spontaneous and cytokine-evoked production of matrix metalloproteinase by bone marrow and peripheral blood pre-B cells in childhood acute lymphoblastic leukaemia / Regahi, Poyer, Legrand // Eur. Cytokine Netw. – 2005. – Vol.16, N 3. –P.223-232.
16. White C.R. The stress off 'it all: the cell membrane and mechanochemical transduction / C. White, J.A. Frangos // Philos.Trans. R. Soc.Lond. B. Biol.Sci.-2007. – Vol.362. – P.1459-1467.
17. Zaleskas M. Молекулярный патогенез и терапия полицитемии, индуцированной у мышей при мутации JAK2 V617F / М. Zaleskas, Д. Крауз, К. Лазаридес // Br.J.Haematol. – 2008. – Vol. 5. – P.205.



**С.П. Стьопушкін,  
Р.В. Соколенко,  
І.Д. Аліфанов**

## **ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ УРЕТЕРОСКОПІЇ**

*КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4» ДОР  
(гол. лікар – к. мед. н., доц. К.О.Чебанов)  
урологічне відділення №1  
м. Дніпропетровськ*

**Ключові слова:** уретероскопія,  
профілактика, лікування  
ускладнень

**Key words:** ureteroscopy, prevention  
and treatment of complications

**Резюме.** В статті представлений аналіз ускладнень 1100 уретероскопій у пацієнтів со середнім віком  $51,5 \pm 12,6$  лет за 1997-2012 рр. Виявлено, що найбільш частими показаннями к проведенню уретероскопії були конкременти мочеточника, переважно нижньої його третини. При проведенні уретероскопії можливо розвиток інтра- та післяопераційних ускладнень, среди которых чаще всего отмечается миграция конкремента или его фрагментов. Наиболее угрожаемыми для жизни пациента являются такие осложнения, как отрыв и перфорация мочеточника, кровотечение. Для профилактики осложнений рекомендуется избегать тракции больших конкрементов и их осколков с помощью петли, обосновывается необходимость использования струн-проводников, обеспечение адекватного визуального контроля, минимизация манипуляций в зоне выраженных воспалительных изменений в стенке мочеточника. Для лечения осложнений рекомендуется завершение оперативного вмешательства дренированием мочевых путей, а в случаях риска развития гнойно-септических осложнений – назначение адекватной антибактериальной и противовоспалительной терапии.

**Summary.** The analysis of complications of 1100 ureteroscopies over the period from 1997 to 2012 in patients with average age of  $51,5 \pm 12,6$  years is given. It was found that most often indications for ureteroscopy were ureteral stones, mainly of its lower third. While performing ureteroscopy it is possible development of intra- and post-operative complications; migration of concrements or its fragments being the most often among them. Detachment and perforation of the ureter, bleeding are the most life-threatening complications for a patient. To prevent complications it is recommended to avoid traction of large stones and their debris with a loop; the necessity of the use of strings, wires, adequate visual control, minimizing manipulation in the zone with significant inflammatory changes in the wall of the ureter is justified. To treat complications of ureteroscopy surgery it is offered to complete drainage of the urinary tract, and at risk of septic complications to assign adequate antibacterial and anti-inflammatory therapy.

Уретероскопія є високоефективним, як правило, малоінвазивним методом лікування при уролітіазі, застосовується також при папілярних пухлинах верхніх сечових шляхів (ВСШ), стриктурах сечоводу, уретероцеле [1, 4]. У сучасній практиці лікаря-уролога лікувальна уретероскопія з літотрипсією конкрементів нижньої та середньої третини є світовим стандартом лікування сечокам'яної хвороби [3]. У деяких випадках показаннями до проведення уретероскопії є відсутність ефекту при лікуванні методом дистанційної літотрипсії (ДЛТ) конкрементів ниркової миски та чашок, а також наявність «кам'яної доріжки» після операції ДЛТ [6].

Однак, незважаючи на її високу ефективність, уретероскопія не може розглядатися як абсо-

лютно безпечний спосіб лікування [2]. Їй притаманний ряд як загальних, так і специфічних ускладнень, які можуть виникати на будь-якому етапі втручання та у післяопераційному періоді. При виконанні уретероскопії зустрічаються інтра- та післяопераційні ускладнення. До інтраопераційних ускладнень належить віднести відрив, перфорацію, травму слизової («подряпина») сечоводу, проксимальну міграцію конкременту або його фрагментів, труднощі виконання уретероскопії, кровотечу. До післяопераційних належать інфекційно-запальні ускладнення, стриктура сечоводу, резидуальні конкременти та інкрустація стенту після операції [5, 8].

До теперішнього часу питання показань та протипоказань до проведення уретероскопії в

основному вирішені [6, 7]. В останні роки, завдяки впровадженню в урологічну практику сучасних уретероскопів, зокрема полуригідних міні-уретероскопів та гнучких уретероскопів, можливості лікаря-уролога в напрямку підвищення ефективності діагностики та лікування патології верхніх сечових шляхів значно розширилися. На сьогодні основними показаннями до проведення уретероскопії в практиці лікаря-уролога є: дефекти наповнення ВСШ на рентгенівських знімках, обструкція ВСШ, моностеральна макрогематурія при виключенні патології нирок, наявність пухлинних клітин при селективному взятті сечі з сечоводу, спостереження у віддаленому періоді після консервативного лікування пухлин ВСШ [3, 9].

Метою цього дослідження стало покращення якості діагностики та лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою, папілярними пухлинами верхніх сечових шляхів, стриктурах сечоводу, уретероцеле, а також профілактика розвитку ймовірних ускладнень уретероскопії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Для реалізації мети дослідження нами проаналізовано досвід проведення уретероскопій на базі І урологічного відділення МБКЛ №4 м.Дніпропетровська за період з 1997 по 2012р. За цей час було проведено 1100 уретероскопій у па-

цієнтів віком від 18 до 75 років (середній вік хворих  $51,5 \pm 12,6$  року).

Всім пацієнтам проводилося комплексне урологічне обстеження з використанням сучасних методів діагностики для верифікації діагнозу та особливостей захворювання у кожного конкретного хворого. Комплексне урологічне обстеження включало анамнестичні дані, фізикальні, лабораторні, ультразвукові, рентгенологічні (зокрема екскреторна урографія, комп'ютерна томографія та ін.) та ендоскопічні методи обстеження.

Переважає більшість операцій (контактна літотрипсія, літоекстракція) – 80,6% була проведена з приводу конкрементів сечоводу і тільки 19,4% – за іншими показаннями.

Особливості структури показань до проведення уретероскопії, які були здійснені на базі відділення, представлені в таблиці 1.

Уретероскопія проводилась ригідним уретероскопом під низьким іригаційним тиском (8,5-10,5 Шр, Richard Wolf) з використанням відеокамери. Літоекстракція здійснювалась щипцями типу «алігатор». Дроблення конкрементів проводилось методом контактної лазерної літотрипсії (КЛТ) апаратом Calculase, Carl Storz, під спінальною, загальною або місцевою (у жінок) анестезією.

*Таблиця 1*

**Структурна характеристика захворювань, з приводу яких виконувались ендоскопічні операції**

Показання до уретероскопії	Кількість операцій, абс.	Кількість операцій, %
Конкременти сечоводу (ретроградна контактна уретеролітотрипсія, літоекстракція)	887	80,6
Стриктура сечоводу	81	7,4
Папілярні пухлини ВСШ	23	2,1
Діагностичні та інші уретероскопії	109	9,9
<b>Всього</b>	<b>1100</b>	<b>100</b>

Післяопераційне стентування сечоводу проводилось у випадках виникнення труднощів технічного характеру при проходженні сечоводу (стриктури, аномалії розвитку сечоводу та ін.), тривалому перебуванні конкременту в сечоводі з наявністю ознак механічного пошкодження стінки сечоводу, наявності так званої «кам'яної доріжки».

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Найбільш частою локалізацією конкрементів сечоводу за нашими даними була його нижня третина – у 72,8% випадків, у середній третині конкременти виявлялись у 19,7%, у верхній третині у 4,5% хворих. У 40,9% хворих середній діаметр конкрементів не перевищував 5-6 мм, у 44,9% становив 7-9 мм, у 14,2% пацієнтів 10 мм і



більше або спостерігалась «кам'яна доріжка». При підозрі на наявність конкрементів великого діаметру частіше проводилось оперативне втручання – відкрита або лапароскопічна уретеролітомія.

Розвиток ускладнень при проведенні уретероскопії нами було відзначено у 211 (19,2%) хворих. У 125 випадках спостерігались інтраопераційні ускладнення (11,4%), а у 86 – післяопераційні ускладнення (7,8%).

Таблиця 2

### Локалізація конкрементів при проведенні контактної літотрипсії

Локалізація	Кількість операцій	
	абс.	%
Верхня третина	41	4,6
Середня третина	176	19,8
Нижня третина	645	72,7
Декілька каменів в одному сечоводі з різною локалізацією	25	2,9
Всього	887	100

При проведенні аналізу структури інтраопераційних ускладнень виявлено, що найбільш часто спостерігалась міграція каменів або їх фрагментів, а серед післяопераційних – ускладнення інфекційно-запального генезу.

Варто відзначити, що досить складною проблемою є лікування пацієнтів з наявністю міг-

рації каменів або його фрагментів. Так, за нашими даними, лише у третини пацієнтів вдалося витягти фрагменти каменів, що мігрували. Виявлено, що вірогідність міграції конкременту частіше спостерігалась при роботі у верхній третині сечоводу.

Таблиця 3

### Характеристика інтра- та післяопераційних ускладнень уретероскопії

Ускладнення	Кількість операцій (абс.)	Структура ускладнень, %	% до загальної кількості операцій
<b>Інтраопераційні ускладнення (n=125; 11,4%)</b>			
Міграція каменів або його фрагментів	73	58,4	6,6
Неможливість або труднощі виконання уретероскопії	22	17,6	2,0
Кровотеча	14	11,2	1,3
Травма слизової оболонки сечоводу	9	7,2	0,8
Перфорація сечоводу	4	3,2	0,4
Відрив сечоводу	3	2,4	0,3
<b>Післяопераційні ускладнення (n=86; 7,8%)</b>			
Інфекційно-запальні	49	57,0	4,5
Резидуальні камені	27	31,4	2,4
Інкrustація стенту після операції	10	11,6	0,9
Всього	211	100	19,2

Неможливість або труднощі при виконанні уретероскопії відзначені нами у 2% випадків, коли через низку обставин не вдалося дістатись до конкременту або видалити його в повному

обсязі. На нашу думку, для зниження ризику розвитку таких ускладнень необхідно проводити детальне обстеження на доопераційному етапі з метою отримання найбільш повної інформації

щодо стану верхніх сечових шляхів, а на етапі проведення оперативного втручання використовувати додаткову фіксацію конкременту в просвіті сечоводу за допомогою струн-провідників або «петлі-пастки».

Найбільш частими факторами, які сприяли виникненню ускладнень при проведенні уретероскопії, були: вихідна лейкоцитурія, проведення форсованих рухів інструментом і тракція великих фрагментів, особливо в зоні запальних змін слизової оболонки сечоводу в місці тривалого стояння каменю.

Найбільш грізним ускладненням уретероскопії були випадки відриву сечоводу (0,3%). При аналізі цих випадків було встановлено, що це ускладнення спостерігалось у результаті виникнення труднощів при спробі тракції конкременту великих розмірів (понад 10 мм) петлею-пасткою на етапі освоєння методики і відсутності контактної літотрипсії. При виникненні цього ускладнення виконувалась операція накладання уретероцистоанастомозу, у одного з пацієнтів мав місце розвиток вторинного гнійно-запального процесу на тлі супутньої патології - цукрового діабету II типу, що потребувало виконання нефректомії.

Серед інфекційно-запальних ускладнень уретероскопії найбільш часто спостерігався пієлонефрит, уретрит, простатит. На наш погляд, для профілактики інфекційно-запальних ускладнень необхідно забезпечити відтік сечі з нирок після операції, а також зменшити ризик виникнення міхурово-сечового рефлюксу. З цією метою проводилась установка уретрального катетеру, що зберігається протягом не менше 2-3 діб після операції. Рутинна установка внутрішнього стенту не обов'язкова у пацієнтів після неускладненої контактної уретеролітотрипсії з приводу конкрементів сечоводу [7].

Санация вогнищ інфекції проводилась з урахуванням результатів посівів сечі з визначенням чутливості до антибіотиків, у випадках відсутності виявлення патогенів проводилась емпірична антибактеріальна терапія, згідно з клінічними протоколами лікування такої патології.

### ВИСНОВКИ

1. При виконанні уретероскопії можливий розвиток інтра- та післяопераційних ускладнень, серед яких найчастіше відзначалися міграція конкременту або його фрагментів.

2. Рекомендується уникати тракції великих конкрементів і осколків за допомогою петлі, що може спричинити серйозне ускладнення у вигляді травм і навіть відриву сечоводу.

3. Для профілактики інтраопераційних ускладнень при проведенні уретероскопії доцільним є використання струн-провідників, забезпечення адекватного візуального контролю, будь-яке маніпулювання інструментом у зоні виражених запальних змін стінки сечоводу необхідно проводити з максимальною обережністю для запобігання її пошкодження.

4. Для зниження ризику міграції конкременту при проведенні літотрипсії у просвіті сечоводу доцільно фіксувати його до стінки сечоводу додатковими струнами-провідниками або петлею, а також контролювати швидкість потоку іригаційної рідини, з якої дрібні фрагменти можуть переміститися в порожнинну систему нирки.

5. Для лікування ускладнень уретероскопії операція на сечоводі повинна закінчуватися дренажуванням верхніх сечових шляхів. При гнійно-септичних ускладненнях необхідне своєчасне й адекватне призначення антибактеріальної, проти-запальної терапії на тлі дренажування верхніх сечових шляхів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксенов А.В. Осложнения контактной ригидной уретеролитотрипсии: опыт одного центра / А.В. Аксенов, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко // II Российский Конгресс по эндоурологии и новым технологиям: материалы конгресса. – М., 2010. – С. 178–179.
2. Боржієвський А.Ц. Ендоскопічне контактне дроблення каменів сечоводу лазером / А.Ц. Боржієвський, А.З. Журавчак, Р.З. Шеремета // Урологія. – 2002. – №4. – С. 39–43.
3. Возіанов С.О. Порівняльна характеристика різних методів ендоскопічної уретеролітотрипсії / С.О. Возіанов, А.Ц. Боржієвський // Журнал АМН України. – 2004. – Т.10, №1. – С. 91–103.
4. Ендоскопічна лазерна уретеролітотрипсія / Є. Лоренц, А.Ц. Боржієвський, А.З. Журавчак, Р.З. Шеремета // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2001. – №4. – С. 83–87.
5. Интра- и послеоперационные осложнения эндоскопических операций на мочеточнике / Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, А.В. Аксенов // II урологическая конф. «Актуальные вопросы урологии»: тез. конф., 14-15 октября 2010г. – М., 2010. – С. 35–36.
6. Комяков Б.К. Эндоскопическое лечение больных с камнями мочеточников / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, С.В. Попов // Эндоскоп. хирургия. – 2004. – №4. – С.28–32.

7. Осложнения контактной уретеролитотрипсии / В.М. Попков, Р.Н. Фомкин, А.Н. Понукалин, Б.И. Блюмберг // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2011. – Т.7, №2. – С.62–65.

8. Comparison of different methods of endoscopic ureterolithotripsy / A.Ts. Borzhievsky, A. Maicher, J. Sokolowski, J. Lorenz // 4th Congress of the central Euro-

pian Association of Urology. – Lodz., Poland, 2002. – S. 38–39.

9. Is stent placement necessary after uncomplicated ureteroscopy for removal of impacted ureteral stones? / I. Cevik, O. Dillioglugil, A. Akdas, Y. Siegel // J. Endourology. Endourological Society. – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 1263–1267.



УДК 616.311 : 616 – 071.4 : 616.8 – 009.613

**Є.Н. Дичко,  
А.В. Вербицька,  
С.О. Карнаух**

## **БОЛЬОВИЙ ТА ПАРЕСТЕТИЧНИЙ ФЕНОМЕН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра дитячої стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Ковач)*

**Ключові слова:** глосалгія,  
глосодинія, патогенез,  
класифікація

**Key words:** glossalgia, glossodynia,  
pathogenesis, classification

**Резюме.** В теоретической и практической стоматологии, неврологии и психиатрии, существует неоднозначное отношение к нейростоматологическим патологическим процессам, в том числе к глоссалгии и глоссодинии. У больных возникают постоянные клинические признаки, преимущественно в полости рта в виде мучительной жгучих болей и парестезий языка. Однако, через короткое время больной погружается в целый набор невротических и психических признаков, ведущими из которых становятся подавленность настроения, снижение работоспособности, канцерофобия, нарушение сна, депрессия. Поэтому, все нейростоматологические заболевания ложно относят к тяжелым неврологическим заболеваниям, требующим специального лечебного подхода и продолжительного диспансерного наблюдения. Правильно составленный лечебно-профилактический комплекс позволяет получить достаточно высокую результативность – 60%-80%, вместе с тем сохраняется необходимость глубокого изучения природы глоссалгии и глоссодинии для проведения целенаправленного лечения. Обследовано 205 больных глоссалгией и глоссодинией в клиническом, параклиническом и лабораторном аспекте. Установлено, что в большинстве случаев заболевания возникает на фоне хронической соматической патологии в случае внезапного внешнего раздражения (как пускового механизма). Основными этиологическими факторами нейростоматологических патологических процессов следует считать хронические заболевания нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительной системы, нередко – их сочетания. Однако, важное значение имеют и раздражения механического, химического или термического характера в полости рта. В патогенезе феномена подчеркнута роль нервных, вегетативных и сосудистых расстройств, особенно, на уровне микроциркуляции слизистой оболочки полости рта. Предлагается систематизировать глоссалгию, как симпатикотоническую, ваготоническую и смешанную.

**Summary.** In the theoretical and practical dentistry, neurology and psychiatry, there is ambivalence about neurodental pathological processes, including glossalgia and glossodynia. In these patients persistent clinical signs, mainly in the oral cavity in the form of excruciating burning pain and paresthesias of the tongue occur. However, after a short period of time patient

*is immersed into a range of neurotic and psychiatric symptoms, main of them depressed mood, decreased work performance, cancerogenic phobia, insomnia, depression. Therefore, all neurodental diseases are falsely attributed to severe neurological disease that requires special medical approach and a long follow-up. A well-designed health care complex allows to obtain a high performance - 60% to 80%, however, there remains a need in profound study of the nature glossalgia and glossodynia for targeted treatment. The study involved 205 patients with glossalgia and glossodynia in clinical, para-clinical and laboratory aspects. It was found that in most cases there is presence of chronic somatic diseases in case of sudden external stimuli (like trigger). Chronic diseases of the nervous, cardiovascular, endocrine and digestive system, often - their combination should be considered as main etiological factors neurodental pathological processes. However, irritation of the mechanical, chemical and thermal nature of the oral cavity are important. In the pathogenesis of the phenomenon the role of nerve, autonomic and cardiovascular disorders, especially at the level of the microcirculation of the oral mucosa is underlined. It is proposed to systematize glossalgia as sympathicotonic, vagotonic and mixed.*

Серед больових та парестетичних синдромів голови та обличчя глосалгія і глосодинія посідають провідне місце за частотою виникнення. За деякими відомостями, їх частота становить понад 30-40% від усіх уражень слизової оболонки порожнини рота [1, 5]. Пекучі парестезії з больовим компонентом, які виникають протягом денного часу кожного дня, посилюючись до вечора, спонукають до вкрай явного невротичного стану хворого, тому це захворювання спеціалісти зараховують до важкого неврологічного патологічного стану [2, 3, 4, 6]. Адаже в низці випадків, доведені до відчаю своїм станом здоров'я, де наявні депресія та суїцидальні думки, деякі особи укорочують собі віку шляхом самогубства. При цьому у більшості своїй вони страждають від безпідставної підозри на невиліковну хворобу інфекційного або онкологічного характеру. Слід зазначити, що порушення центральної, вегетативної нервової та ендокринної системи підтверджені відповідними дослідженнями [7, 8, 9], але увага хворої людини прикута до суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, тому її хвилюють ознаки захворювання місцевого, а не загального порядку. Таким чином, природа нейростоматологічних патологічних процесів, якими є больовий та парестетичний феномен, досить складна і потребує поглибленого вивчення та аналізу. Це необхідно, перш за все, для більш результативних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Тому метою дослідження стало уточнення етіології та патогенезу больового та парестетичного синдрому в СОПР шляхом проведення клінічного, параклінічного, лабораторного вивчення основних показників гомеостазу хворих.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстеження проведено 205 хворим на глосалгію та глосодинію у віці від 40 до 73 років, серед яких чоловіків було 78, жінок – 127. Групу контролю склали 33 клінічно здорових особи адекватної статі та віку. Усі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні протягом трьох тижнів з проведенням лікувально-профілактичних заходів за протоколом нейростоматологічних захворювань та індивідуальних призначень відповідним лікарем-інтерністом. Хворі та здорові особи контрольної групи поглиблено обстежувались з використанням клінічних (суб'єктивних та об'єктивних), параклінічних (визначення смакової, дискримінаційної чутливості) та лабораторних (електрофізіологічних, біохімічних) способів за стандартними і загальновідомими методиками. Особлива увага приділялася оцінці стану судинної системи різних рівнів, зокрема мікроциркуляторного в басейні зовнішньої сонної артерії, рівня катехоламінової, холінергічної, ліпідної системи та балансу електrolітів. Отримані дані слугували показниками збалансованості функції анімальної та вегетативної нервової системи у нейростоматологічних хворих. Цифрові дані оброблено за відповідною комп'ютерною програмою статистичного аналізу способом О.І. Сукманського.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи вірогідні причини виникнення больових та парестетичних проявів на СОПР за анамнестичними даними слід визнати, що у 22% хворих вони були екзогенними (механічні, хімічні, термічні чи електричні подразники в ротовій порожнині), у 34% - це загострення існуючих соматичних захворювань (нервової, судинної, ендокринної чи травної системи). Але 44%

хворих не змогли визначитись з такими чинниками.

У клініці глосалгії та глосодинії переважали відчуття пекучого болю з різними відтінками парестезій, нерідко значного ступеня, що нагадувало каузалгію в ділянці язика, щік, зів, губ, ясен. Значна кількість осіб скаржилась на сухість у ротовій порожнині. Характерно, що специфічні об'єктивні зміни в покривних тканинах були відсутні, за винятком деякого набряку та підвищеного нальоту на язичці.

Параклінічні показники у хворих мали ту особливість, що у більшості випадків знижувався поріг смакової (аж до спотворення) та дискримінаційної чутливості покривних тканин ротової порожнини.

Шляхом електрофізіологічних досліджень (капіляроскопії, термометрії та реовазографії) встановлено, що у хворих на глосалгію та глосодинію наявні три варіанти змін гемодинаміки в басейні зовнішньої сонної артерії. У переважній більшості випадків відзначався спастичний тип капілярного русла в ділянках обстеження, і значно менше – атонічний та нормотонічний (лише 10% спостережень). Це підтверджено реовазографією – майже 91% хворих мали гіпертонічний тип реограм, а у 9% осіб вони були гіпотонічними або дистонічними. До речі, у ділянках больових та парестетичних відчуттів температура була зниженою по відношенню до показників контрольної групи. Одночасно з цим встановлено, що хворі мали усі ознаки активації симпато-адреналової, а в деяких випадках і холін ергічної системи. При цьому за рівнем норадреналіну таких змін досягали 90% хворих, а за показниками 5-ОІОК – у 47%.

Ліпідний обмін у нейростоматологічних хворих мав свої особливості, адже майже 78% осіб мали показники гіперхолістеринемії та гіпербета-ліпопротеїдемії.

Встановлено також зниження активності калікреїн-кінінової системи у 82% хворих, що стосується регуляції гемодинаміки, особливо капілярного русла.

Майже 90% хворих на глосалгію та глосодинію мали розбалансованість співвідношення електролітів калію та натрію у зіставленні з особами контрольної групи як свідчення посилення функції симпатичної іннервації при цьому захворюванні.

Результати проведених досліджень дозволили розробити власну схему етіології, патогенезу та патогенетичну класифікацію нейростоматологічних захворювань.

Основними етіологічними чинниками нейростоматологічних захворювань, якими є глосалгія та глосодинія, слід визнати ендогенні або соматичні патологічні стани, серед яких переважають нервові, серцево-судинні, ендокринні та травні. На тлі таких хронічних змін в організмі формуються відповідні умови для виникнення складного механізму розвитку цього феномену. Але певним чином на появу больового та парестетичного синдрому СОПР впливають і екзогенні (місцеві) чинники – подразнення покривних тканин ротової порожнини (харчові продукти, гострі краї зубів чи зубних протезів, різні метали в протезах, операція видалення зруйнованих зубів тощо). Суттєве значення має і раптовий стрес побутового чи виробничого характеру. Але такі явища слід розцінювати як пусковий механізм раптової появи болю чи парестезії в СОПР за умов наявності відповідної готовності організму при соматичних хворобах. Разом з тим, як хворі, так і деякі лікарі помилково вважають місцеві чинники за єдині та провідні у виникненні цього феномену. І це призводить до тривалого проведення нераціонального лікування.

У патогенезі нейростоматологічних патологічних процесів чітко визначаються такі моменти: при наявності хронічних захворювань соматичних органів та систем патологічні аферентні імпульси ірритативної природи по симпатичному стовбуру потрапляють у вегетативно-ретикулярні структури мозку, потім іррадіюють у гіпоталамо-лімбічні утворення та кору обох півкуль. З цих структур через вегетативні вузли щелепно-лицьової ділянки та навколосудинні симпатичні утворення надходять сигнали в ефекторні органи (покривні тканини порожнини рота, обличчя, слинні залози), в основному через еферентні шляхи симпатичної іннервації. Така тривала імпульсація тримає в напрузі вегетативно-ретикулярні структури, через що виникає дезінтеграція над- та сегментарних вегетативних утворень. Наслідком цього стає ірритация симпато-адреналової та серотонінової системи, посилення обміну ліпідів, пригнічення калікреїн-кінінової системи, ферментної та електролітної діяльності, що забезпечують гомеостаз організму хворого. У результаті спостерігається зміна рівноваги фізіологічно активних речовин (катехоламінів, серотоніну, ліпідів, ферментів), порушується взаємодія гормональних та медіаторних ланок з відповідними судинними реакціями (у більшості шляхом вазоспазму), зміною мікроциркуляції і метаболізму в тканинах та клітинах (покриви ротової порожнини

та обличчя). Виникаюча у зв'язку з цим ішемія супроводжується гіпоксією, дистрофією, патологією чутливості та больовим і парестетичним феноменом. Надмірне накопичення продуктів метаболізму в цих тканинах подразнює тонкі аферентні волокна А $\beta$  і С, що є «рецепторами» больових сигналів, а їх синхронні та генеровані залпи викликають стійке збудження коркових больових аналізаторів. При цьому можлива реперкусія болу навіть у віддалені органи.

На ґрунті подібних уявлень больового та парестетичного феномену логічно визначити таку його класифікацію:

1. Симпатотонічна форма.
2. Ваготонічна форма.
3. Змішана форма.

Така патогенетична систематика дозволяє обґрунтувати комплексне лікування патогенетичного спрямування.

### ВИСНОВКИ

1. Больовий та парестетичний феномен СОПР має складну природу виникнення та розвитку,

яка потребує глибокого дослідження, враховуючи значну тяжкість клінічних проявів.

2. Необхідно враховувати, що в етіології такого феномену є цілий набір соматичної патології нервової, серцево-судинної, ендокринної, травної системи (ендогенний) та зовнішніх подразнень (екзогенний), що відіграють роль пускового механізму.

3. Необхідною умовою патогенезу больового та парестетичного феномену є виникнення таких ланок цього ланцюга як судинна (в більшості випадків вазоспазм) та гіпоксична в мікроциркуляторному руслі покривних тканин СОПР.

4. За таких умов формуються три форми вегето-судинних розладів, тому феномен необхідно систематизувати як симпатотонічний, ваготонічний та змішаний з відповідною комплексною корекцією.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дычко Е.Н. Глоссалгия (аспекты патогенеза и лечения): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.0 1.22 «Стоматология» / Е.Н. Дычко. – М., 1982. – 39с.

2. Дычко Е.Н. Значение калликреин-кининовой системы в патогенезе глоссалгии / Е.Н. Дычко, И.В. Ковач, И.А. Романюта // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С. 110-113.

3. Дичко Є.Н. Особливості церебральної гемодинаміки при глосалгії та глосодинії / Є.Н. Дичко, Ю.В. Хотімська, І.А. Романюта // Медичні перспективи. – 2012. – № 3. – С. 128-130.

4. Дычко Е.Н. Психоземональное состояние у больных с глоссалгией / Е.Н. Дычко, П.Л. Срибник, А.В. Штомпель // Актуальні питання медицини. – Д., 2012. – С. 37-38.

5. Дычко Е.Н. Роль метаболизма липидов и катехоламинов в патогенезе глоссалгии / Е.Н. Дычко, И.В.

Ковач, П.Л. Срибник // Укр. стоматол. альманах. – 2009. – № 2. – С. 54-55.

6. Дычко Е.Н. Уровень качества жизни у больных глоссалгией / Е.Н. Дычко, И.В. Ковач, А.В. Самойленко // Укр. стоматол. альманах. – 2011. – № 2. – С. 22-24.

7. Сукманский О.И. К вопросу о нервнотрофических процессах в полости рта : авторефер. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.03.03 «Патологическая физиология» / О.И. Сукманский. – Одесса, 1958. – 23с.

8. Selving K.A. Periodontal Wound healing and regeneration / K.A.Selving // Periodontology. – 1999. – P. 21-39.

9. Van Winkelhoff A.I. Systemic antibiotic therapy in periodontitis / A.I. Van Winkelhoff, I. Ramas, J. Slots // Periodontal. – 2000. – Vol. 10. – P.45-78.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОЧИХ ГОРНОРУДНОГО ПРОИЗВОДСТВА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра стоматологии ФПО

(зав. – к. мед. н., доц. О.А. Глазунов)

г. Кривой Рог

### Ключевые слова:

стоматологический статус,

горнорудное производство,

комплексная терапия

**Key words:** dental status, mining production, complex therapy

**Резюме.** Методу цього дослідження була оцінка розробленого лікувально-профілактичного комплексу профілактики стоматологічних захворювань у гірників. В експерименті 70 білих щурів піддавали впливу несприятливих чинників гірничовидобувного виробництва (підвищена запиленість повітря та загальна вібрація) щоденно по 5 годин протягом 5 місяців при одночасному застосуванні розробленого лікувально-профілактичного комплексу, який викликав нормалізацію біохімічних параметрів у ротовій рідині, сироватці крові та кісткових тканинах тварин. Застосування протягом 2-х років запропонованого комплексу у 56 гірників, хворих на пилевий бронхіт і вібраційну хворобу, сприяло – поліпшенню стоматологічного статусу гірників, зменшенню інтервалу коливань рН ( $\Delta$ pH) ротової рідини, нормалізації зарядового стану клітин букального епітелію. Розроблена схема застосування лікувально-профілактичного комплексу включала адаптоген «Біотрит С», мембраностабілізатор «Лецетин Д3», комплекс вітамінів і мікроелементів «Алфавіт», еліксир «Лізодент», ремінералізуючі й протизапальні зубні пасти, що дозволяє підвищити ефективність стоматологічного лікування та знизити рецидиви.

**Summary.** The purpose of this study was to evaluate the developed treatment-prevention complex of dental disease in miners. In experiment 70 white rats were exposed to the impact of unfavorable factors of ore-mining industry (increased dust-content in the air and general vibration) daily during 5 hours over 5 months' period with simultaneous use of the worked up treatment-prophylactic complex which causes normalization of biochemical parameters in oral liquid, serum and bone tissue of animals. Application of the proposed complex in 56 miners with dust-caused bronchitis and vibration disease during 2 years' period favored improvement of dental status, improvement hygiene and periodontal indices, biochemical parameters of saliva, reduce of the interval of pH ( $\Delta$ pH) fluctuations, normalization of number of electrophoretic mobility of buccal cell nuclei. The scheme of application of health care complex includes adaptogen "Biotrit C", membranostabilizator "Lecithin D3", complex of vitamins and minerals "Alphabet", Elixir "Lizodent", remineralizing and antiinflammatory toothpastes; this improves the efficiency of dental treatment and reduces relapses.

Результаты проведенных ранее исследований позволили установить, что такие вредные факторы горнорудного производства, как вибрация, пыль, и в большей степени их сочетанное действие способствует интенсификации перекисного окисления липидов. Специфика добычи железной руды обусловлена рядом вредных факторов, которые влияют на организм горнорабочих и вызывают разные профессиональные заболевания. Структура, распространенность и

тяжесть течения заболеваний находятся в прямой зависимости от стажа работы во вредных условиях [1, 4, 5, 6, 8, 9].

Существующие факторы горнорудного производства оказывают неблагоприятное влияние на состояние показателей неспецифической резистентности организма и в полости рта в частности. У рабочих горнорудной промышленности наблюдается резкое снижение антимикробной защиты полости рта и чрезмерный рост условно-

патогенной и патогенной микрофлоры, которая приводит к появлению у горняков широкого комплекса заболеваний слизистой оболочки ротовой полости и тканей пародонта [3, 7, 10].

На наш взгляд, при нарушенных функциональных реакциях в организме любая специфическая терапия основных стоматологических заболеваний в условиях постоянного присутствия дополнительных факторов риска позволяет получить лишь временный эффект, как правило, сопровождающийся рецидивами болезни. В этих условиях необходимо воздействовать на разные звенья защиты организма, на разных иерархических уровнях. Т.е. в данном случае профилактика и лечение должны быть комплексными и включать адаптогенные, антиоксидантные, поливитаминные и др. препараты.

Целью данного исследования была оценка разработанного лечебно-профилактического комплекса профилактики стоматологических заболеваний у горнорабочих, за счет которого обеспечивается, кроме специального лечения, повышение резистентности организма и переход нарушенных функциональных реакций на оптимальный физиологичный уровень, который позволит значительно повысить эффективность профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Для проверки эффективности разработанного комплекса препаратов у лиц, занятых в горнорудном производстве, был проведен эксперимент на лабораторных животных с моделированием условий труда работников горнорудного производства, повышенной запыленности и воздействия общей вибрации. Эксперимент проведен на 70 самцах крыс линии Вистар стадного разведения в возрасте на начало эксперимента 5 месяцев средней массой  $197 \pm 23$  г. Крысы были разделены на 7 групп по 10 животных в каждой: 1 - интактный контроль; 2 - пылевое воздействие; 3 - вибрация; 4 - сочетание пыли и вибрации; 5 - пыль + профилактический комплекс; 6 - вибрация + профилактический комплекс; 7 - сочетание пыли и вибрации + профилактический комплекс.

Животных ежедневно помещали в камеры разработанной установки на 5 часов для воздействия соответствующих неблагоприятных условий горнорудного производства.

В исследовании эффективности разработанной комплексной терапии профилактики стоматологических заболеваний у рабочих горнорудного производства участвовало 56 диспансерных больных с сочетанием пылевого бронхита (ПБ) и вибрационной болезнью (ВБ) в

возрасте 40-49 лет из специализированного стационара Украинского научно-исследовательского института промышленной медицины МЗ Украины (г. Кривой Рог). Основную группу составили 31 человек, группу сравнения – 25 человек. Группы были сопоставимы по возрастному половому составу и анамнестическим характеристикам, в том числе по продолжительности экспозиции воздействия вредных производственных факторов. Средний стаж работы в горнорудной промышленности составил  $18,3 \pm 0,4$  лет. Основная группа пациентов получала кроме базовой терапии следующий профилактический комплекс: в течение 1 месяца 3 раза в году, по схеме «Биотрит С», «Лецитин D3» (Лекка D3), «Алфавит» (комплекс витаминов и микро элементов), эликсир «Лизодент», а также зубные пасты «Жемчуг», «Лакалут актив», «Лакалут фитоформула», «Vland-a-med expert». Группа сравнения получала только базовую терапию – санацию полости рта и профессиональную гигиену на момент обращения.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенное нами клинико-лабораторное исследование стоматологического статуса горнорабочих г. Кривой Рог [2] свидетельствует о постоянном росте распространенности патологии в тканях пародонта, твердых тканях зубов, ротовой жидкости, сыворотке крови и костном метаболизме по мере увеличения возраста и, следовательно, подземного стажа работы в шахте и усугублении патологических изменений при сочетании профессиональных заболеваний (пылевой бронхит и вибрационная болезнь) (табл. 1).

Экспериментальные исследования биохимических параметров ротовой жидкости и сыворотки крови животных при моделировании условий горнорудного производства показали, что они оказывают негативное действие на основные показатели, характеризующие неспецифическую резистентность организма и в полости рта в частности, приводя к существенным нарушениям биохимические процессы и снижению антимикробной защиты (активность лизоцима –  $0,009 \pm 0,001$  ед./мл), усилению роста и размножению условно-патогенной и патогенной микрофлоры (активность уреазы –  $0,134 \pm 0,006$  мк-кат/л), увеличению уровня кальция и магния (пыль) и снижению уровня неорганических фосфатов ( $4,01 \pm 0,09$  ммоль/г) в ротовой жидкости, росту содержания малонового диальдегида (МДА) ( $2,07 \pm 0,08$  мкмоль/л), снижению активности каталазы ( $0,142 \pm 0,015$  мк-кат/л) и ингибитора трипсина (ИТ) ( $0,519 \pm 0,003$  г/л), росту общей протеолитической активности (ОПА)



(5,10±0,33 нкат/л) в сыворотке крови, увеличению активности эластазы (0,059±0,006 мкат/кг) и снижению активности каталазы (4,91±0,49 мкат/кг) в гомогенатах десны и щелочной фосфатазы (24,15±2,18 мк-кат/кг) в костных тканях.

Применение разработанного лечебно-профилактического комплекса при моделировании неблагоприятных воздействий горнорудного

производства способствовало нормализации параметров, отражающих состояние неспецифической резистентности у животных (антиоксидантно-прооксидантный индекс – 2,10), активности каталазы (0,278±0,015 мкат/л) и содержания МДА (1,32±0,10 мкмоль/л), протеазно-ингибиторной системы в ротовой жидкости, сыворотке крови и костных тканях животных.

Таблица 1

**Состояние тканей пародонта у шахтеров г. Кривой Рог**

Индексы	вид индекса	Возраст				
		Группы	18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет
Индекс кровоточивости	распространенность, %	сравнения	65,7	91,2	90,3	94,9
		горнорабочие	–	100	100	100
	интенсивность, баллы (M±m)	сравнения	0,21±0,01	0,76±0,03	0,87±0,03	1,19±0,06
		горнорабочие	–	1,14±0,05*	1,24±0,05*	1,33±0,07
Зубной камень	распространенность, %	сравнения	6,2	82,3	93,2	87,6
		горнорабочие	–	100	100	96,9
	интенсивность, баллы (M±m)	сравнения	0,02±0,002	1,36±0,05	1,32±0,05	2,08±0,1
		горнорабочие	–	1,93±0,1*	2,5±0,15*	2,21±0,1
ПЗДК	распространенность, %	сравнения	–	79,4	83,8	94,9
		горнорабочие	–	100	100	100
	интенсивность, баллы (M±m)	сравнения	–	0,76±0,035	0,75±0,030	1,48±0,08
		горнорабочие	–	1,85±0,1*	1,8±0,1*	1,66±0,1
Проба Шиллера-Писарева	баллы (M±m)	сравнения	1,16±0,07	1,46±0,08	1,59±0,08	1,8±0,1
		горнорабочие	–	2,16±0,1*	2,11±0,1*	2,01±0,1
СРITN	баллы (M±m)	сравнения	0,28±0,01	1,68±0,8	1,69±0,8	2,32±0,1
		горнорабочие	–	2,85±0,12*	2,75±0,15*	2,58±0,15*

Примечание: \*достоверность отличия соответствующих групп горнорабочих от группы сравнения, p<0,01

применения комплекса препаратов в клинике привело за 2 года наблюдений к уменьшению индекса РМА на 16,9 %, индекса кровоточивости на 24,3 %, индекса Шиллера-Писарева на 35,3 %,

зубного камня на 54,4 %, индекса Silness-Loe и Stallard на 22,5 % и 11,6 % соответственно, что достоверно отличалось от группы сравнения (табл. 2).

Использование на протяжении 2-х лет разработанного лечебно-профилактического комплекса привело к стабильному, по сравнению с исходным состоянием и группой сравнения, уменьшению в ротовой жидкости горнорабочих основной группы активности уреазы ( $0,217 \pm 0,012$  мк-кат/л,  $p < 0,001$ ), увеличению активности лизоцима ( $0,138 \pm 0,008$  ед./мл,  $p < 0,001$ ), активности каталазы ( $0,327 \pm 0,018$  мкат/л,  $p < 0,001$ ), уменьше-

нию содержания МДА ( $0,268 \pm 0,013$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), в сыворотке крови снижению общей протеолитической активности ( $0,87 \pm 0,08$  нкат/л,  $p < 0,001$ ), содержания МДА ( $0,32 \pm 0,04$  мкмоль/л), активности АЛТ ( $0,160 \pm 0,016$  мк-кат/л) и АСТ ( $0,102 \pm 0,009$  мк-кат/л,  $p < 0,001$ ) и увеличению содержания ингибитора трипсина ( $0,918 \pm 0,063$  г/л,  $p < 0,001$ ), активности каталазы ( $0,64 \pm 0,08$  мкат/л,  $p < 0,001$ ).

Таблица 2

**Пародонтальные и гигиенические индексы рабочих горнорудной промышленности г. Кривой Рог в процессе лечения (M±m)**

Индексы Сроки наблюдения	PMA, %	Silness - Loe	Stallard	Зубной камень	Проба Шиллера-Писарева	Индекс кровоточивости
Исходное состояние	51,5	2,45±0,11	2,49±0,10	2,04±0,09	2,03±0,11	1,07±0,07
Через 6 месяцев	41,21	2,1±0,10 $p < 0,03$	2,2±0,11 $p < 0,07$	0,71±0,05 $p < 0,001$	1,39±0,11 $p < 0,001$	0,69±0,07 $p < 0,001$
Через 12 месяцев	42,13	2,0±0,11 $p < 0,006$	2,1±0,10 $p < 0,007$	0,81±0,05 $p < 0,001$	1,36±0,12 $p < 0,001$	0,73±0,06 $p < 0,001$
Через 2 года	43,21	1,9±0,10 $p < 0,002$	2,2±0,10 $p < 0,008$	0,93±0,07 $p < 0,001$	1,41±0,10 $p < 0,001$	0,81±0,06 $p < 0,005$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по сравнению с исходным состоянием,  $p < 0,05$

За 2 года наблюдений в основной группе горнорабочих с помощью комплексной терапии удалось нормализовать число электрофоретически подвижных ядер КБЭ (увеличилось на 28%), амплитуды их смещения (увеличились на 29%), амплитуды смещения плазмолемм более чем в 2 раза и отношение амплитуд смещения плазмолемм и ядер (Апл/Ая), характеризующее состояние клеточного метаболизма и уровень клеточных адаптационно-компенсаторных реакций, увеличилось на 29% ( $p < 0,005$ ) и соответствовало нормальному уровню неспецифической резистентности. Кроме того, комплексная профилактика стоматологических осложнений позволила уже через 1 месяц снизить интервал колебаний рН (ΔрН) ротовой жидкости в основной группе на 29% ( $p < 0,05$ ), которая в дальнейшем продолжала постепенно уменьшаться и через 2 года была в 2 раза меньше, чем в группе сравнения

( $0,22 \pm 0,015$  и  $0,47 \pm 0,05$  соответственно,  $p < 0,005$ ), что свидетельствует о нормализации функциональных адаптационно-компенсаторных реакций в организме, которые поддерживают гомеостаз.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, разработанная схема применения лечебно-профилактического комплекса, включающего адаптоген «Биотрит С», мембраностабилизатор «Лецетин ДЗ», комплекс витаминов и микроэлементов «Алфавит», эликсир «Лизодент», реминерализующие и противовоспалительные зубные пасты, позволяет повысить эффективность стоматологического лечения и снизить рецидивы у рабочих горнорудной промышленности за счет терапевтического воздействия на разные звенья защитных систем организма.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антошина Л. И. Научно-методические основы выбора биомаркеров для ранней диагностики влияния факторов рабочей среды современного горнорудного производства: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.50 / Антошина Лариса Ивановна. – Мытищи, 2009. – 234с.  
2. Глазунов О.А. Вплив виробничих чинників гірничорудного виробництва на розвиток стоматоло-

гічної патології / О.А. Глазунов // Медичні перспективи. – 2008. – Т. XIII, №1. – С.17-23.  
3. Груздева А.А. Влияние факторов производственной среды на заболеваемость слизистой оболочки рта / А.А. Груздева // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. мед. ун-та. – Симферополь, 1998. – Т. 134, ч. II – С. 350–355.

4. Кацнельсон Б.А. Некоторые вопросы гигиенической регламентации фиброгенных пылей в воздухе рабочей зоны / Б.А. Кацнельсон // Медицина труда и пром. экология. – 1994. – №5-6. – С.23-27.

5. Косарев В.В. Пылевое легкое или пылевая болезнь / В.В. Косарев // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1989. – № 8. – С.34-36.

6. Мельникова М.М. Вибрационная болезнь / М.М. Мельникова // Медицина труда и пром. экология. – 1995. – № 5. – С. 36-41.

7. Никитина Т.В. Вибропародонтальный синдром / Т.В. Никитина, Е.Н. Родина. – М.: Медицина, 2003. – 289с.

8. Оценка значимости вредных производственных факторов на профессиональную заболеваемость в угольной отрасли / А.Ю. Ермаков, Н.И. Сурков, А.А. Трубицын, А.И. Фомин // Вестник Кузбас. гос. техн. ун-та. – 2006. – № 2. – С.32-38.

9. Панкова В.Б. Заболевания верхних дыхательных путей у рабочих «пылевых» профессий / В.Б. Панкова // Гигиена труда. – 1992. – №7. – С. 9-12.

10. Стоматологический и пародонтологический статус у шахтёров Донецкой области / И.В. Чайковская, Е.В. Комаревская // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т.6, № 1. – С.16-18.



УДК 616.37-002.4:616.34-085:612.38

*А.Б. Кебкало*

## **ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ ТА КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА СИНДРОМ КИШКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
кафедра хірургії та проктології  
м. Київ*

**Ключові слова:** *стовбурові клітини кордової крові, фракційний перитонеальний діаліз, внутрішньочеревний тиск, синдром кишкової недостатності*  
**Key words:** *stem cells of cord blood, fractional peritoneal dialysis, intraabdominal pressure, syndrome of intestinal insufficiency*

**Резюме.** *Целью работы было доказать эффективность использования методов детоксикации и стимуляции репаративных процессов в комплексном лечении больных с синдромом кишечной недостаточности при некротическом панкреатите. Для проведения детоксикации у пациентов с некротическим панкреатитом нами была выбрана методика фракционного перитонеального диализа, который представляет собой периодическое введение в брюшную полость дозированных объемов диализирующего раствора, который убирается через фиксированный промежуток времени. Для стимуляции детоксикационных свойств печени и репаративных процессов в организме использовали стволовые клетки кордовой крови. Кордовую кровь в дозе 10 мл вводили внутривенно медленно, разводя физиологическим раствором 1:1, начиная с 2-3 суток после начала заболевания в течение 3-5 суток. Внутривентральное давление измеряли в мочевом пузыре с помощью тонометра низкого давления. Для бактериологического исследования материал брали во время пункционного вмешательства под контролем ультразвука. Идентификацию чистой культуры выполняли путем постановки «пестрого ряда», а также использовали бактериологический анализатор ВИТЕК-2. Для изучения эффективности комбинированных методов детоксикации в фазу токсемии, больные с некротическим панкреатитом были распределены на три группы. Контрольную группу составили 30 больных с некротическим панкреатитом, получавших стандартную детоксикационную терапию. Группу сравнения составили 25 больных с некротическим панкреатитом, в которой использовали только фракционный перитонеальный диализ, а основную группу – 15 больных с комбинированным применением фракционного перитонеального диализа и стволовых клеток кордовой крови. На основании про-*

ведених досліджень встановлено, що у больних контрольної групи продовжителюсть пареза кишечника составила  $5,82 \pm 0,2$  суток. При примененнн фракцнонного перитонеального днализа продовжителюсть пареза кишечника составила  $2,82 \pm 0,9$  суток, а в группе, где в комплексное лечение включено клеточную терапию -  $2,39 \pm 0,7$  суток. Комбинированное использование фракцнонного перитонеального днализа и введения стволовых клеток кордовой крови приводит к более быстрому уменьшению внутрнбрюшного давления в  $2,43$  ( $p < 0,01$ ) раза и уменьшению пареза кишечника у больных с некротическим панкреатитом в фазе ферментной токсемии. При комбинированном использовании фракцнонного перитонеального днализа и трансплантации стволовых клеток кордовой крови наиболее выражено уменьшение количества инфекционных осложнений в  $1,7$  раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

**Summary.** The aim was to prove the effectiveness of the use of methods of detoxification and stimulation of reparative processes in the complex treatment of patients with intestinal insufficiency syndrome with necrotizing pancreatitis. For detoxification in patients with necrotizing pancreatitis, we chose the method of fractional peritoneal dialysis, that represents periodic injection of the dosed volumes of dialysate into abdominal cavity, which is removed after a fixed period of time. For stimulation of detoxification properties of liver and reparative processes in the body, stem cells of cord blood were used. Cord blood at a dose of 10 ml was slowly injected intravenously with dilution with physiological solution 1:1 starting from 2-3 days after the beginning of disease within 3-5 days. Intraabdominal pressure was measured in the bladder using tonometer of low pressure. Material for bacteriological examination was taken during puncture intervention under ultrasound control. Identification of pure culture was performed by the staging of "motley series", and also by bacteriological analyzer VITEK-2. To study the effectiveness of the combined methods of detoxification in toxemia phase, patients with necrotizing pancreatitis were divided into three groups. The control group consisted of 30 patients with necrotizing pancreatitis treated with standard detoxification. The group of comparison consisted of 25 patients with necrotizing pancreatitis, only with fractional peritoneal dialysis, only, and a basic group of 15 patients with the combined use of fractional peritoneal dialysis and the stem cells of cord blood. Basing on this study it was found that in patients of control group intestinal paresis was during  $5,82 \pm 0,2$  days. In application of fractional peritoneal dialysis length of intestinal paresis was  $2,82 \pm 0,9$  days, and in the group with complex treatment including cell therapy -  $2,39 \pm 0,7$  days. The combined use of fractional peritoneal dialysis and the stem cell of cord blood results in more rapid decrease of intraabdominal pressure by  $2,43$  ( $p < 0,01$ ) times and reduce of intestinal paresis in patients with necrotizing pancreatitis in phase of enzyme toxemia. In combined use of fractional peritoneal dialysis and transplantation of stem cells of cord blood decrease in the number of infectious complications by  $1,7$  ( $p < 0,05$ ) times compared to the control group is most marked.

Порушення діяльності шлунково-кишкового тракту при некротичних панкреатитах (НП) зустрічається надзвичайно часто – до 80% випадків [2, 5]. Виникнувши як ускладнення панкреатиту, синдром кишкової недостатності (СКН) стає у подальшому одним із ведучих факторів розвитку гнійних ускладнень. Порушення мікроциркуляції, метаболічні й електролітні зміни в кишкочій стінці призводять до пригнічення порожнистого і пристінкового травлення, транслокації ендотоксинів мікроорганізмів і проміжних продуктів порушеного метаболізму, що зумовлює

зростання інтоксикації та призводить до виникнення ендотоксимії [1, 9, 10]. Порушення бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту при СКН створює умови для неконтрольованої патологічної транслокації умовно-патогенних мікроорганізмів і підтримання септичного стану навіть при достатньо ефективній санації інших вогнищ інфекції, що призводить до зниження інтестинальних механізмів протиінфекційного захисту [6, 8]. Тому профілактика і корекція СКН є важливим напрямком лікування НП.

Мета роботи: довести ефективність використання методів детоксикації та стимуляції репаративних процесів у комплексному лікуванні хворих із синдромом кишкової недостатності при некротичному панкреатиті.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Для проведення детоксикації у пацієнтів з некротичним панкреатитом нами було обрано методику фракційного перитонеального діалізу (ФПД), що є періодичним введенням у черевну порожнину дозованих об'ємів діалізуючого розчину, який видаляється через фіксований проміжок часу [3]. Для стимуляції детоксикаційних властивостей печінки та репаративних процесів в організмі використовували стовбурові клітини кордової крові (СККК) [4]. Кордову кров у дозі 10 мл вводили внутрішньовенно повільно, розводячи фізіологічним розчином 1:1, починаючи з 2-3 доби після початку захворювання впродовж 3-5 діб. Для вивчення ефективності комбінованих методів детоксикації у фазу токсемії хворі з НП розподілені на три групи. Контрольна репрезентативна група хворих, які з методів детоксикації отримували форсований діурез. Група порівняння – хворі, у яких з метою детоксикації використовували ФПД. Основна група – хворі, у яких з метою детоксикації використовували ФПД та трансплантацію СККК.

Контрольну групу становили 30 хворих з некротичним панкреатитом, середній вік  $45 \pm 2$  роки, 17 чоловіків (56,6%) і 13 жінок (43,4%). Група порівняння - 25 хворих, середній вік  $46 \pm 3$  роки, 15 чоловіків (60,0%) і 10 жінок (40,0%). Основна група - 15 хворих, середній вік  $48 \pm 5$  років, 9 чоловіків (60,0%) і 6 жінок (40,0%). Клінічну картину панкреатогенного шоку на момент госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії констатовано у 21 пацієнта (30,0%): у групі порівняння - у 8 пацієнтів (32,0%), в основній групі - у 5 пацієнтів (33,3%), у контрольній групі - у 8 пацієнтів (26,6%).

Внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) вимірювали в сечовому міхурі за допомогою тонометра низького тиску ТН-01 Тритон (Росія) [7]. В основі вимірювання ВЧТ лежить концепція порівняння тиску у всіх відділках черевної порожнини. Величина тиску, що вимірюється у вільній черевній порожнині, просвіті сечового міхура, порожнині шлунка або кишечнику приблизно однакова у межах похибки методу вимірювання.

Однією з основних клінічних ознак СКН, що розвивається, є прогресуюче здуття живота. Перистальтика у хворих з СКН І ст. значно послаблена, у хворих з СКН ІІ ст. – поодинокими

хвилями або відсутня, при СКН ІІІ ст. – відсутня, при аускультатії прослуховувалися шуми дихання та серцебиття, відзначалося "переливання" кишкового вмісту. Затримка дефекації і газів спостерігалася у всіх хворих. При прогресуванні СКН ІІІ ст. спостерігалася ерозивно-виразкове ураження шлунково-кишкового тракту, що клінічно проявлялося явищами кровотечі. При СКН І ст. об'єм шлункового вмісту по зонду становив до 1000 мл., при СКН ІІ ст. – 1000-2000 мл, при СКН ІІІ ст. – понад 2000 мл на добу. При СКН І ст. спостерігався задовільний клінічний ефект на стандартну стимулюючу терапію (відходили гази, було випорожнення) на фоні адекватної терапії ГНП, при СКН ІІ ст. ефект був незначний (мале відходження газів після клізми, дефекації досягти не вдавалося), при СКН ІІІ ст. – дефекація відсутня, або мізерне відходження газів після клізми чи інших методів стимулюючої терапії.

Для бактеріологічного дослідження матеріал брали під час пункційного втручання під контролем ультразвуку. Маніпуляцію виконували на 10-17 добу від початку захворювання. Використовували поживні середовища: 5% кров'яний агар, цукровий бульйон, «середовище для контролю стерильності». Для виділення чистої культури використовували: жовточно-сольовий агар, середовище Ендо, Ентерококк-агар, Сабуро-агар. Ідентифікацію чистої культури виконували шляхом постановки «строкатого ряду» та завдяки бактеріологічному аналізатору VITEK-2.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При вимірюванні внутрішньочеревного тиску встановлено такі показники: при СКН І ст. – до 20 мм.рт.ст., при СКН ІІ ст. – від 20 до 30 мм.рт.ст., при СКН ІІІ ст. – понад 30 мм.рт.ст. При динамічному вимірюванні ВЧТ підвищення тиску понад 35 мм.рт.ст. протягом 3 діб призводить до розвитку респіраторного дистрес-синдрому.

При госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії у контрольній групі з 30 хворих з некротичним панкреатитом СКН ІІ ст. діагностовано у 10 пацієнтів (33,3%), СКН ІІІ ст. – у 20 (64,7%). У групі хворих, у яких для детоксикації використовували ФПД, із 25 пацієнтів з некротичним панкреатитом СКН ІІ ст. діагностовано у 8 пацієнтів (32,0%), СКН ІІІ ст. – у 17 (68,0%). В основній групі – з 15 хворих з некротичним панкреатитом, у яких для детоксикації використовували ФПД та трансплантацію СККК, виявлено СКН ІІ ст. у 4 пацієнтів (26,7%), СКН ІІІ ст. – у 11 (73,4%).

При госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії у хворих групи порівняння ВЧТ був на 14,4% ( $p < 0,05$ ) більший, ніж у контрольній групі (табл. 1).

На початку дослідження у хворих основної групи ВЧТ був на 18,6% ( $p < 0,05$ ) більший, ніж у контрольній групі. Внутрішньочеревний тиск у хворих у групі порівняння та основній групі достовірно не відрізнявся.

Починаючи з другої доби відзначено зниження тиску в черевній порожнині. Але в контрольній групі хворих спостерігалось повільне зниження тиску і в кінці спостереження дорівнювало нормальним величинам.

У групі хворих з використанням ФПД було значне зменшення тиску в черевній порожнині: ВЧТ зменшився на 32,3% ( $p < 0,01$ ) на 2-3 добу та на 64,0% ( $p < 0,001$ ) на 4-7 добу дослідження проти початкового рівня. В основній групі тиск у черевній порожнині зменшився на 38,9% ( $p < 0,01$ ) на 2-3 добу та на 67,8% ( $p < 0,001$ ) на 4-7 добу дослідження проти початкового рівня. На 4-7 добу після початку лікування у хворих обох груп ВЧТ дорівнював нормальним показникам, а достовірної різниці між ними не виявлено.

Таблиця 1

**Рівень внутрішньочеревного тиску (мм рт.ст.) у хворих з некротичним панкреатитом під час лікування**

Групи хворих	Доби після початку лікування			
	вихідний рівень	2-3	4-7	8-10
Контрольна група n=30	33,3±2,1	29,5±1,1	24,6±1,3	13,1±1,8
Група порівняння n=25	38,1±2,5 $p_k < 0,05$	25,8±1,4 $p_k < 0,01$	13,7±1,4 $p_k < 0,001$	12,5±1,2 $p_k > 0,1$
Основна група n=15	39,5±2,9 $p_k < 0,05$ $p_1 > 0,1$	24,1±2,1 $p_k < 0,01$ $p_1 > 0,09$	12,7±1,0 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,09$	11,5±1,0 $p_k > 0,07$ $p_1 > 0,1$

Примітки:  $p_k$  – ступінь достовірності різниць показників щодо контрольної групи;  $p$  – ступінь достовірності різниць показників щодо вихідного рівня;  $p_1$  – ступінь достовірності різниць показників щодо групи порівняння.

На підставі проведених досліджень встановлено, що у хворих з контрольної групи тривалість парезу кишечника становила 5,82±0,2 доби. При застосуванні фракційного перитонеального діалізу тривалість парезу кишечника становила 2,82±0,9 доби, у групі, де в комплексне лікування включено клітинну терапію – 2,39±0,7 доби. Парез кишечника впливав на кількість гнійних ускладнень. Комбіноване використання ФПД та введення стовбурових клітин приводить до більш швидкого зменшення внутрішньочеревного тиску в 2,43 ( $p < 0,01$ ) разу та швидше зменшується парез кишечника у хворих з некротичним панкреатитом у фазі ферментної токсемії.

Для оцінки впливу методів детоксикації на мікроекологію середовища навколо підшлункової залози нами було проведено вивчення мікробного спектру отриманого вмісту при пункційному дослідженні (табл. 2).

Отже, в основній групі хворих у 43,5% випадків був відсутній ріст мікроорганізмів, що в

1,47 разу ( $p < 0,01$ ) більше ніж у групі порівняння та в 2,61 разу ( $p < 0,01$ ) більше ніж в контрольній групі. У групі порівняння відсутність зростання мікрофлори спостерігалася у 1,68 разу ( $p < 0,01$ ) більше ніж у контрольній групі. В основній групі та групі порівняння частіше висівалася *E. coli*, в контрольній групі - *Klebsiella spp.* Більшість мікроорганізмів була представлена у вигляді мікробних асоціацій.

Кількість інфекційних ускладнень у контрольній групі становила 17 випадків, що дорівнювала 56,7%, у групі порівняння – 10 випадків (40%), а в основній групі – 5 (33,3%). Таким чином, кількість гнійних ускладнень в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) менше в основній групі, ніж у контрольній групі та в 1,2 разу ( $p > 0,09$ ) менше, ніж у групі порівняння. Однак різниця між середніми показниками ускладнень в основній групі та групі порівняння не достовірна. Можна сказати, що антибактеріальний та антифунгальний ефект найбільш виражений у групі хворих з використанням ФПД та трансплантацією СККК.

## Зміни мікроекології в парапанкреатичній клітковині (n=70)

Мікроорганізми	Частота виявлення (%)		
	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=25)	Основна група (n=15)
Немає росту	17,6	29,6	43,5
<i>E. coli</i>	17,4	17,3	14,8
<i>Klebsiella spp.</i>	19,5	14,8	13,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11,8	10,1	11,8
<i>Proteus spp.</i>	13,5	11,1	6,6
<i>Candida albicans</i>	3,7	4,2	1,9
<i>Acinetobacter spp.</i>	10,6	8,8	7,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,9	4,1	

## ВИСНОВКИ

1. Комбіноване використання фракційного перитонеального діалізу та введення стовбурових клітин кордової крові приводить до більш швидкого зменшення внутрішньочеревного тиску в 2,43 ( $p < 0,01$ ) разу та зменшення парезу кишечника у хворих з некротичним панкреатитом у фазі ферментної токсемії.

2. При комбінованому використанні фракційного перитонеального діалізу та трансплантації стовбурових клітин кордової крові найбільш виражене зменшення кількості інфекційних ускладнень в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Велигоцький М.М. Мінінвазивне дренивання заочеревинного простору в лікуванні деструктивного панкреатиту / М.М. Велигоцький, С.М. Кобилецький // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 2. – С. 9-11.
2. Гнойно-некротический панкреатит и парапанкреатит Г.И.Синенченко, А.Д. Толстой, В.П. Панов [и др.]. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 64 с.
3. Гуревич К.Я. Перитонеальный диализ. Пособие для врачей / К.Я. Гуревич, Ю.В. Константинов, Н.А. Беляков. – СПб.: Фолиант, 1999. – 96 с.
4. Климова Е.М. Использование гемопоэтических прогениторных клеток для иммунокоррекции у больных с острым панкреонекрозом / Е.М. Климова, И.А. Вотякова, Л.А. Шакина // Журн. АМН України – 2010. – Т.16, додаток. – С.81-82.
5. Кондратенко П.К. Острый панкреатит / П.К. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова. – Донецк: Новий світ, 2008. – 352 с.
6. Перепелов А.А. Панкреатогенный асцит як джерело інтоксикації у хворих на гострий панкреатит / А.А. Перепелов, С.М. Чуклін, Р.О. Чукла // Клініч. хірургія. – 2006. – № 9, додаток. – С. 66–67.
7. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита / В.Ф. Зубрицкий, И.С. Осипов, Т.А. Михопулос [и др.] // Хирургия. – 2007. - №1. – С.29–32.
8. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого панкреатита в реактивной фазе / А.И. Шугаев, И.Н. Гера, С.С. Мосоян [и др.] // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168, № 1. – С. 54–56.
9. Berling R. Peritoneal lavage with aprotinin in patients with severe acute pancreatitis. Effect on plasma and peritoneal levels of trypsin and leukocyte proteases and their major inhibitors / R. Berling, A. Borgstrom, K. Ohlsson // Int. J. Pancreatol. – 1998. – Vol. 24. – P. 9-17.
10. Bhansali S. Infected necrosis complicating acute pancreatitis: everience with 131 cases / S. Bhansali, S. Shah, S. Desai // Ind. J. Gastroenterology. – 2003. – Vol. 22. – P. 7–10.

УДК 616-021.5:577.171.6]-053.2(477.64)

**Т.Є. Шумна**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ДІТЕЙ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

*Запорізький державний медичний університет  
кафедра факультетської педіатрії  
(зав. – д. мед. н. проф. С.М. Недельська)*

**Ключові слова:** діти, гормони, алергічні захворювання, місто, область

**Key words:** children, hormones, allergic diseases, city, area

**Резюме.** С целью определения особенностей гормонального профиля у детей с аллергическими заболеваниями были исследованы уровни адренотропного (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола у 110 детей, в возрасте от 6 до 17 лет. Из них - 79 детей с аллергическими заболеваниями (40 детей из г. Запорожье и 39 детей – из условно экологически чистых Приморского и Бердянского районов Запорожской области) и 31 здоровый ребенок (16 детей - из г. Запорожье и 15 - из условно экологически чистых районов Запорожской области). Уровни гормонов (АКТГ (пг/мл), ТТГ (мкМЕ/мл), кортизола (нг/мл), определяли при помощи иммуноферментных тест-систем по стандартной методике в ЦНИЛе Запорожского государственного медицинского университета. По результатам исследования установлено, что в условиях крупного промышленного города Запорожье у детей формирование аллергической патологии происходило при активации гипоталамо-надпочечниковой системы с повышением секреции АКТГ, ТТГ и кортизола, с высоким риском истощения иммунных реакций и персистенцией антигенов, что подтверждалось повышением значений их медиан относительно здоровых детей. У детей с аллергическими заболеваниями, жителей условно экологически благоприятных Приморского и Бердянского районов Запорожской области, наоборот, регистрировались более низкие показатели медиан АКТГ, ТТГ и кортизола, что свидетельствовало об угнетении функции гипоталамо-гипофизарной системы с нарушением защитно-приспособительной реакции и адаптационных механизмов в ответ на формирование аллергического воспаления. При этом, регуляция гормональной активности по принципу отрицательной обратной связи у детей с аллергическими заболеваниями не выполнялась, независимо от их места жительства. Кроме того, показатели медиан АКТГ, ТТГ, кортизола у детей с разными клиническими формами аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит) в сравнении со здоровыми свидетельствовали о том, что у детей с бронхиальной астмой регистрировался самый высокий уровень показателя медиан АКТГ (37,39 (29,1-56,11) пг/мл) и кортизола (249,23 (169,57-293,83) нг/мл), у детей с аллергическим ринитом – показатели медиан кортизола были самые низкие (84,69 (84,06-92,81) нг/мл), а показатели медиан ТТГ были достоверно выше только при сравнении групп детей с бронхиальной астмой (2,73 (1,13-3,18) мкМЕ/мл) со здоровыми (1,96 (1,59-1,99) мкМЕ/мл). В результате проведенного исследования было доказано, что показатели гормонального профиля у детей с аллергическими заболеваниями зависят не только от их места проживания, но и от клинических форм аллергической патологии, что необходимо учитывать при индивидуальном подборе доз и длительности лечения даже ингаляционными и топическими глюкокортикостероидными препаратами.

**Summary.** With the purpose to determine features of hormonal type in children with allergic diseases, the levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid-stimulating hormone (TSH) and cortisol were investigated in 110 children in the age from 6 to 17 years. Of them 79 children with allergic diseases (40 children from Zaporozhye and 39 children – from ecofriendly clean Primorsk and Berdyansk districts of the Zaporozhye area) and 31 healthy children (16 children - from Zaporozhye and 15 - with conventionally



*ecofriendly clean districts of the Zaporozhye area). Levels of hormones (ACTH (pg/ml), TSH (mIU/ml), cortisol (ng/ml) were determined through diagnostic test systems by a standard method in laboratories of the Zaporozhye state medical university. By research results it is set, that in the conditions of large industrial city Zaporozhye, forming of allergic pathology in children took place during activating of the hypophysis-adrenal system with the increase of TSH, cortisol, ACTH secretion with a high risk of exhaustion of immunoreactions and persistence of antigens; this was confirmed by increase of values of their medians in relation to healthy children. In children with allergic diseases, habitants of ecologically favourable Primorsk and Berdyansk districts of the Zaporozhye area, vice versa, lower indexes of medians of ACTH, TSH and cortisol were registered; this testifies to suppression of hypothalamus function and hypophysis system with violation of protective reaction and adaptation mechanisms in response to forming of allergic inflammation. Thus, adjusting of hormonal activity by principle of negative reverse link in children with allergic diseases was not executed, regardless of place of residence. In addition, indexes of median of ACTH, TSH, cortisol in children with different clinical forms of allergic diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis) in comparison to healthy ones, testified that for children with bronchial asthma the highest level of index of medians of ACTH (37,39 (29,1-56,11) pg/ml) and cortisol (249,23 (169,57-293,83) ng/ml) was registered, for children with a rhin-allergosis – indexes of medians of cortisol were the lowest (84,69 (84,06-92,81) ng/ml), and indexes of medians of TSH were reliably higher only in comparing groups of children with bronchial asthma (2,73 (1,13-3,18) mIU/ml) with healthy (1,96 (1,59-1,99) mIU/ml). As a result of the conducted research, it was well-proven that indexes of hormonal type in children with allergic diseases depend not only on their place of residence but also on the clinical forms of allergic pathology; this must be taken into account in individual selection of doses and duration of treatment even by inhalation and by topical glucocorticosteroid agents.*

На сучасному етапі в розвитку алергічних захворювань суттєва роль відводиться функціональному стану ендокринної системи, а саме: порушенням гормонального профілю в системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та тиреоїдній системі, що і є тією важливою патогенетичною ланкою в процесі становлення алергічної реакції [1, 4]. Адже ендокринна регуляція в патогенезі алергічних захворювань зумовлена так званою «стрес-реакцією» та захистом організму від антигену. Важливу роль у регуляції гормональної секреції відіграє механізм зворотнього зв'язку, який полягає в тому, що при надлишковому вмісті цього гормону у крові гальмується секреція його фізіологічних стимуляторів, а при його дефіциті вона підсилюється. Під дією стресу в гіпофізі утворюється адренкортикотропний гормон (АКТГ), який впливає на наднирники та спонукає їх до секреції глюкокортикоїдів. У свою чергу, глюкокортикоїди стимулюють макрофаги до продукції медіаторів, зокрема ІЛ-1, які під впливом простагландину 2 підсилюють стимуляцію синтезу АКТГ. Так виникає замкнене коло, коли АКТГ, шляхом впливу на наднирники, сприяє ще більшій продукції глю-

кокортикоїдів, а підвищена продукція глюкокортикоїдів, з одного боку, гальмує синтез ІЛ-1, а з іншого, примушує макрофаги продукувати ІЛ-1 та інші медіатори, що заважає нормальному розпізнаванню «свого» та «чужого» і є причиною порушень в імунній системі та розвитку алергічних реакцій [2, 3, 8]. Активація гіпофізарно-наднирникової системи у ряді випадків гальмує розвиток запалення при алергічних реакціях, а надмірно виражена алергічна реакція, так само як і стрес, викликає активацію гіпофізарно-наднирникової системи. Ця активація неспецифічна, вторинна і є реакцією на ушкодження. Одночасно алергічна альтерація, що відбувається в самих наднирниках, блокує в тому чи іншому ступені синтез кортизолу. Неодноразові загострення алергічних процесів призводять до виснаження цієї системи, тому у хворих з тривалим та тяжким перебігом алергічних захворювань завжди відзначається певний ступінь недостатності кіркового прошарку наднирників [5, 10, 11].

Участь гормонів у формуванні імунних механізмів розвитку алергічної патології визначає інтерес до вивчення ендокринної системи, де

ключова роль відводиться сумарному гормональному балансу системи «гіпофіз – периферичні ендокринні залози». Тому при клінічному вивченні ендокринних порушень в імунопатогенезі проявів алергії, особливо таких як бронхоспазм, набряк Квінке, гостра кропив'янка, найбільш часто досліджувалась активація саме вертикальної осі «гіпофіз-кора наднирників» [7, 9]. Але отримані результати досліджень гормонального статусу при алергічних захворюваннях до цього часу не мали спрямованого характеру та були фрагментарними, до того ж ще ніколи не вивчався гормональний профіль у хворих з алергічною патологією, які мешкали в умовах з різним екологічним навантаженням. Разом з тим, вивчення функціонального стану ендокринної системи у хворих з різними формами алергічних захворювань може надати ряд інформативних лабораторних та клінічних показників як для підбору адекватної базисної терапії, так і для визначення перебігу та подальшого розвитку захворювання.

Тому мета нашого дослідження полягала у вивченні гормонального профілю у дітей з алергічними захворюваннями, залежно від місця їх постійного проживання.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гормональний профіль (рівень адренокортикотропного гормону (АКТГ), тиреотропного гормону (ТТГ) та кортизолу був досліджений у 110 дітей, віком від 6 до 17 років. Серед них 79 дітей з алергічними захворюваннями (40 дітей з м. Запоріжжя та 39 дітей – з умовно екологічно чистих Приморського та Бердянського районів Запорізької області) та 31 практично здорова дитина (16 дітей - з м. Запоріжжя та 15 - з умовно екологічно чистих районів Запорізької області).

В ЦНДЛ Запорізького державного медичного університету (завідувач лабораторії – д.мед.н., професор А.В. Абрамов) визначали рівні гормонів (АКТГ (пг/мл), ТТГ (мкМЕ/мл), кортизолу (нг/мл) за допомогою імунферментних тест-систем за загальноприйнятою методикою з використанням наборів для ІФА на аналізаторі-фотометрі «SIRIO S» (серійний № 435398): Cortisol ELISA KIT (Кат.№: 103-1887, виробник: DRG (USA), ПМП «Diameb»; TSH (Кат. №: 3122Z, виробник: DAI (USA), ПМП «Diameb»; АКТН (Кат.№: EIA-3647, виробник: DRG (USA), ПМП «Diameb».

Статистична обробка даних проводилась з використанням загальноприйнятих методів варі-

аційної статистики з розрахунком медіан та інтерквартильних інтервалів  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ , а дві незалежні групи порівнювали за критеріями Манна-Уїтні та  $\chi^2$  [6]. Статистичний аналіз здійснювали на ПЕОМ з використанням ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 6.1.RU, серійний номер AXXR712D833214SAN5 для ПК, а також за допомогою інтегрованого інструментального середовища Excel for Windows' 2007.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами значення рівнів гормонів при алергічних захворюваннях у дітей були різноманітними. Так, рівень АКТГ (рис. 1) у хворих дітей з м. Запоріжжя сягав середніх значень медіани 40,63 пг/мл і був найвищим порівняно як з групою обласних хворих (10,09 пг/мл,  $p < 0,001$ ), так і з відповідною контрольною групою міських дітей (22,44 пг/мл,  $p < 0,001$ ). І навпаки, показники дітей з алергічними захворюваннями із Запорізької області були найнижчими, навіть при порівнянні з групою здорових дітей з області (20,09 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Але частота отриманих результатів рівнів АКТГ вищих за референтні нормативні значення відносно віку відзначалися тільки у 7,5% міських дітей з алергічними захворюваннями ( $p > 0,05$ ), порівняно з іншими групами. Нижче нормальних показників рівень АКТГ реєструвався у 5% випадків серед хворих з міста і у 33,33% – з області, достовірно частіше порівняно з міськими дітьми з алергічними захворюваннями ( $\chi^2 = 15,96$ ,  $p < 0,001$ ). Зниження рівня АКТГ у плазмі крові у дітей з алергічними захворювання свідчило про тенденцію до пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. У здорових дітей всі результати були у межах референтних значень.

Концентрація ТТГ у обстежених дітей представлена на рис. 2. За результатами нашого дослідження, середні значення медіан рівня ТТГ були вищими у дітей з алергічними захворюваннями, які мешкали у м. Запоріжжя і нижчими – у хворих із Запорізької області (3,33 мкМО/мл проти 0,96 мкМО/мл,  $p < 0,001$ ), у порівнянні як між собою, так і з відповідними групами контролю. Але підвищення середніх значень медіани ТТГ у міських хворих все ж таки можна розглядати як збереження адаптивної захисно-приспосувальної реакції гіпофізу, у той час як у хворих, що мешкали в Запорізькій області, відзначалась, навпаки, мінімальна відповідь з боку гіпофіза. Останнє можна розцінити як пору-

шення захисно-приспосувальної реакції у відповідь на алергічне запалення, як патологічну реакцію, шкідливу для організму. Крім того, необхідно відзначити, що серед обласних дітей з

алергічними захворюваннями найнижчі значення ТТГ реєструвалися у хворих з тяжким перебігом, а тривалість основних ознак хвороб була максимальною.

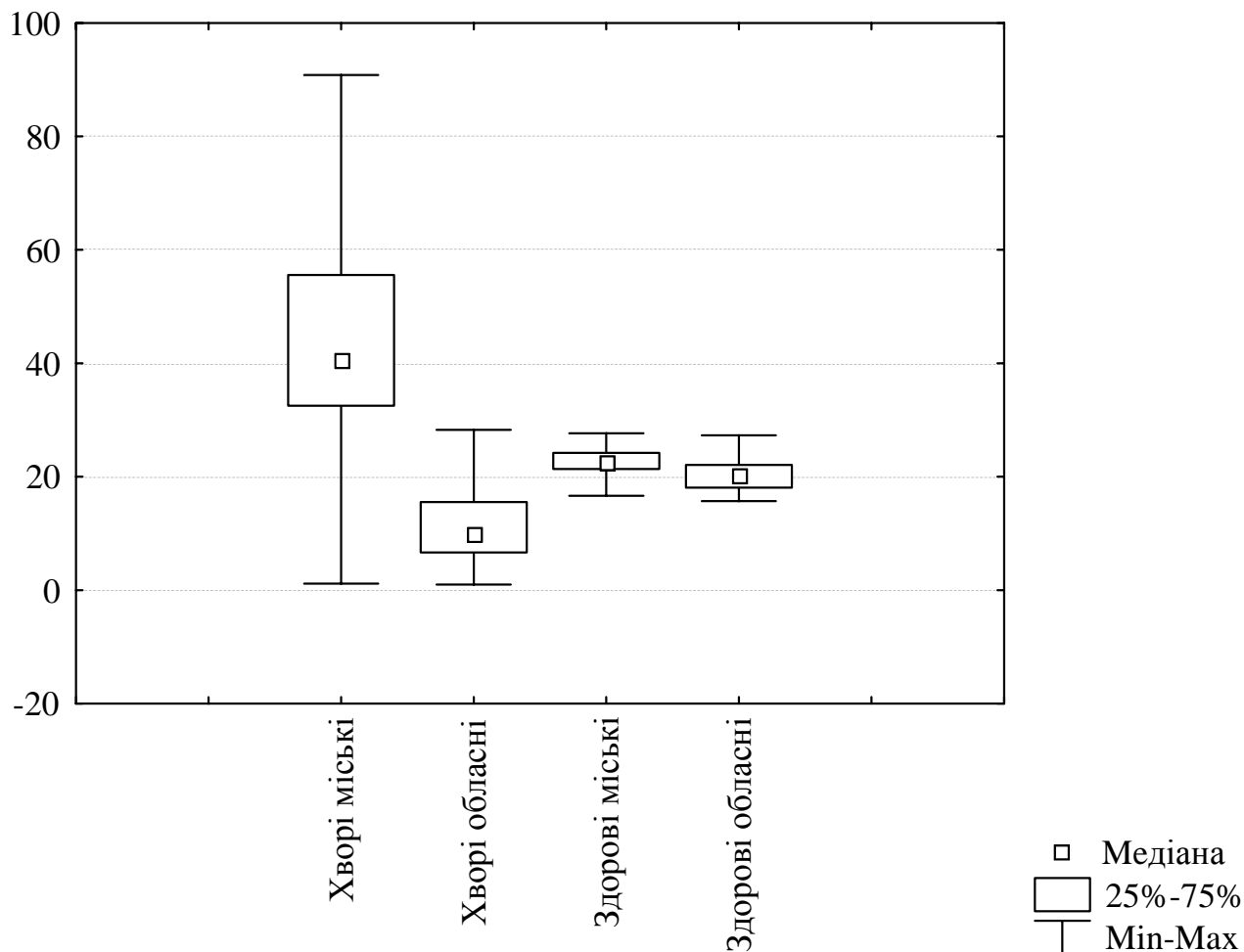


Рис. 1. Характеристика рівня адренокортикотропного гормону (пг/мл)

Отже, аналізуючи рівні ТТГ, можна припустити, що адекватний характер гормонального профілю у відповідь на стресову ситуацію при захворюванні все ж таки мали діти з м. Заперіжжя, що, ймовірно, зумовлювало подальший сприятливий розвиток захворювання, у той же час як резистентність стрес-реакції гіпофізу свідчила про формування більш тяжких та стійких проявів хвороби.

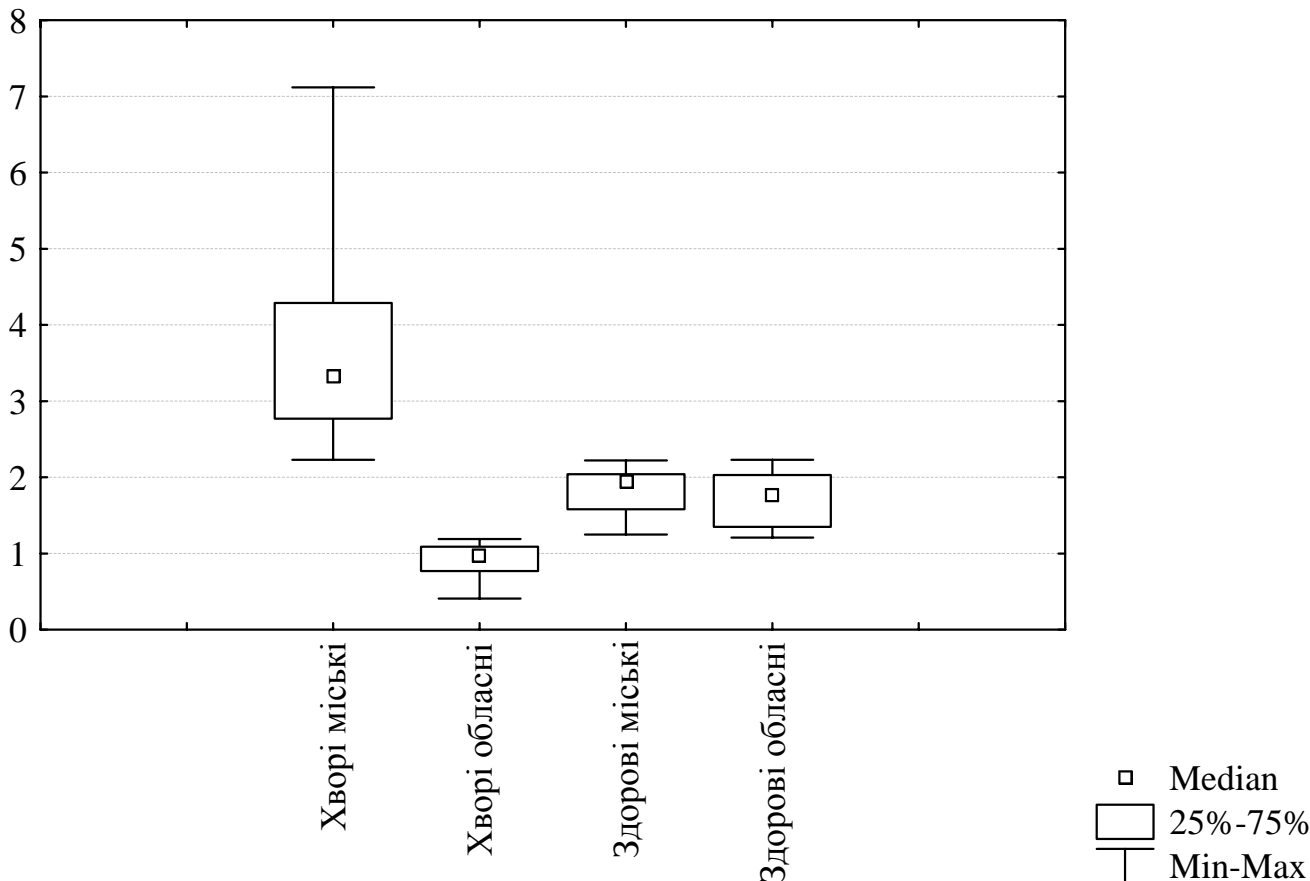
Вище за межі нормальних значень рівень ТТГ реєструвався тільки у 2 міських дітей (6,45%) з алергічними захворюваннями, але ці дані не

мали достовірної значущості при порівнянні з іншими групами досліджуваних дітей ( $p > 0,05$ ). Як відомо, високі значення ТТГ можуть бути ознакою патології щитоподібної залози, однак при консультативному огляді та поглибленому дослідженні у ендокринолога патологія ендокринної системи в наших дослідженнях не зустрічалася, що свідчило про функціональні зсуви в системі адаптації.

Середні значення медіан кортизолу (рис. 3) становив у міських дітей з алергічними захворюваннями 208,65 нг/мл проти 85,94 нг/мл у

обласних ( $p < 0,001$ ) та 120,29 нг/мл – у здорових з м. Запоріжжя ( $p < 0,001$ ). Але у дітей з алергічною патологією, які мешкали в умовах екологічно

сприятливих районів, рівень кортизолу був нижчим (111,59 нг/мл), ніж у відповідній групі здорових ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2. Характеристика рівня тиреотропного гормону (мкМО/мл)**

У 43,3% дітей з алергічними захворюваннями з м. Запоріжжя рівень кортизолу перевищував межі нормальних референтних значень проти 6,67% – з області ( $\chi^2 = 10,76$ ,  $p < 0,01$ ), що свідчило про тенденцію до активації глюкокортикоїдної функції наднирників у хворих з міста. Нижче нормальних значень рівень кортизолу реєструвався тільки у 1 хворої дитини (3,33%) із Запорізької області, що не мало достовірної різниці з іншими групами обстежених ( $\chi^2 = 1,02$ ,  $p > 0,5$ ).

Отже, підвищений рівень кортизолу у міських хворих свідчить про тенденцію до активації глюкокортикоїдної функції наднирників та був пов'язаний з активацією гіпофізарно-наднирни-

кової системи, зумовленою, певно, стресовою ситуацією.

Крім того, ми проаналізували показники медіан АКТГ, ТТГ, кортизолу у дітей з різними клінічними формами алергічних захворювань (бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР), atopічний дерматит (АД) порівняно зі здоровими (табл.).

Так, найвищий рівень АКТГ був у дітей з бронхіальною астмою та алергічним ринітом, найнижчі показники кортизолу реєструвалися у хворих з алергічним ринітом, а показники рівня ТТГ мали достовірні відмінності тільки при порівнянні між групами дітей з бронхіальною астмою та здоровими.

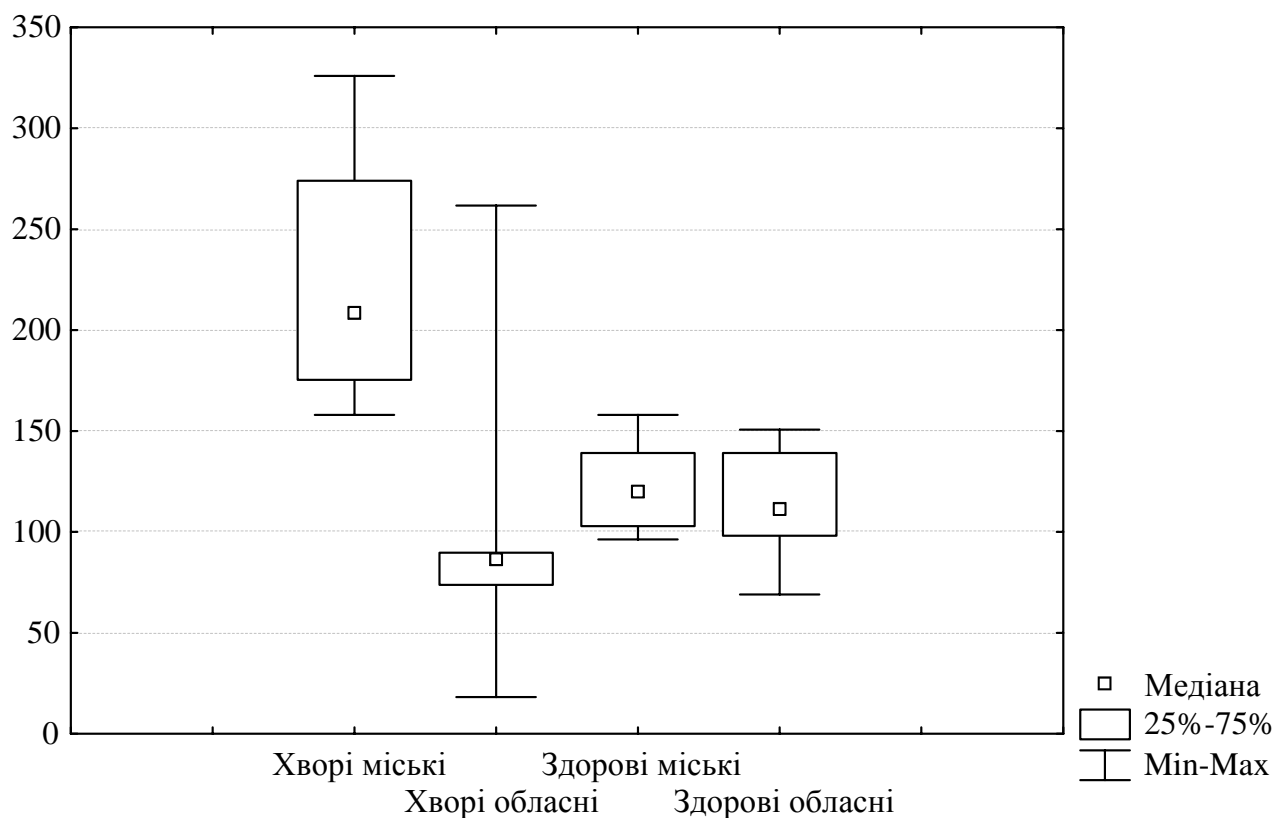


Рис. 3. Характеристика рівня кортизолу (нг/мл)

### Характеристика показників рівнів гормонів у дітей, Ме (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Діагноз	n	АКТГ (нг/мл)	ТТГ (мкМЕ/мл)	Кортизол (нг/мл)
БА	27	37,39 (29,1-56,11)	2,73 (1,13-3,18)	249,23 (169,57-293,83)
АР	26	33,42 (22,82-36,31)	1,16 (1,05-2,73)	84,69 (84,06-92,81)
АД	26	8,88 (5,64-15,0)	2,68 (1,04-3,93)	163,77 (89,69-175,36)
Здорові	31	21,9 (21,18-23,8)	1,96 (1,59-1,99)	120,29 (105,80-137,68)
р БА-АР		р>0,05	р>0,05	р<0,05
р БА-АД		р<0,05	р>0,05	р<0,05
р БА-Здорові		р<0,05	р<0,05	р<0,05
р АР-АД		р<0,05	р>0,05	р<0,05
р АР-Здорові		р<0,05	р>0,05	р<0,05
р АД-Здорові		р<0,05	р>0,05	р>0,05

Примітка. р – достовірність різниці між відповідними групами дітей

### ВИСНОВКИ

1. Діти з алергічними захворюваннями, мешканці великого промислового м.Запоріжжя, мали стійку тенденцію до підвищеної секреції АКТГ,

ТТГ та кортизолу, внаслідок компенсаторної активації гіпофізарно-наднирничкової системи, але мали високий ризик швидкого виснаження

імунних реакцій та порушення кооперації імунно-компетентних клітин з персистенцією антигенів, що і призводило до формування алергічної патології.

2. У дітей з алергічними захворювання, які мешкали в Приморському та Бердянському районах Запорізької області, простежувалася тенденція до зниження рівня АКТГ, ТТГ та кортизолу, що свідчило про пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та порушення захисно-приспосувальної реакції у відповідь на алергічне запалення.

3. Регуляція гормональної активності за принципом від'ємного оборотного зв'язку у дітей з алергічними захворюваннями, незалежно від місця проживання, майже не виконувалася.

4. Показники гормонального профілю у дітей з різними клінічними формами алергічних захворювань необхідно враховувати при обґрунтуванні доз та тривалості лікування глюкокортикостероїдними препаратами, навіть інгаляційними та топічними.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аллергология и иммунология / под. ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 248с.

2. Воеводин Д.А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе / Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова // Педиатрия. — 2006. — №1. С.95-102.

3. Дедов И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 432с.

4. Мурадосилова Л.И. О роли нейроэндокринных нарушений и особенностей поведения при бронхиальной астме у детей / Л.И. Мурадосилова, Н.Н. Каладзе // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2008. — №2. — С. 96-102.

5. Особенности гуморального иммунитета у детей раннего возраста с пищевой аллергией / С.Н. Денисова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — № 4. — С.79-87.

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных

программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312с.

7. Софронова Е.В. Показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, тиреоїдної та гонадної систем у хворих профалергодерматозами / Е.В. Софронова // Медицина труда и пром. экология. — 2007. - № 9. — С. 11-16.

8. Brines R. Neuroendocrineimmunology today / R. Brines // J. Immunol Today. — 2009. — Vol. 15, N 11. — P. 503.

9. Chemical pollution, atopic dermatitis, respiratory allergy and asthma: a perspective / G.S. Events [et.al.] // J. Appl. Toxicol. — 2007 — Vol.28, Issue.1 — P.1-5.

10. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis / H.B. Kaiser [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — N 4. — P.51-52.

11. Neuroendocrine regulation of mucosal immunity / J. Bienenstock, K. Croitoru, P. Ernst, R. Stead, A. Stanisiz // Immunol Invest. — 2010. — Vol. 18, N 1-4. — P. 69-76.



УДК 616.126.42.-036.86-053.81

*М.А. Кузнецова*

### ЛІКАРСЬКА ЕКСПЕРТИЗА ЮНАКІВ ПРИЗОВНОГО ВІКУ З ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра госпітальної терапії №2*

*(зав. — академік НАМН України, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)*

**Ключові слова:** пролапс мітрального клапана, призовники, дисплазія сполучної тканини, лікарська експертиза

**Key words:** mitral valve prolapse, dysplasia of connective tissue, medical expertise

**Резюме.** Последнее десятилетие характеризуется резким снижением психосоматического здоровья молодых людей призывного возраста и ростом уровня сердечно-сосудистой патологии. Этому способствуют социально-экономические преобразования в стране, рост психоэмоционального напряжения, снижение уровня материальных доходов населения и неполноценное питание, алкоголизм и наркомания, разрушение системы здравоохранения. Особое место в структуре сердечно-сосу-

дистой патологии у юношей призывного возраста занимает пролапс митрального клапана (ПМК). В системе здравоохранения ПМК считается патологией молодого трудоспособного возраста и чаще всего не трактуется как патология вообще, до тех пор, пока не появляются кардиальные нарушения (нарушения ритма сердца и проводимости, клинически значимая митральная регургитация и т.д.). Данная позиция неприемлема относительно призывников, чья повседневная деятельность сопряжена с воздействием комплекса экстремальных факторов военно-профессиональной среды. В специфических условиях военной службы (строгая регламентация режима труда и отдыха, высокая степень физического и психоэмоционального напряжения, элементы гиповитаминоза и т.д.), возможности адаптации молодого человека с ПМК существенно затруднены. Любые незначительные изменения окружающей среды могут приобрести значимость экстремальных, привести к истощению резервных возможностей организма, декомпенсации органов и систем, ответственности за адаптацию. При отсутствии значимого аритмического синдрома и/или признаков сердечной недостаточности призывники с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), как правило, признаются годными к военной службе. Однако уровень функционального состояния организма данной категории лиц не позволяет им полноценно исполнять свои служебные обязанности. Они отстают в освоении программы учебно-боевой подготовки, отличаются сниженной работо- и боеспособностью, отсутствием мотивации на выполнение своих служебных обязанностей, постоянно предъявляют жалобы на состояние здоровья и обращаются за медицинской помощью. Все это негативно сказывается на уровне военно-профессиональной подготовки. Очевидно, что органические заболевания ССС являются распространенной патологией у военнослужащих по призыву и с ними связаны актуальные медицинские, военно-профессиональные и социально-психологические проблемы. Они требуют совершенствования методологии эффективной диагностики, профилактики и адекватной экспертной оценки степени годности к военной службе молодых лиц.

**Summary.** The last decade is characterized by a sharp decrease in psychosomatic health of young people of military age and growth of level of cardiovascular pathology. It is promoted by social and economic transformations in the country, growth of a psychoemotional pressure, decrease in level of the material income of the population, food of non-full value, alcoholism and drug addiction, health system destruction. The special place in the structure of cardiovascular pathology of young men of military age is occupied by the prolapse of the mitral valve (PMV). In health system PMV is considered as pathology of young able-bodied age and most often is not treated as pathology in general, until cardiac violations (violations of heart rhythm and conductivity, clinically significant mitral regurgitation, etc.) develop. This position is unacceptable relative to recruits, whose daily activity is entailed with influence of a complex of extreme factors of the military and professional environment. In specific conditions of military service (a strict regulation of mode of work and rest, high degree of a physical and psychoemotional pressure, elements of hypovitaminosis, etc.), possibilities of adaptation of the young man with PMV are significantly complicated. Any minor changes of the environment can gain critical importance, lead to exhaustion of reserve potential of an organism, decompensation of bodies and systems responsible for adaptation. In the absence of a significant arrhythmic syndrome and/or signs of cardiac insufficiency, recruits with pathology of cardiovascular system (CCC), as a rule, are admitted fit for military service. However level of functional condition of an organism of this category of persons does not allow them to fulfill official duties in full measure. They lag behind in the program of educational battle training, differ in lowered ability to work, absence of motivation in performance of the official duties, constant complaints on a health state and ask for medical care. All this negatively affects military vocational training level. It is obvious by that organic diseases of CCC is a widespread pathology of recruited military-personnel; actual medical, military and professional and social-psychological problems are connected with them. They require improvement of methodology of effective diagnostics, prevention and adequate expert assessment of degree of young persons validity to military service.

Пролапс мітрального клапана (ПМК) є однією з найбільш дискусійних проблем у сучасній кардіології. Первинний пролапс мітрального клапана (ПМК) є поширеною аномалією серця. Він є складовою симптомокомплексу деяких спадкових синдромів (Елерса – Данло, Марфана, Холта – Орама тощо), пов'язаних з дефектом синтезу компонентів сполучної тканини. Виділяють також недиференційовану сполучнотканинну дисплазію без повного симптомокомплексу вищевказаних синдромів, але з проявами «слабкості» сполучної тканини в будь-яких органах. Серцевими «маркерами» синдрому дисплазії сполучної тканини (СДСТ) є ПМК, аномальні хорди, вибухання кільця легеневої артерії, аневризми міжпередсердної перегородки тощо.

Окрім первинного (ідіопатичного, істинного) ПМК виділяють вторинний ПМК як ускладнення інших захворювань серця (ревматичний та інфекційний ендокардит, ішемічна хвороба серця, кальцинуюча хвороба серця, кардіоміопатії). За ревматичного ураження мітрального клапана (МК) пролабування різних його фрагментів зустрічається в 15–80% випадків [13]. Відомості про поширеність ПМК вельми неоднорідні. Так, за даними В.О. Боброва та співавторів [1], ПМК виявляють у 2–15% населення, з них у 77% — у поєднанні з пролабуванням стулок інших клапанів. П.С. Филипенко та співавтори [10] наголошують, що поширеність ПМК серед населення різних країн, зокрема Росії та України, коливається від 2 до 10%. За даними J. Barlow [12], частота ПМК варіює від 1,8 до 38% залежно від критеріїв діагностики та контингенту обстежених. Однак результати Фремінгемського дослідження довели наявність ПМК у 2,4% обстежених, частіше — у жінок [14], а за даними дослідження CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults) частота виявлення первинного ПМК серед осіб у віці 25–35 років становить лише 0,6% і не залежить від статі та раси обстежених.

У системі охорони здоров'я ПМК вважається патологією молодого працездатного віку і найчастіше не трактується як патологія взагалі, до того часу, поки не виникають кардіальні порушення (порушення серцевого ритму і провідності, клінічно значуща мітральна регургітація і т.д.). Ця позиція неприйнятна щодо призовників, чия повсякденна діяльність у подальшому пов'язана з впливом комплексу екстремальних факторів військово-професійного середовища. У специфічних умовах військової служби (чітка регламентація режиму праці й відпочинку, високий ступінь фізичного та психоемоційного

напруження, елементи гіповітамінозу і т.д.), можливості адаптації молодій людині з ПМК суттєво ускладнені. Будь-які незначні зміни навколишнього середовища можуть призвести до виснаження резервних можливостей організму, декомпенсації органів і систем, відповідальних за адаптацію. При відсутності значущого аритмічного синдрому і/або ознак серцевої недостатності призовники з патологією серцево-судинної системи (ССС), як правило, визнаються придатними до військової служби. Однак рівень функціонального стану організму цієї категорії осіб не дозволяє їм повноцінно виконувати свої службові обов'язки.

Діагностичні критерії первинного ПМК зводяться до тріади ознак:

- ультразвукові й аускультативні феномени пролапсу і клінічні еквіваленти порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки;
- симптоми психовегетативної дисфункції;
- зовнішні та вісцеральні маркери дисплазії СТ.

Класичним аускультативним феноменом ПМК вважається систолічне клацання. Його походження пов'язане з різким натягом хорд і самої мітральної стулки в момент її набухання в порожнину лівого передсердя. Приєднання мітральної регургітації знаменується появою систолічного шуму, наростаючого до II тону. Крайшому виявленню аускультативної симптоматики ПМК сприяє проведення ортостатичної проби і провокаційних тестів з фізичним навантаженням [7].

У фізикальному статусі зустрічаються маркери сполучнотканинної дисплазії - зовнішні, що виявляються при загальному огляді, та вісцеральні. У підлітків, осіб молодого віку та середнього віку можна знайти такі зовнішні ознаки, як міопія, клишоногість, астеничний тип тілобудови, високий зріст, слабкий розвиток мускулатури, підвищена гнучкість суглобів, порушення постави. Цефалгії при ПМК реєструються в 51-76% випадків, проявляються у вигляді періодичних нападів болю, провокуються психогенними факторами, змінами погоди. Біль охоплює обидві половини голови, рідше відзначаються болі за типом мігрені. До числа вісцеральних маркерів дисплазії СТ належить ряд інших «малих аномалій» серця (пролапси інших клапанів, аномально розташовані хорди, дефекти міжпередсердної перегородки), а також деформація жовчного міхура, трахеобронхіальна дискінезія, аномалії розвитку сечостатевої системи. Клінічне значення цієї патології у ряді випадків може виявитися не менш істотним, ніж зміна серця при ПМК [3].



У цей час основним методом і «золотим» стандартом діагностики ПМК є Ехо-доплерКГ. Вона дозволяє встановити факт мітрального пролабування, оцінити стан стулок і зв'язкового апарату, структурні та функціональні особливості серця, наявність міксоматозної дегенерації, ступінь мітральної регургітації, а також розпізнати деякі ускладнення ПМК.

Прийнято виділяти різні ступені ПМК, що виявляються при ЕхоКГ:

I ступінь - пролабування стулок мітрального клапана на 3-6 мм;

II ступінь - 6-9 мм;

III ступінь - понад 9 мм [4].

Окремі оцінки підлягає мітральна регургітація, оскільки її ступінь може не відповідати вираженості пролабування. За даними Ехо-доплерКГ розрізняють:

I ступінь (мінімальний) - регургітація на рівні стулок;

II ступінь (середній) – регургітуючий потік проникає в порожнину;

лівого передсердя не більше ніж на 10-15 мм;

III ступінь (виражений) - регургітація до середини передсердя;

IV ступінь (тяжкий) - регургітація по всій камері лівого передсердя [2].

Найважливішим завданням ультразвукового дослідження є виявлення ознак міксоматозної дегенерації, що представляє собою морфологічний субстрат і основний маркер первинного ПМК. Існуюча класифікація вираженості міксоматозної дегенерації виділяє:

0 ступінь - ознаки міксоматозної дегенерації відсутні;

I ступінь (мінімально виражений) - невелике (від 3 до 5мм) потовщення однієї або обох мітральних стулок без порушення їх змикання;

II ступінь (помірно виражений) - значне потовщення (5-8мм) і подовження стулок, глибина пролабування виражена, розширення мітрального кільця помірно, можливі поодинокі розриви хорд, змикання стулок порушене або відсутнє;

III ступінь (різко виражений) - потовщення мітральних стулок перевищує 8мм, глибина пролабування максимальна, розширення мітрального кільця значне, є численні розриви хорд, змикання стулок відсутнє [8].

Таким чином, діапазон клінічної картини ПМК широкий: від «німого» або малосимптомного перебігу, характерного для більшості випадків захворювання, до виражених проявів, пов'язаних з вегетативним дисбалансом або мітральною регургітацією. Відповідно підходи до лікарської експертизи та лікування ПМК не можуть бути шаблонними.

Хворі без клінічних проявів, з гемодинамічно незначущим ПМК відрізняються сприятливим прогнозом, не мають професійних обмежень, придатні до військової служби і не потребують лікування. Враховуючи можливість прогресування міксоматозної дегенерації і мітральної регургітації, таким особам необхідна динамічна ЕхоКГ раз на 2-3 роки. Регулярного лікарського спостереження і лікування вимагають хворі з мітральною регургітацією II-III ступеня, ознаками недостатності кровообігу, пароксизмальними порушеннями серцевого ритму, синкопальними станами в анамнезі. Питання медико-соціальної та військово-лікарської експертизи вирішуються індивідуально залежно від змін, виявлених у ході ретельного клініко-інструментального обстеження, поряд з обов'язковою Ехо-доплерКГ, про значення якої в діагностиці ПМК сказано вище.

## ВИСНОВКИ

1. Пролапс мітрального клапана залишається актуальною проблемою сьогодення, незважаючи на достатню кількість інформації з цієї проблеми.

2. ПМК у юнаків призовного віку не слід розглядати як нешкідливий анатомічний феномен. Подібна аномалія клапану, навіть трохи виражена, в умовах гіперфункції будь-якого походження може викликати порушення адаптації, сприяти розвитку структурно-функціональної перебудови міокарда, аритмогенних й інфекційних ускладнень.

3. Юнаки з аномалією клапанного апарату серця, навіть незначною мірою виразності, потребують стаціонарного обстеження і лікування з використанням лікувально-профілактичних програм, спрямованих на попередження декомпенсації захворювання. Вони є особливою групою ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, що вимагає динамічного лікарського спостереження протягом усього терміну служби.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.О. Пролабування мітрального клапана: діагностика, клініка, тактика лікування / В.О. Бобров, М. О. Шликова // Укр. кардиол. журнал. – 1995. – № 1. – С. 85-88.

2. Земцовский Э.В. Соединительнотканное дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 272 с.

3. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана / А.В. Клеменов. – изд. 3-е, перераб. и доп. – 2006. – С.10-21.
4. Мухарлямов Н.М. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты) / Н.М. Мухарлямов, А.М. Норузбаева, Д.Н. Бочкова // Терапевт. архив. – 1981. – № 1. – С. 72-77.
5. Остроумова О.Д. Пролапс митрального клапана – норма или патология? / О.Д. Остроумова, О.Б. Степура, О.О. Мельник // Рус. мед. журнал. – 2002. – № 28. – С. 1314-1317.
6. Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема / А.И. Мартынов, А.В. Смулевич, О.В. Степура [и др.] // Терапевт. архив. – 2000. – № 10. – С. 27-30.
7. Пролапс митрального клапана. Ч. I. Фенотипические особенности и клинические проявления / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 1. – С. 72-80.
8. Строжаков Г.И. Эхокардиографическая оценка состояния митрального аппарата и осложнения пролабирования митрального клапана / Г.И. Строжаков, Г.С. Верещагина // Терапевт. архив. – 1998. – Т. 70, № 4. – С.27-32.
9. Трисветова Е.Л. Малые аномалии сердца / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова // Клинич. медицина. – 2002. – № 1. – С. 9-14.
10. Филипенко П.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана / П.С. Филипенко, Ю.С. Малоокая // Клинич. медицина. – 2006. – № 12. – С. 13-19.
11. Фомин В.В. Пролапс митрального клапана: диагностика, тактика ведения и лечение / В.В. Фомин // Клинич. фармакология и терапия. – 2002. – № 11. – С. 52-57.
12. Barlow J.B. Mitral valve billowing and prolapsed – an overview / J.B. Barlow // Aust. N. Z. J. Med. – 1992. – Vol. 22, N 5, Suppl. – P. 541-549.
13. Mitral valve prolapsed in patients with prior rheumatic fever / N. J. Lembo, I. J. Dell'Italia, M. N. Crawford [et. al] // Circulation. – 1988. – Vol.77. – P.830-836.
14. Prevalance and clinical Determinants of mitral, tricuspidal, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) / J. Singh, J. Evans, D. Levy [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 897-902.



УДК 616.127-005.8-002.1-008.33-08:616.89-008.44-036.1-053.9

*Н.Я. Доценко,  
С.С. Боев,  
И.А. Шехунова*

### **ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ НА КОГНИТИВНЫЙ И КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»  
кафедра кардиологии  
(зав. – д. мед. н., проф. Н.Я. Доценко)*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, пожилой возраст  
**Key words:** myocardial infarction, arterial hypertension, cognitive disorders, elderly age

**Резюме.** *Обстежено 40 хворих літнього віку з діагнозом «гострий інфаркт міокарда, що розвинувся на фоні АГ». Хворі були розподілені на дві групи: основну – 20 хворих (18 чоловіків, 2 жінки), вік  $70,0 \pm 1,8$  року, та контрольну – 20 хворих (19 чоловіків, 1 жінка), вік  $69,5 \pm 1,6$  року, які отримували стандартну терапію гострого інфаркту міокарда та артеріальної гіпертензії. «Стандартна терапія» включала ацетилсаліцилову кислоту і клопідогрель, статини, бета-блокатори та інгібітори АПФ, при необхідності, для контролю АГ, препарати, відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів. Крім того, хворим першої групи до стандартної терапії ГІМ та АГ був доданий Вазонат<sup>®</sup> протягом 15 днів внутрішньовенно у дозі 1000 мг на добу. Проводилося вивчення впливу терапії Вазонатом<sup>®</sup> (мельдонієм) на клініко-функціональний статус, толерантність до фізичного наванта-*

ження та когнітивний статус у хворих з гострим інфарктом міокарда та артеріальною гіпертензією на фоні дисциркуляторної енцефалопатії. За допомогою шкали депресії Бека вивчали психоемоційний стан хворих. Когнітивний статус оцінювали за даними нейропсихологічних тестів (таблиць Шульте, тесту Лурія на запам'ятовування 10 слів і піктограми Лурія). Показаний у динаміці позитивний вплив Вазоната® на поліпшення кардіогемодинаміки (відзначено зменшення КДР ЛШ з  $55,20 \pm 1,7$  мм до  $51,28 \pm 1,5$  мм ( $p > 0,1$ ), збільшення трансмітрального кровотоку  $Ve/Va$  з  $0,98 \pm 0,03$  до  $1,10 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ )), підвищення толерантності до фізичного навантаження (при Т6ХХ дистанція збільшилася на 12,8% в основній групі (з  $289,6 \pm 12,2$  м до  $326,0 \pm 13,5$  м)), збільшення швидкості активної уваги – час сенсомоторних реакцій зменшився з  $68,55 \pm 6,2$  сек. до  $54,35 \pm 3,52$  сек. ( $p < 0,05$ ), підвищення продуктивності короточасної пам'яті, збільшення кількості слів по тесту Лурія з  $5,90 \pm 0,42$  до  $7,25 \pm 0,38$  ( $p < 0,05$ ), помірну антидепресивну дію та здатність до поліпшення загального самопочуття у цієї групи хворих порівняно з контрольною групою. Доведена добра переносимість та безпечність застосування Вазоната®. Наведені нами результати досліджень свідчать про багатогранність фармакодинаміки препарату Вазонат®. Унікальні властивості Вазоната® як універсального цитопротектора є основою його здатності поліпшувати прогноз після перенесеного інфаркту міокарда в осіб похилого віку після стабілізації стану та підбору базисної терапії.

**Summary.** 40 elderly patients with a diagnosis of acute myocardial infarction developed on the background of arterial hypertension were examined. The patients were divided into two groups: the main – 20 patients (18 men, 2 women), age  $70.0 \pm 1.8$  years, and the control group – 20 patients (19 men, 1 woman), age  $69.5 \pm 1.6$  years, who received the standard treatment of acute myocardial infarction and hypertension. "Standard therapy" included acetylsalicylic acid and clopidogrel, statins, beta-blockers and ACE inhibitors, if necessary, drugs to control hypertension, according to the recommendations of the Ukrainian Society of Cardiologists. In addition, the first group of patients undergoing standard therapy of AMI and hypertension was administered Vazonat® for 15 days intravenously at a dose of 1000 mg per day. Effect of Vazonat® (meldonium) therapy on the clinical and functional status, exercise capacity, and cognitive status in patients with acute myocardial infarction and hypertension against the background of dyscirculatory encephalopathy was studied explored. Psycho-emotional state of patients was studied by Beck's depression scale. Cognitive status was assessed by neuropsychological tests (Schulte tables, Luria's test for memorizing of 10 words and Luria's pictograms). In was shown dynamics a positive effects of Vazonat® therapy on the improvement of cardiohemodynamics (noted reduction in LVED with  $55.20 \pm 1.7$  mm to  $51.28 \pm 1.5$  mm ( $p > 0.1$ ), an increasing transmitral flow  $Ve/Va$  from  $0.98 \pm 0.03$  to  $1.10 \pm 0.04$  ( $p < 0.05$ )), an increasing exercise tolerance (at 6MWT distance increased by 12.8% in the main group (from  $289.6 \pm 12.2$  m to  $326.0 \pm 13.5$  m)), an increasing the speed of active attention – time of sensorimotor reactions decreased from  $68.55 \pm 6.2$  sec to  $54.35 \pm 3.52$  sec ( $p < 0.05$ ), increasing productivity of short-term memory, increasing the number of words in the Luria test from  $5.90 \pm 0.42$  to  $7.25 \pm 0.38$  ( $p < 0.05$ ), moderate antidepressant effects and the ability to improve overall health in this group of patients compared with the control group. Good tolerance and safety of Vazonat® was proven. Studies presented show multiple properties of the pharmacodynamics of Vazonat®. The unique properties of Vazonat® as a universal cytoprotector are the basis of its ability to improve outcomes after myocardial infarction in elderly persons after stabilization and selection of basic therapy.

Внимание исследователей продолжает привлекать применение средств метаболического ти-

па действия. Им посвящаются отдельные сессии на конгрессах Европейского кардиологического

общества. На наш взгляд, такое положение обусловлено определенным пессимизмом в отношении повышения эффективности «классических» средств для лечения сердечно-сосудистой патологии. Показано, что метаболические цитопротекторы (МЦ) позволяют получить дополнительный клинически выраженный эффект, величина которого до сих пор окончательно не определена. С точки зрения доказательной медицины важно, что данные препараты начали включаться в официальные рекомендации международного уровня.

Основными ожидаемыми эффектами МЦ является улучшение переносимости клетками периодов ишемии и сохранение в условиях гипоксии их функциональной активности за счет усиления естественных адаптационных процессов [5, 9].

Группа МЦ включает многих представителей. Одни из них применяются преимущественно в кардиологии, другие – в неврологии, офтальмологии и пр. МЦ, улучшая внутриклеточный энергетический метаболизм, обладают мультифакторным действием и проявляют свою активность в отношении многих органов и систем, что позволяет применять их при сочетанной патологии.

Для пациентов пожилого возраста, составляющих основной контингент кардиологических больных, существенное значение имеет снижение когнитивных способностей. Именно снижение последних, например, у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), часто играет большую роль в социальной и трудовой дезадаптации, чем прямые последствия самого ОИМ. Для когнитивной дисфункции характерно прогрессирующее снижение памяти, внимания, интеллекта вплоть до деменции [11, 12]. Этим определяется актуальность проблемы параллельной фармакологической коррекции дисфункции миокарда и когнитивных, психопатологических нарушений. Важно отметить, что фармакокинетика (системы инактивации и элиминации) многих лекарственных препаратов меняется у пожилых, что приводит, как известно, к большей частоте побочных действий и осложнений [13].

Ранее снижение когнитивных функций объяснялось наличием «дисциркуляторной энцефалопатии». К настоящему времени пришло понимание, что причины развития последней не укладываются в рамки «хронической ишемии головного мозга», они лежат глубже. На повестку дня ставится вопрос конкретного повышения когнитивных функций, повышения качества

жизни. И в этом плане представляет интерес применение препаратов, одновременно воздействующих на миокард и функцию центральной нервной системы.

Одним из широко используемых цитопротекторов является мельдоний. Эффекты мельдония реализуются через подавление гамма-бутиробетаин-гидроксилазы со снижением синтеза карнитина и транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны клеток, он препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот. В условиях повышенной нагрузки он восстанавливает равновесие доставки кислорода и его потребление в клетках, устраняет накопление токсических продуктов обмена. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Наряду с этим мельдоний стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогиназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Мельдоний восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки. Таким образом, мельдоний в определенной степени является средством фармакологического прекондicionирования, способным оптимизировать окисление глюкозы

При приеме мельдония, в отличие от триметазида, в митохондриях не возрастает концентрация промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые могут служить источником токсических липопероксидов [7]. Таким образом, мельдоний является метаболически более «чистым» препаратом, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен, что является обоснованием его применения при ишемической болезни сердца, для коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ).

Цель исследования - изучить влияние терапии мельдонием (Вазонат® АО «OlainFarm», Латвия) на клинико-функциональный статус, толерантность к физической нагрузке и когнитивный статус у больных ОИМ, развившемся на фоне АГ у лиц пожилого возраста.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В проспективное открытое контролируемое клиническое исследование были включены лица пожилого возраста, с подтвержденным диагнозом (тропонин и ЭКГ-изменения) первичного ОИМ, развившемся на фоне АГ. У всех пациентов отмечались нарушения высших моз-

говых функций, которые укладывались в клинику дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). После стабилизации состояния и отработки базисной терапии на 14-15 день от начала ОИМ больные случайным образом распределялись на две группы:

1 группа, основная – 20 больных (18 мужчин, 2 женщины), возраст  $70,0 \pm 1,8$  года, получавших в дополнение к стандартной терапии ОИМ и АГ Вазонат® в течение 15 дней внутривенно в дозе 1000 мг в сутки. Длительность АГ  $18,3 \pm 2,1$  года. Распределение больных по ДЭП в зависимости от стадии заболевания был следующим: I стадия – 4 пациента, II стадия – 16.

2 группа контроля – 20 больных (19 мужчин, 1 женщина), возраст  $69,5 \pm 1,6$  года, получавших только стандартную терапию ОИМ и АГ. Длительность АГ  $16,3 \pm 2,4$  года. I стадия ДЭП имела у 3 пациентов, II стадия – 17. «Стандартная терапия» включала ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, статины, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, при необходимости, для контроля АГ, препараты, в соответствии с рекомендациями Украинского общества кардиологов.

Больные были сопоставимы по уровню исходного артериального давления (АД), по функциональному классу сердечной недостаточности (СН) по NYHA, основными гемодинамическими параметрами.

До развития ОИМ ни у одного больного не отмечалась стенокардия. Критериями исключения явились кардиогенный шок на момент поступления в стационар, застойная СН IV функционального класса по NYHA, рефрактерная АГ, гиперфункция щитовидной железы, цирроз печени, тяжелая почечная недостаточность.

Исходно, а также через 2 недели наблюдения осуществлялись клиническая оценка состояния больного, нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), эхокардиография. Методом эхокардиографии, прежде всего, оценивали диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР), соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИВР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Когнитивный статус оценивали по данным нейропсихологических тестов (таблиц Шульте, тесту Лурия на запоминание 10 слов и пиктограммы Лурия) [14]. Анализ психоэмоционального состояния проводился с помощью шкалы депрессии Бека [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующего течения ИМ и других осложнений при лечении Вазонатом® зарегистрировано не было. Ни в одном случае не обнаружено побочных эффектов препарата, в том числе аллергических реакций. Терапия Вазонатом® хорошо переносится больными.

При лечении Вазонатом® его существенного влияния на ЧСС не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Обнаружена тенденция к более выраженному снижению АД в основной группе по сравнению с контрольной (систолического на 8,9%, диастолического на 6,5%), но достоверной разницы в динамике АД зарегистрировано не было. В основной группе отмечено более существенное снижение числа пациентов, у которых отмечалась экстрасистолия. Так в группе лечения Вазонатом® экстрасистолия сохранялась у 5 из 18 пациентов (27,8%), во 2-й группе – у 7 из 17 (41,2%) причем степень градации экстрасистол после лечения не превышала II класса по Лауну.

Физическая толерантность – величина пройденной дистанции при Т6МХ – увеличилась на 12,8% в основной группе (с  $289,6 \pm 12,2$  до  $326,0 \pm 13,5$  м), а в группе контроля – лишь на 9,8% (с  $298,0 \pm 11,3$  до  $327,5 \pm 10,6$  м).

При изучении кардиогемодинамики установлено, что у пациентов группы лечения Вазонатом® имеется тенденция к уменьшению КДР ЛЖ с  $55,20 \pm 1,7$  мм до  $51,28 \pm 1,5$  мм ( $p > 0,1$ ), тогда как у пациентов контрольной группы подобная динамика отсутствовала.

ФВ ЛЖ к концу наблюдения в обеих группах существенно не увеличилось ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем анализ показателей трансмитрального кровотока у лиц первой группы выявил достоверное увеличение на фоне терапии Вазонатом® величины коэффициента  $V_e/V_a$  с  $0,98 \pm 0,03$  до  $1,10 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ) в отличие от 2-й группы больных, где подобная динамика отсутствовала ( $p > 0,05$ ).

При оценке симптомов ДЭП у большинства пациентов 1-й группы после лечения выявлена более значительная позитивная динамика по сравнению со 2-й: головные боли уменьшились у 60% и 33,3% больных, соответственно; уменьшение головокружения отмечалось у 5 из 18 пациентов (27, 8%) и 3 из 17 пациентов (17,6%), соответственно; шаткость при ходьбе исчезла у 5 из 8 (62,5%) и 2 из 8 (25%) пациентов соответственно; шум в ушах уменьшился у 12 из 18 (67,7%) и 6 из 17 пациентов (35%); сон улучшился у 8 из 20 (40%) и 5 из 17 пациентов (29,4%) соответственно.

Динамика показателей когнитивных функций у больных на фоне терапии Вазонатом® после

стабилизации состояния и отработки базисной терапии на 14-15 день от начала ОИМ с коморбидностью по АГ у лиц пожилого возраста представлена в таблице. Так, обнаружено достоверное увеличение скорости активного внимания и повышение производительности кратковременной памяти у больных, которые принимали Вазонат®. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии Вазоната® на внимание,

мнестические функции, что способствовало улучшению общего самочувствия, снижению утомляемости.

Следует подчеркнуть, что за столь короткий период наблюдения, которое использовано в нашем исследовании, отмечена тенденция к уменьшению депрессивности по шкале Бека у пациентов, принимавших Вазонат®.

**Динамика показателей когнитивных функций у наблюдаемых больных на фоне терапии Вазонатом®**

Показатели	Группы больных	До лечения	После лечения	P
Скорость сенсомоторных реакций (сек)	Основная	68,55±6,2	54,35±3,52	<0,05
	Контрольная	65,75±4,53	59,0±4,11	>0,05
Кратковременная память (количество слов) по тесту Лурья	Основная	5,90±0,42	7,25±0,38	<0,05
	Контрольная	5,85±0,37	6,75±0,30	>0,05
Долговременная память (количество слов) по тесту Лурья	Основная	6,65±0,44	8,20±2,76	>0,05
	Контрольная	6,25±0,33	7,5±0,34	>0,05
Опосредствованное запоминание по пиктограмме Лурья	Основная	7,10±0,50	8,40±0,37	<0,05
	Контрольная	7,35±0,35	8,25±0,36	>0,05
Уровень депрессивности по шкале Бека (баллы)	Основная	12,05±1,70	8,0±1,66	>0,1
	Контрольная	12,2±1,59	10,6±1,62	>0,05

При проведении корреляционного анализа нам не удалось установить значимых связей между динамикой показателей кардиогемодинамики, ТБМХ и показателями когнитивного статуса.

О благоприятном влиянии Вазоната® у пациентов кардиологического профиля указывает ряд авторов. Так, отмечено, что включение в комплексную терапию мельдония потенцирует гипотензивное (64,2-73,3% случаев), антиангинальное (45,2-92,1% случаев) действие базисной терапии [1, 10, 15, 16], позволяет быстрее контролировать сердечную недостаточность и продлить стабильный период, позитивно влияет на аритмический синдром и пр. [8].

В соответствии с результатами нашей работы терапия с включением Вазоната® приводит к более быстрому улучшению показателей кардиогемодинамики, чем без него. Такое положение мо-

жет быть ассоциировано с тенденцией к улучшению диастолического наполнения полости ЛЖ. Подобная быстрая динамика восстановления диастолической функции ЛЖ была продемонстрирована и в других исследованиях у пациентов с ОИМ, но без артериальной гипертензии [6, 17].

Таким образом, установленное нами положительное влияние Вазоната® на показатели кардиогемодинамики подтверждается и другими авторами. Наш клинический опыт свидетельствует, что лечение Вазонатом® приводит к повышению психоэмоциональной и физической активности пациентов. Это наблюдение нам удалось подтвердить в данном исследовании. Эффект мельдония относительно астенической симптоматики, повышения работоспособности и уменьшении симптомов психического и физического перенапряжения отмечает Гусев В.В

(2009) у больных, перенесших легкую черепно-мозговую травму [4]. Развитие симптомов когнитивной дисфункции, ДЭП традиционно связывают с циркулярной гипоксией мозга [3]. Приходит понимание, что процессы вовлечения в патологический процесс головного мозга при атеросклерозе, артериальной гипертензии нельзя связывать только с недостаточным поступлением крови, как при ишемической болезни сердца. Механизмы поражения в данном случае включают нарушения ауторегуляции, снижение регионарного АД, развитие воспалительно-аутоиммунного компонента, нарушение цитокинов и чувствительности к ним.

При ИБС в целом и при инфаркте миокарда в частности основной точкой приложения действия Вазоната<sup>®</sup> является кардиомиоцит, и его действие связано со снижением степени выраженности митохондриальной дисфункции. В отношении влияния на головной мозг, на наш взгляд, нельзя однозначно сказать, что мелдоний воздействует на «нейрон». Необходимо учитывать, что строение, функции нейронов отличаются, как и концентрации биоактивных веществ в различных отделах головного мозга [3]. В этом плане мы приходим к выводу, что

необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния мелдония на головной мозг.

## ВЫВОДЫ

1. Назначение Вазоната<sup>®</sup> (внутривенно в дозе 1000 мг в сутки, в течение 15 дней) в острый период ИМ у лиц пожилого возраста оказывает положительное влияние на когнитивный статус, на проявление ДЭП, оказывает активизирующее и умеренное антидепрессивное действие.

2. Применение Вазоната<sup>®</sup>, на фоне базисной терапии в ранний период реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших ОИМ с сопутствующей АГ, приводит к дополнительному клинически значимому улучшению кардиогемодинамики (уменьшению КДР ЛЖ, увеличение трансмитрального кровотока), повышению толерантности к физической нагрузке.

3. Учитывая эффективность, хорошую переносимость и безопасность Вазоната<sup>®</sup>, его воздействие на многие органы и системы, он может быть рекомендован как метаболический цитокорректор лицам пожилого возраста в острый период ИМ после стабилизации состояния и отработки базисной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Укр. кардиол. журнал. – 2000. – №4. – С. 85–92.
2. Галерник И. Роль семейного врача в диагностике, профилактике и лечении депрессий / И. Галерник // Новая медицина. - 2003. - №3 (8). - С 25 – 28.
3. Головченко Ю.И. Патогенетические особенности развития циркулярной гипоксии мозга при артериальной гипертензии / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская //Новости медицины и фармации.- 2012. - №10.- С. 11-13.
4. Гусев В.В. Опыт применения препарата Кардионат при цереброгенной астении / В.В. Гусев // Consilium medicum. Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 10.– С. 29–30.
5. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // РМЖ. – 2012. – № 4 С. 137-141.
6. Зуева О.Н. Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот – милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда / О.Н. Зуева [http://fissl.narod.ru/download/text/fissl/2004/number\\_04/02\\_thesises/01\\_Mezhdistsiplin/01\\_medical/Zueva.rar](http://fissl.narod.ru/download/text/fissl/2004/number_04/02_thesises/01_Mezhdistsiplin/01_medical/Zueva.rar)

7. Кальвиньш И.Я. Милдронат - механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Кальвиньш. – Рига, 2002. – 39 с.
8. Курята О.В. Ефективність метаболічної терапії під час комплексного лікування хворих на ІХС у поєднанні з ХХН I-II стадії / О.В.Курята, Є.О. Фролова, В.М. Ключко //Артеріальна гіпертензія. - 2012.- №3.- С. 14-16.
9. Меньшикова Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. – 58 с.
10. Михин В.П. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. журнал. –2010. – №4. – С. 158-168. 17.
11. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику / Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова // Здоровья Украины. - 2006. - №15 -16 (148 -149). -С. 16-18.
12. Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений / Н.Ю. Бачинская, В.А. Холин, К.Н. Полетаева [и др.] // Укр. вестник психоневрологии. - 2007. - Т. 15, Вып. 1 (50), дополнение. – С. 18.
13. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике / М.Н Михайлова, И.П. Красильни-

кова М.А. Костромина [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 9. – С. 20–23.

14. Полищук И.А. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека / И.А. Полищук, И.А. Видренко – 2-е изд. – К.: Здоров'я, 1980. – 156 с.

15. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот / В.К. Серкова // Здоров'я України. – 2008. – №1. – С. 15-17.

16. Хлебодаров Ф.Е. Сравнительная эффективность кардиоцитопротекторов в комплексном лечении гипертонической болезни / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин, А.В. Горлова // Рос. кардиол., журнал. 2009. – №4 (78). – С. 37-42.

17. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда / Н.Н. Ярошно А.А. Рифель, А.А. Бураков [и др.] // Бюллетень РАМН. 2006. – № 3 (121). – С. С107-111.



УДК 615.214:612.821.2:616.8-009.12

*А.В. Иванов,  
В.І. Опришко*

### ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ КАРБАМАЗЕПІНУ З НООТРОПАМИ НА КОГНІТИВНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ

*ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»,  
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки  
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)*

**Ключові слова:** карбамазепін,  
ноотропні препарати, когнітивні  
процеси, епілепсія

**Key words:** carbamazepine,  
nootropics, cognitive processes,  
epilepsy

**Резюме.** Авторами изучена эффективность применения комбинации карбамазепина с ноотропными лекарственными средствами на когнитивные процессы в условиях эксперимента с целью снижения побочных явлений противосудорожной терапии. Исследование противосудорожного эффекта комбинаций лекарственных средств проведено на 36 белых нелинейных крысах обоего пола весом 160-180 г по методике максимального электрошока, а исследование антиамнестического эффекта - с использованием модели ретроградной амнезии на 80 белых половозрелых крысах-самцах массой 160 - 200 г. Для изучения мнемоторной активности препаратов использован метод условного рефлекса активного избегания. Авторы установили, что по сравнению с комбинированным использованием карбамазепина с ноотропными препаратами изолированное использование карбамазепина наиболее негативно влияет на когнитивные процессы у животных, а именно: на формирование навыка, на отражение энграмм памяти и на консолидацию памятного следа. Установлено, что использование комбинаций карбамазепина и ноотропов в условиях проведенного исследования не приводит к полному предупреждению возникновения судорожного синдрома, однако исследуемые комбинации позволяют существенно уменьшить продолжительность судорог. Изучение эффективности комбинированного использования карбамазепина с ноотропными лекарственными средствами показало, что они положительно влияют на когнитивные процессы в условиях патологии мозга и проявляют нейропротекторный эффект на структуры головного мозга животных. Обнаруженные эффекты комбинированного использования карбамазепина с ноотропными лекарственными средствами по силе и выраженности действия значительно превышают изолированное влияние, которое наблюдается при приеме карбамазепина. В результате исследования установлено, что наиболее эффективной комбинацией является комбинация карбамазепина с глиатилином.



**Summary.** *The authors studied the efficacy of combination of carbamazepine with nootropic drugs on cognitive processes in patients with epilepsy in experiment in order to reduce the side effects of anticonvulsant therapy. Analysis of anticonvulsant effect of the combination of drugs was carried out on 36 white nonlinear rats of both sexes weighing 160-180 g by the method of maximum electroshock, and the analysis of antiamnestic effect - using a model of retrograde amnesia on 80 white adult male rats weighing 160 - 200 g. For studying the mnemotropic activity of drug, the method of the conditioned reflex of active avoidance was used. The authors discovered that the isolated use of carbamazepine has the most negative influence on cognitive processes in animals, namely the formation of skill, memory engrams and consolidating memory trace as compared with the combined use of carbamazepine with neuroprotective drugs. It was found that the use of combinations of carbamazepine and nootropics in the experiment does not prevent the development of seizures completely, however, these combination can significantly reduce the duration of seizures ( $p < 0.0001$ ). Study of the effectiveness of the combined use of carbamazepine with nootropic drugs, revealed, that the tested drug combinations have a positive effect on cognitive processes and show neuroprotective effect on the brain structures of animals. The revealed effects of combined use of carbamazepine with nootropic drugs by the strength and intensity of the impact is much higher than isolated, while using carbamazepine. It was found, that the most effective combination is a combination of carbamazepine with Gliatilin.*

Як відомо, у хворих на епілепсію постійним синдромом є порушення психічної діяльності, що проявляється порушенням мислення, пам'яті, розвивається загальна сповільненість, інертність психічної діяльності, зниження пізнавальних здібностей. Лікування епілепсії полягає в медикаментозній терапії із застосуванням антиконвульсантів. Однак для протисудомних препаратів характерні побічні ефекти різного ступеня вираженості, які призводять до зниження фізичної і психічної працездатності пацієнтів. До таких ефектів належать порушення координації рухів, міорелаксації, зниження фізичної дієздатності, ослаблення уваги, здатності до навчання, консолідації і відтворення енграм пам'яті, гіпногенна дія. У зв'язку з цим при фармакотерапії епілепсії складається ситуація, коли на патологічні зміни особистості по епілептичному типу накладається симптоматика побічних ефектів антиконвульсантів, за спрямованістю подібна до тієї, яка характерна для епілептичної хвороби [1-5].

Результатом вищевикладеного є патоморфоз психічних порушень, характерних для епілепсії, що в кінцевому результаті впливає на якість життя хворих. У зв'язку з цим виправданим і необхідним є пошук фармакотерапевтичних шляхів усунення або зниження вираженості побічних ефектів антиконвульсантів, у вигляді порушення розумової та фізичної працездатності. Як відомо, для відновлення порушень когнітивних функцій мозку і фізичної дієздатності широко застосовуються церебропротектори. Таким чином, од-

ним з варіантів вирішення цієї проблеми, з нашої точки зору, може бути комбіноване використання церебропротекторів та антиконвульсантів.

Мета роботи - вивчити ефективність комбінованого застосування антиконвульсантів і церебропротекторів для зниження побічних явищ протисудомної терапії.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження протисудомного ефекту карбамазепіну та його комбінацій проведено на 36 білих нелінійних щурах обох статей вагою 160-180 г. Судоми моделювали за методикою максимального електрошоку (МЕШ) [10]. Максимальний електрошок викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогове роздратування постійним струмом (50 Гц, 50 мА, 0,2 с.). Безпосередньо перед накладенням затискачів з електродами вушні раковини щурів протирали фізіологічним розчином для забезпечення максимальної електропровідності. Після цього подавали струм. Оцінювали кількість щурів з тонічними судомами і тривалість судом [6, 9].

Дослідження антиамнестичного ефекту карбамазепіну та його комбінацій проведено з використанням моделі ретроградної амнезії на 80 білих статевозрілих щурах-самцях масою 160-200 г, які утримувалися в стандартних умовах виварію, методом рандомізації розділених на групи: 2 дослідні (по 20 тварин), контрольну (10 тварин) і 2 групи порівняння (по 15 тварин). Форму-

вання умовного рефлексу проводили в експериментальній установці, що складається з 2 камер - великої освітленої (42 см x 24 см) та малої затемненої (18 см x 24 см), з'єднаних отвором. Підлога затемненого відсіку була електрифікованою [6-9, 11].

Для більш повної характеристики мнотропної активності карбамазепіну та його комбінацій використаний метод умовного рефлексу активного уникнення (УРАУ) як однієї з форм асоціативного навчання, який дає уявлення про швидкість навчання і ступінь збереження пам'ятного сліду [7, 11].

Оскільки очевидно, що для виявлення ноотропної активності досліджуваних препаратів необхідно моделювати вихідний дефіцит навчання, було доцільним вивчити ефект зазначених фармакологічних засобів на навчання в тесті умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) при використанні масованого режиму навчання.

Тварини знаходились на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію, відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усі досліди проводилися відповідно до методик і вимог ДЕЦ МОЗ України та до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986) [6, 9].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати оцінки впливу антиконвульсантів і ноотропів на формування пасивно-зворотного навичу у щурів при комбінації різних препаратів представлені в таблиці 1 та на рисунку 1.

Як видно з табл. 1, отримані дані свідчать про те, що ізольоване використання антиконвульсанту найбільш негативно впливає на формування навичу у тварин: питома вага тварин з несформованим навичком при прийомі карбамазепіну (40 мг/кг) становила 50%. Істотно збільшується кількість тварин зі сформованим навичком при комбінації карбамазепіну з гліатиліном - до 80% ( $\chi^2 = 9,52, p = 0,002$ ).

Як видно з рис. 1, вплив досліджуваних лікарських препаратів на формування пасивно-зворотного навичу у щурів характеризується неоднаковою силою дії, у міру збільшення позитивного впливу: карбамазепін < карбамазепін + пірацетам < карбамазепін + гліатилін.

Результати дослідження впливу антиконвульсантів і ноотропів на відображення енграм па-

м'яті у тварин при комбінації різних препаратів представлені в таблиці 2 і на рисунку 2.

Ізольоване використання антиконвульсантів негативно впливає на відображення енграм пам'яті у щурів, питома вага тварин з втратою навичу при прийомі карбамазепіну 40 мг/кг становить 40%.

*Таблиця 1*

**Вплив антиконвульсантів і ноотропів на формування пасивно-зворотного навичу у щурів**

Препарат, доза у мг/кг	Показники	
	% тварин зі сформованим навичком	т, похибка
Карбамазепін, 40	50*	15,8
Карбамазепін + Пірацетам, 40+500	70*	14,5
Карбамазепін + Гліатилін, 40+100	80*	12,6
Контроль	100	0

Примітка: \* -  $p < 0,001$  - порівняно з контролем за критерієм хі-квадрат  $\chi^2$

Як видно з табл. 2 та рис. 2, комбінація антиконвульсантов з пірацетамом не призводить до суттєвого позитивного впливу на відображення енграм пам'яті у щурів. Максимально зменшується до 10% питома вага тварин з втратою навичу при комбінації карбамазепіну з гліатиліном ( $p < 0,001$ ). Вплив антиконвульсантів і ноотропів на відображення енграм пам'яті у щурів зі збільшенням ефективності: карбамазепін + пірацетам < карбамазепін + гліатилін.

Результати оцінки впливу антиконвульсантів і ноотропів на консолідацію пам'ятного сліду у щурів при комбінації різних препаратів представлені на рис. 3. Після електрошоку питома вага тварин, які втратили навик при використанні карбамазепіну 40 мг/кг, становило 40%. При комбінації карбамазепіну з гліатиліном питома вага тварин з консолідацією пам'ятного сліду найбільша - 90% ( $\chi^2 = 24, p = 0,00001$ ).

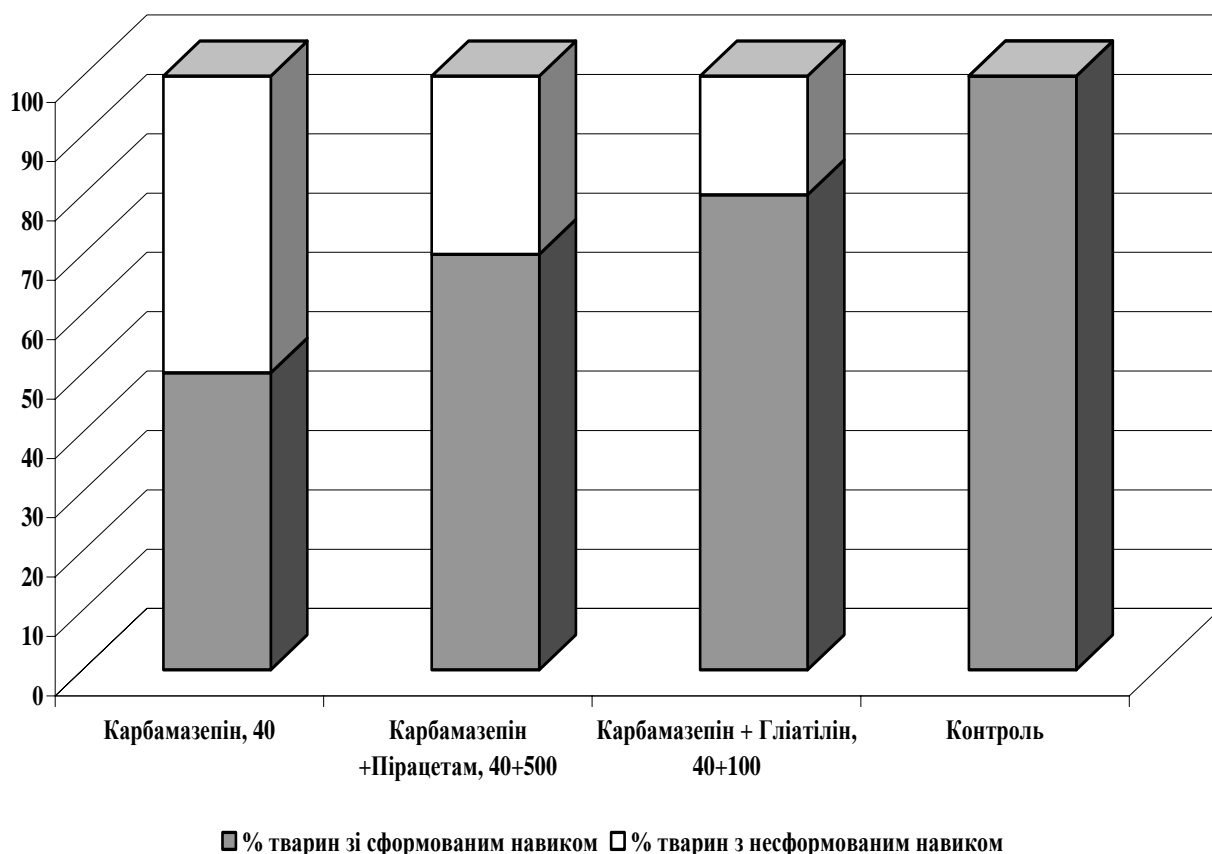


Рис. 1. Формування пасивно-зворотного навичку у щурів при введенні комбінацій антиконвульсантів і ноотропів

Таблиця 2

**Вплив антиконвульсантів і ноотропів на відображення енграм пам'яті у щурів**

Препарат, доза у мг/кг	Показники	
	% втрати навичку	$\chi^2$ до 1-го р
Карбамазепін, 40	40	-
Карбамазепін + Пірацетам, 40+500	30	2,2 0,14
Карбамазепін + Гліатилін, 40+100	10	24 <0,001

Вплив антиконвульсантів і ноотропів на консолідацію пам'ятного сліду у щурів зі збільшенням ефективності: карбамазепін < карбамазепін + пірацетам = карбамазепін + гліатилін.

Вивчення впливу на навчання комбінації препаратів за допомогою УРПУ показало, що найбільш ефективним є з'єднання антиконвульсантів з гліатиліном (табл. 3.). При цьому для досягнення кращих результатів у навчанні карбамазепін доцільно комбінувати з гліатиліном.

Результати дослідження судомної активності у щурів за методикою МЕШ (максимальний електрошок) на тлі дії антиконвульсантів і ноотропів представлені в таблиці 4 і на рисунку 4. Вони показали, що під впливом максимального електрошокового впливу у всіх тварин контрольної групи розвивалися тонічні судоми тривалістю  $47,4 + 6,67$  сек ( $M \pm SD$ ).

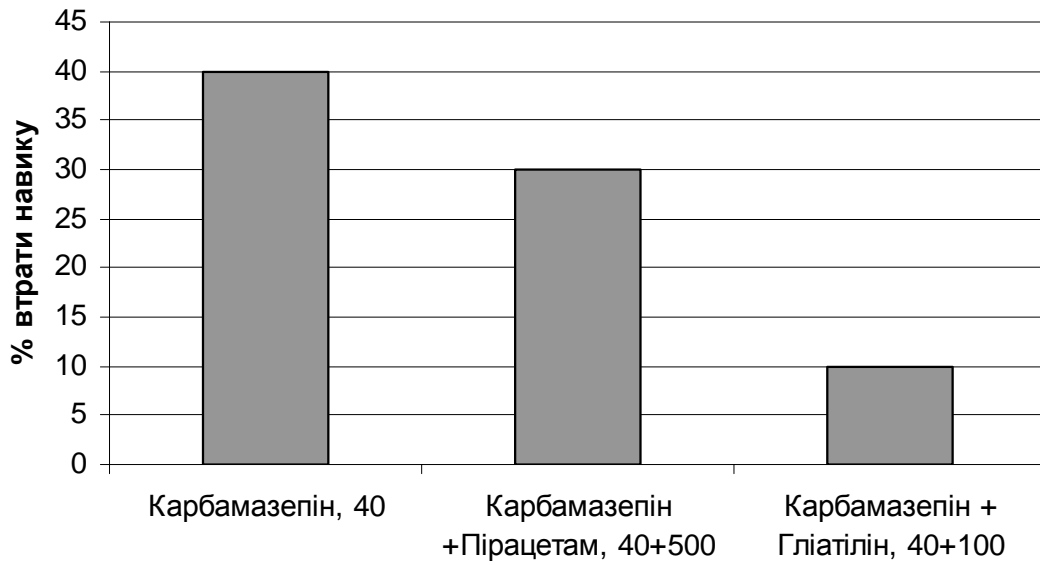


Рис. 2. Відображення енграм пам'яті у щурів при введенні комбінацій антиконвульсантів і ноотропів

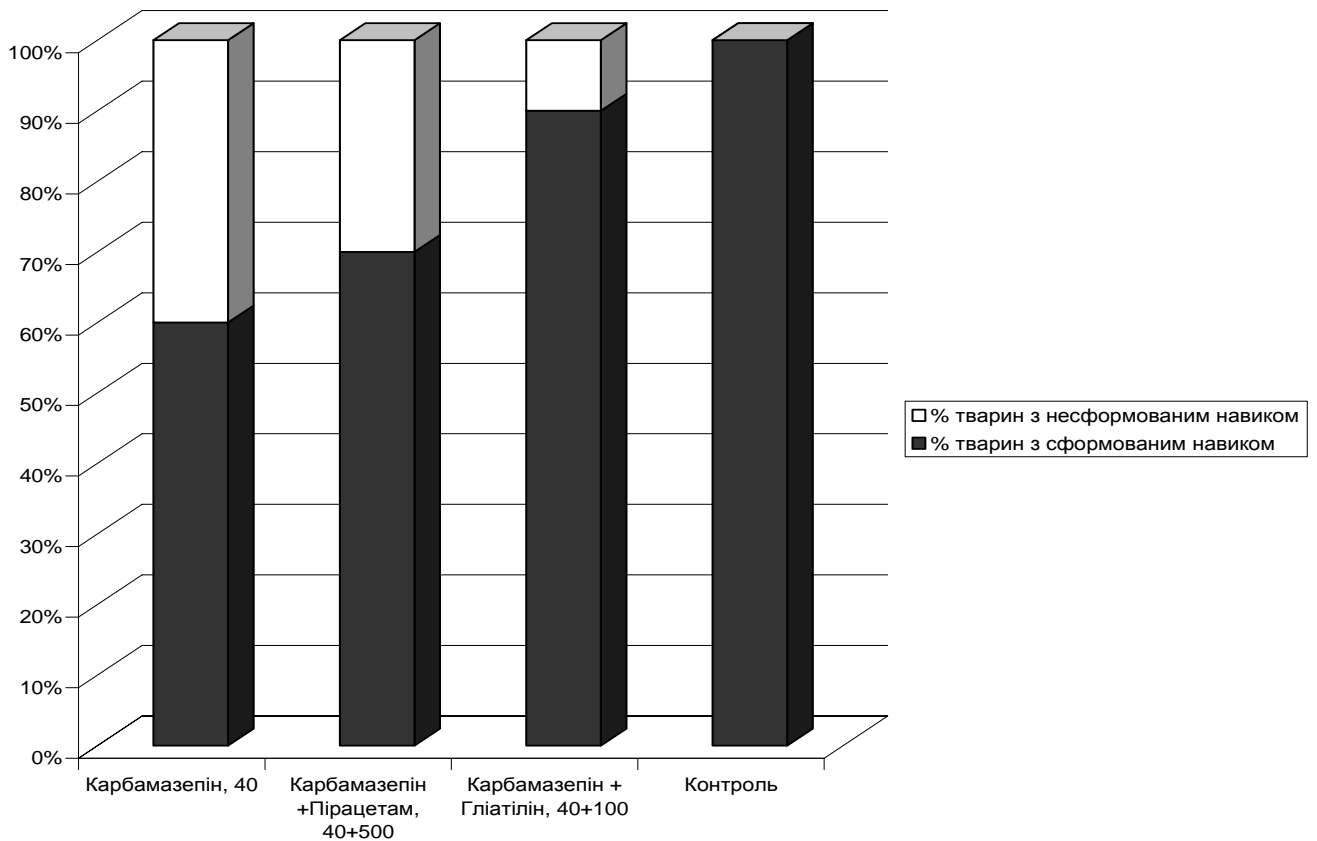


Рис. 3. Вплив на консолідацію пам'ятного сліду у щурів комбінації антиконвульсантів і ноотропів

## Вплив комбінацій антиконвульсантів і ноотропів на навчання щурів

Препарат, доза у мг/кг	Формування пасивно-зворотнього навичку		Відображення енграм пам'яті		Консолідація пам'ятного сліду	
	кількість навчених тварин	% тварин зі сформованим навичком	кількість навчених тварин	% тварин зі сформованим навичком	кількість навчених тварин	% зі сформованим навичком
Карбамазепін, 40	5	50	6	60	6	60
Карбамазепін + Пірацетам, 40+500	7	70	7	70	7	70
Карбамазепін + Гліатилін, 40+100	8	80	9	90	9	90
Контроль	10	100	10	100	10	100

Як видно з табл. 4, встановлено, що використання антиконвульсантів і ноотропів в умовах проведеного дослідження не привело до повного попередження виникнення судомного синдрому - у всіх щурів основної групи спостерігалися електрошокові судоми. Однак вони істотно

( $p < 0,0001$ ) зменшували тривалість судом. Так, карбамазепін зменшував тривалість судом на 87,77%. Додавання до антиконвульсантів ноотропів в умовах цього експерименту практично не впливало на параметри судомного нападу, викликаного МЕШ-впливом ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4

## Вплив досліджуваних препаратів (антиконвульсантів і ноотропів) на прояви максимальних електрошокових судом у щурів

Препарат, доза у мг/кг	Кількість щурів у групі	Кількість щурів з електрошоковими судомами	Тривалість електрошокових судом, сек			Достовірність відмінностей	
			M	SD	% відх.	t	p
МЕШ (контроль)	10	10	47,40	6,67	-	-	-
МЕШ + Карбамазепін 40	10	10	5,80	1,75	-87,77	19,08	0,0001
МЕШ + Карбамазепін 40 + Пірацетам 500	10	10	5,60	1,43	-88,19	19,38	0,0001
МЕШ + Карбамазепін 40 + Гліатилін 100	10	10	5,50	1,58	-88,40	19,33	0,0001



**Рис. 4.** Зміна судомної готовності мозку щурів на моделі МЕШ на тлі дії антиконвульсантів і ноотропів (в показниках наочності % по відношенню до контролю)

**ВИСНОВКИ**

1. Проведене дослідження дозволило встановити, що порівняно з комбінованим використанням карбамазепіну з ноотропними препаратами, ізольоване використання карбамазепіну найбільш негативно впливає на когнітивні процеси у тварин, а саме: на формування навичку, на відображення енграм пам'яті та на консолідацію пам'ятного сліду.

2. Встановлено, що використання комбінацій карбамазепіну та ноотропів в умовах проведеного дослідження не приводить до повного попередження виникнення судомного синдрому, однак досліджувані комбінації дають змогу істотно зменшити тривалість судом ( $p < 0,0001$ ).

3. Вивчення ефективності комбінованого ви

користання карбамазепіну з ноотропними лікарськими засобами виявило, що досліджувані комбінації препаратів мають виражену протисудомну дію, позитивно впливають на когнітивні процеси в умовах патології мозку та проявляють нейропротекторний ефект на структури головного мозку тварин.

4. Виявлені ефекти комбінованого використання карбамазепіну з ноотропними лікарськими засобами за силою та виразністю дії значно перевищують ізольований вплив, який спостерігається при прийомі карбамазепіну.

5. У результаті дослідження встановлено, що найбільш ефективною комбінацією є комбінація карбамазепіну з гліатиліном.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Архипов В.И. Влияние экспериментального эпилептогенеза на процессы памяти: роль липидов в механизмах когнитивных нарушений / В.И. Архипов, Т.П. Кулагина, Н.А. Шевченко // Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Т. 54, № 2. – С. 202-209.

2. Архипов В.И. Механизмы нарушения процессов памяти в экспериментальных моделях эпилептогенеза / В.И. Архипов, Д.Г. Сочивко, О. В. Годухин // Успехи биол. наук. – 2000. – Т. 121, № 2. – С. 211-223.

3. Бадалян О.Л. Влияние комбинированного применения карбамазепина и антиоксидантов на эпилептическую систему, автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / О.Л. Бадалян. – М., 1998. – 23 с.

4. Влияние карбамазепина на содержание нейромедиаторных аминокислот и продуктов перекисного окисления липидов в структурах мозга крыс с аудиогенной эпилепсией / Г.Ю. Вицкова, Л.А. Маликова, Е.С. Косачева [и др.] // Нейрохимия. – 1998. – Т. 15, № 3. – С. 76-78.

5. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зеньков, А.Г. Кириченко – К.: Книга плюс, 2001. – 111 с.

6. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.

7. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А.В. Калуев. – К., 1998. – 95 с.

8. Литовченко Т.А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии / Т.А. Литовченко // Архив психиатрии. – 2001. - № 3 (26). – С. 52-54.

9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова. – К., 2002. - 155 с.

10. Bures J. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor / J. Bures, O. Buresuda // J. Comp. Pysol. – 1973. – Vol. 56, N 2. – P. 268-272.

11. Löscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, N 1-2. – P. 3-16.

УДК 616.711+616.832]-002-001-089-036.8

Є.Г. Педаченко\*,  
О.М. Тарасенко\*\*,  
Л.В. Мирончук\*\*

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКУВАННЯ ПРИ  
УСКЛАДНЕНІЙ ХРЕБЕТНО-  
СПИННОМОЗКОВІЙ ТРАВМІ  
(за даними МСЕ)

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»\*  
м. Київ

ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»\*\*  
(директор – проф. А.В. Іпатів)  
м. Дніпропетровськ

**Ключові слова:** хребетно-  
спинномозкова травма,  
інвалідність, операції,  
статистика

**Key words:** spinal trauma, disability,  
operations, statistics

**Резюме.** Проведен анализ лечения 130 больных с осложненной позвоночно-спинномозговой травмой по данным медико-социальной экспертизы. При осложненной позвоночно-спинномозговой травме в остром периоде в большинстве случаев (64%) применяли консервативные методы лечения. У 51% больных, которых лечили консервативно, была неустраненная компрессия спинного мозга или его корешков. Только 24% пострадавших были оперированы в остром периоде, из них 4% были реоперированы со вре-менем. В восстановительном периоде, в связи с неустраненной компрессией, были оперированы 12% больных.

**Summary.** The analysis of treatment of 130 patients with the complicated spinal trauma by the data of medical-social expertise was conducted. In the majority of patients (64%), because of the complicated spinal trauma the conservative methods of treatment were applied. In more than half (51%) of patients treated conservatively, there was the unremoved compression of spinal cord or its radices, 24% patients were operated in the sharp period of the complicated spinal trauma, 4% of them were re-operated over course of time. Due to unremoved compression 12% were operated in the period of rehabilitation.

Надання нейрохірургічної допомоги при хребетно-спинномозковій травмі умовно можна поділити на два часових етапи: до 1998 року та після. У 1997 році була проведена апаратна нарада МОЗ (від 07.04.1997р.) «Про стан та перспективи спеціалізованої медичної допомоги потерпілим з травматичними пошкодженнями хребта та спинного мозку в Україні», на якій було визнано стан спеціалізованої медичної допомоги потерпілим з травматичними пошкодженнями хребта та спинного мозку в Україні незадовільним. Визначено, що 44-86% хворих з гострою ускладненою хребетно-спинномозковою травмою (залежно від регіону) лікуються у непрофільних установах, оперуються тільки 29% постраждалих від потреби. За наслідками апаратної наради був підготовлений та прийнятий Наказ МОЗ №222 (від 24.07.1998 р.), який регламентував організацію та порядок надання допомоги хворим з хребетно-спинномозковою травмою, а також закріпив принцип спадкоємності: нейрохірургічний стаціонар – неврологічний стаціонар – реабілітація. Цим наказом також регламентується використання декомпресивно-стабілізуючих втручань при гострій хребетно-спинномозковій травмі, а також пошук нових та

удосконалення існуючих методів оперативного лікування цієї патології [2]. Наступним етапом стало прийняття клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальностями «Нейрохірургія» та «Дитяча нейрохірургія» у 2008 році [1]. Незважаючи на певні успіхи в організації медичної допомоги хворим із хребетно-спинномозковою травмою в гострому періоді, постійно триває пошук нових та удосконалення існуючих методик лікування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Були аналізовані медичні справи 130 інвалідів внаслідок ускладненої хребетно-спинномозкової травми на предмет застосування консервативних та оперативних методик під час лікування цих пацієнтів у гострому періоді. Пацієнти були розподілені згідно з групами інвалідності (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл пацієнтів залежно від груп інвалідності**

Група	Абс	%
I	30	23
II	35	27
III	65*	50

Примітка. \* – p<0,01

Залежно від застосування оперативних чи консервативних методик всі хворі були розподілені на 4 групи. Першу групу склали хворі, оперовані в гострому періоді ускладненої хребетно-спинномозкової травми. Другу – пацієнти, до яких застосовували консервативні методи лі-

кування. Третю – хворі, яких оперували в гострому періоді та реоперували згодом; четверту – не оперовані в гострому періоді ускладненої хребетно-спинномозкової травми та оперовані згодом (табл. 2).

Таблиця 2

### Розподіл пацієнтів за групами залежно від методу лікування

Групи	I (оперовані в гострому періоді)	II (не оперовані в гострому періоді)	III (оперовані в гострому періоді та реоперовані)	IV (не оперовані в гострому періоді та оперовані згодом)
абс	26	83*	5	16
%	20%	64%	4%	12%

Примітка. \* –  $p < 0,01$

Окремо були досліджені пацієнти другої групи, для визначення причин вибору консервативного методу лікування. Для цього були зіставлені клінічні дані та морфологічні зміни цієї групи пацієнтів. Пацієнти були розподілені на 3

групи залежно від наявності гематомієлії, не усуненої компресії спинного мозку та корінців, а також травми без компресії спинного мозку та гематомієлії (табл. 3).

Таблиця 3

### Розподіл пацієнтів другої групи залежно від морфологічних змін

I гр. (з гематомієлією)	II гр. (з не усуненою компресією спинного мозку)	III гр. (без компресії та гематомієлії)
6 пацієнтів (7%)	42 пацієнти (51%)	35 пацієнтів (42%)

На початку лікування, згідно зі шкалою Frankel, були отримані такі дані (табл. 4).

Для дослідження терміну виконання операції та подальшого аналізу його впливу на результат

лікування хворі були розбиті на 5 груп: операції виконані до 24 годин, від 24 до 72 годин, 3–7 діб, 7 діб – 1 місяць та більше 1 місяця (табл. 5).

Таблиця 4

### Розподіл пацієнтів згідно зі шкалою Frankel

A	B	C	D	E
11(8 %)хворих	40(31 %) хворих	31(24 %) хворий	33(25 %) хворих	15(12 %) хворих

Також було досліджене місце проведення операцій (табл. 6).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами дослідження, більшість хворих з наслідками ускладненої хребетно-спинномозкової травми (50%) отримали III групу ін-

валідності. Двадцять сім відсотків мали другу, а двадцять три відсотки – першу групу інвалідності.

Згідно з даними дослідження, до більшості (64%) хворих із ускладненою хребетно-спинномозковою травмою застосовані консервативні методи лікування. Для визначення патології, до



якої застосували консервативний метод лікування, ця група була досліджена більш детально. Встановлено, що пацієнти з гематомієлією, а також пацієнти з травматичним ураженням спинного мозку та корінців без компресії нервових структур, для лікування яких оперативні методи не застосовують, склали 49% (разом). Пацієнти, які мали не усунену компресію нервових структур, до яких мали б застосовувати оперативні методи лікування, склали 51%.

При визначенні нервових порушень за шкалою Frankel були отримані такі результати: А-8%, В-31%, С-24%, D-25%,Е-12%.

Тільки 24% хворих були оперовані в гострому періоді ускладненої хребетно-спинномозкової травми, з них 4% були реоперовані згодом. Також 12% склали пацієнти, які були оперовані у відновному періоді, у зв'язку з не усуненою компресією.

Таблиця 5

### Термін виконання операцій

Термін	Абс.	%
<24 годин	0	0
24-72 години	1	2
3-7 діб	11	23,5
7 діб-1 місяць	24*	51
> 1 місяця	11	23,5

Примітка. \* – p<0,05

Термін виконання операцій – один з найважливіших чинників (поряд із об'ємом оперативного втручання), від якого залежать результати лікування хворих з ускладненою хребетно-спинномозковою травмою. Чим швидше проведена операція та виконана декомпресія зі стабілізацією хребта, тим більше шансів на відновлення функцій ураженого відділу спинного мозку [3]. Об'єм операції є темою подальших досліджень, а термін виконання операцій свідчить про затягування часу операцій. Переважна більшість інвалідів (51%), внаслідок ускладненої хребетно-спинномозкової травми, оперувались у термін від 7 діб до 1 місяця. За цей час деструктивні явища в ураженій ділянці спинного мозку набувають незворотного характеру не тільки в зоні некрозу, але й у зоні ішемії гинуть нейрони та їх відростки (провідні шляхи). Внаслідок цього значно погіршуються результати подальшого відновного лікування. Також значна частка хворих - 23,5% оперувалась більше ніж через місяць з моменту травми (частина тих пацієнтів, яким все-таки знадобилася операція у відновному періоді ускладненої хребетно-спинномозкової травми). Лише один пацієнт був оперований у термін від 24 до 72 годин, та жоден у першу добу після травми. З 3 по 7 добу після травми було прооперовано 23,5% пацієнтів, що хоч і раніше, ніж операції з 7 доби до 1 місяця, але все ж припадає на термін максимального

післятравматичного набряку (також вважається запізним терміном для втручання).

Оперативні втручання проводили в спеціалізованих стаціонарах обласних лікарень та профільних інститутів (94% операцій). Два та чотири відсотки операцій, виконаних у районних та міських лікарнях, були також проведені нейрохірургами обласних лікарень, які прибули по лінії санавіації на консультацію. Причому операції проведені цими спеціалістами й виконані в найкоротший термін. Наприклад, єдиний хворий, оперований у термін від 24 до 72 годин, і був пацієнтом районної лікарні.

Таблиця 6

### Місце проведення операцій

I райлікарня	II міськлікарня	III Обллікарня/спецстаціонар
1	2	44*
2%	4%	94%

Примітка. \* – p<0,01

### ВИСНОВКИ

1. Надання медичної допомоги при ускладненій хребетно-спинномозковій травмі в Україні потребує подальшого удосконалення, безумовної відповідності клінічним протоколам лікування.

2. Понад половина хворих (51%) з-поміж тих, кого лікували консервативно, мали не усунуту компресію спинного мозку або його корінців.

3. За даними МСЕ, кожний шостий хворий (16%) з ускладненою хребетно-спинномозковою травмою оперований (чи реперований) у віддалені строки травми.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим за спеціальностями «Нейрохірургія» та «Дитяча нейрохірургія» / Укр. нейрохірургічний журнал. – 2008. – №3. – С. 224.

2. Наказ № 222 від 24.07.1998 «Про удоскона-

лення спеціалізованої медичної допомоги при хребетно-спинномозковій травмі».

3. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із хребетно-спинномозковою травмою: методичні рекомендації / М.Є. Поліщук [та ін.] – К., 2006. – 36с.



УДК 616.311:611.018.73]:616-08-056.24

*Є.Н. Дичко*\*,  
*А.В. Самойленко*\*\*,  
*І.А. Романюта*\*\*,  
*В.І. Шарипов*\*\*

### ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ПАТОЛОГІЄЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА: ТЕПЕРІШНЯ ТА МАЙБУТНЯ

*Дніпропетровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини\**  
*кафедра стоматології*

*(зав. – к. мед. н., доц. І.І. Самойленко)*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»\*\**

*кафедра терапевтичної стоматології*

*(зав. – д. мед. н., проф. А.В. Самойленко)*

**Ключові слова:** організація  
допомоги, рівні лікарської  
допомоги

**Key words:** organization of help,  
levels of medical help granting

**Резюме.** Один из сложных разделов стоматологии, каким является мукология, имеет ряд проблемных вопросов как в диагностике, лечении так и профилактике патологии. Подобные сложности зависят от недостаточности понимания природы заболеваний и повреждения слизистой оболочки полости, что предстоит углубленно изучать специалистам. Особое внимание уделяется организации оказания неотложной и плановой помощи лицам, страдающим на воспалительные, дистрофические, травматические и иные поражения СОПР, именно организационные формы во многом обеспечивают их эффективность врачебной помощи. При этом следует учитывать, что значительная часть заболеваний СОПР представляет угрозу для больного в результате малигнизации элементов поражения (декубитальная язва, лейкоплакия) или клинических признаков тяжелого соматического заболевания (лейкемия, истинная пузырчатка) нередко с вероятным летальным исходом. Этим можно объяснить серьезность проблемы, связанной с качеством, а иногда, жизнью больного. Поэтому, мукология, как раздел современной терапевтической стоматологии взрослых и детей в организационном плане предусматривает оказание врачебной помощи лицам, у которых возникли поражения СОПР, по четырехуровневому принципу. На первом уровне врач-стоматолог общей практики, на втором- врач-муколог стоматологического центра, на третьем и четвертом – научные работники, специалисты профиль-

ных стоматологических кафедр медицинского университета. Подобная форма имеет достаточно большой временной отрезок и считается относительно эффективной. В будущем предлагается предусмотреть лишь двухуровневый принцип: первый- диспетчерские функции врача общей практики и проведение неотложных вмешательств в этих условиях. И на последнем, заключительном уровне лечения больного в специализированном медицинском центре амбулаторно или стационарно с участием специалистов-стоматологов.

**Summary.** *Mucology, being one of complicated branches of dentistry, has a number of problem issues both in diagnostics, treatment and prevention of pathology. Mentioned above difficulties depend on insufficiency of understanding of diseases nature and lesion of oral cavity mucosa (OCM); this has to be profoundly studied by specialists. Special attention is given to organisation of urgent and scheduled care rendering to the patients suffering from inflammatory, dystrophic, traumatic and other lesions of OCM; namely organisational forms provide efficacy of medical care. There with, it should be taken into account, that great part of OCM diseases present significant threat for a patient resulting from malignization of elements of lesion (decubital ulcer, leukoplakia) or clinical signs of severe somatic disease (leukemia, true pemphigus) of ten with probable lethal outcome. This explains serious character of problem, connected with quality of life and sometimes with patient's life. That is why, mucology as a branch of modern dentistry both of adults and children in organization aspect envisages medical care rendering in case of OCM by four-level principle. First level - dentist of general practice, second – doctor-mucologist of specialized dentistry center, third and fourth level – scientists, specialists of special departments of dentistry of medical schools. Such a form of medical care is considered to be effective, having rather big time period. In future it is envisaged to have only two – level principle: first – dispatcher's functions of doctor of general practice performing emergent interventions in this conditions. And at last, final level – treatment in a specialized medical center – out – patient treatment or in – patient treatment with participation of specialist-dentists.*

Відомо, що захворювання, ураження та пошкодження слизової оболонки порожнини рота (СОПР) становлять досить значний відсоток від стоматологічних патологічних процесів, і ця цифра коливається від 1 до 10% за різними авторами [1, 3, 7]. У більшості випадків вони супроводжуються суттєвими больовими відчуттями, що значно впливає на процес прийому їжі та мовне спілкування в негативному плані. Акт жування, ковтання, розмови настільки подразнюють елементи ураження на покривних тканинах ротової порожнини, провокуючи виникнення та посилення болю, що хвора людина досить рідше утримується від необхідних фізіологічних потреб, чим значно погіршує якість життя [4, 5, 6]. Адже органи ротової порожнини належать до дуже чутливих больових рефлексогенних зон організму і це не може не впливати на стан нервової, вегетативної, серцево-судинної систем, особливо змінюючи тонічні властивості середовища та секреторну діяльність. Звідси навіть незначні за розміром пошкодження СОПР мають суттєвий вплив на стан гомеостазу хворого. І це завжди необхідно враховувати при складанні плану лікарської

допомоги, у якому знеболюючі засоби повинні передувати іншим за призначенням [2, 8].

Патологія СОПР має неоднозначне походження. Умовно фактори, що сприяють виникненню її патологічних змін, можна розподілити на дві групи: це ті, що є явно зрозумілі, тобто зовнішні, або ж екзогенні, та ті, що доволі приховані, або ж ендогенні. За ознаками походження екзогенні фактори, як травмуючі та ушкоджуючі покривні тканини ротової порожнини, різноманітні: механічні, хімічні, термічні та радіаційні. Ті зовнішні чинники, що завдали гостре ушкодження СОПР, добре відомі постраждалому і виліковуються протягом короткого терміну залежно від масштабу та тяжкості травми. Як правило, вони не загрожують здоров'ю та життю хворого. Разом з тим хронічне та довготривале зовнішнє подразнення СОПР чинить більше через виникнення стійкого хронічного запалення з непередбачуваними наслідками аж до малигізації ділянки ушкодження. Таким, наприклад, може стати декубітальна виразка та лейкоплакія як факультативний або навіть облігатний предрак. Варто зауважити, що з усього масиву захворювань СОПР травматичні стоматити становлять

близько 10% випадків і в цілому мають передбачуваний характер як у плані діагностики, так і лікуванні та реабілітації хворого.

Значно складніше відношення до захворювань СОПР, викликаних ендогенними чинниками (понад 90%). Вони потребують від лікаря достатньо глибоких знань особливостей різноманітних соматичних захворювань, адже більша їх частина виникає на тлі гострих або хронічних патологічних процесів внутрішніх органів та систем. Сучасні знання з природи цих захворювань в аспекті їх діагностики, лікування та профілактики, вміння оцінити необхідні лабораторні показники стану здоров'я хворої людини та узгодити лікувально-профілактичні та реабілітаційні заходи з відповідним за фахом лікарем-консультантом, тісний зв'язок з медичними центрами обласного чи міського рівня є запорукою успіху в лікувальному процесі патології СОПР. Адже вірусні, інфекційні, зокрема викликані специфічними збудниками запалення, алергійні та інші численні за своїми чинниками стоматити можна успішно лікувати лише у відповідних спеціалізованих умовах за участі конкретного фахівця сумісно з мукологом стоматологічного профілю. На жаль, несвочасне діагностування уражень СОПР на тлі соматичних змін в організмі людини та запізніле цілеспрямоване лікування хворого на організаційному рівні загрожує не лише здоров'ю, але й життю постраждалого. Це висока відповідальність, яка лежить на лікарів-стоматологів мукологів.

На жаль, сучасна вузівська підготовка фахівця-стоматолога за новим навчальним планом не дозволяє сподіватись на глибокі знання в теоретичному та загально-медичному аспекті. Можливо, в цьому є свої переваги, адже навчання дантиста в нашій країні відповідає вимогам загальноєвропейського рівня. Але при нинішній системі надання лікарської допомоги хворим на ураження СОПР, що склалась десятиріччями в нашій країні, є тимчасовою та не дуже відповідною сучасним вимогам ефективного лікування цієї патології.

На сучасному етапі розвитку вітчизняної стоматології організація розділу мукології має декілька рівнів. На першому рівні, коли хворий звертається за допомогою у зв'язку із виникненням проблеми в слизовій оболонці ротової порожнини в державний чи госпрозрахунковий стоматологічний центр, його обслуговує лікар-стоматолог загальної практики. Зрозуміло, що лікар-дантист не має ні достатніх знань, ні досвіду з діагностики та лікування досить складної та ризикової за своїми наслідками патології і

за своїм розумінням проводить лікувально-профілактичні заходи. Тобто його дії носять симптоматичний напрямок. І якщо пошкодження СОПР мають екзогенний характер з добре відомими чинниками їх походження, то ефективність такого лікування в цілому забезпечується. Але коли захворювання СОПР мають ендогенну природу, то запропонований лікарем набір лікувальних заходів не має очікуваної результативності. Тому логічно перевести хворого на другий рівень надання допомоги, що виконується лікарем-мукологом державної установи міського чи обласного рівня. Маючи достатній лікарський досвід у цьому напрямку, муколог має змогу розширити діагностично-лікувальний процес та цілеспрямовано організувати лікування хворого, у разі необхідності залучаючи консультантів відповідного соматичного профілю. Існують випадки, коли й на другому етапі вичерпної допомоги хворий не отримує. Тому логічно перевести його на третій рівень допомоги, що виконується науковими співробітниками профілюючих кафедр стоматологічного факультету медичного університету. Більш за все такі хворі знаходяться під наглядом кафедр терапевтичної чи дитячої стоматології. На жаль, у низці випадків навіть такий рівень комплексного лікування а ні хворого, а ні лікаря не задовольняє, тому лікувальні та реабілітаційні задачі вирішуються на новому, четвертому рівні. Цей рівень можливий лише в умовах стаціонару спеціалізованого стоматологічного лікувально-профілактичного центру міста чи області кафедри терапевтичної чи хірургічної стоматології відповідно до самого захворювання, при якому формується патологічна зміна СОПР.

Разом з тим така структура рівнів надання лікарської допомоги особам, які хворіють на патологічні зміни СОПР, особливо хронічного перебігу, маючи визнані позитивні наслідки за результативністю реабілітації хворих, володіє суттєвими негативними ознаками на кожному з чотирьох рівнів. Тому в майбутньому для покращення діагностичного та лікувально-профілактичного і реабілітаційного процесу логічно започаткувати лише два рівні організації роботи лікарів у розділі мукології стоматологічного фаху. На першому, коли хворий звертається за стоматологічною допомогою при ураженні СОПР до лікаря-стоматолога загальної практики в державний чи госпрозрахунковий спеціалізований центр (кабінет чи відділення), лікар у більшості випадків виступає як диспетчер. В умовах свого кабінету лікар має можливість встановити попередній діагноз з метою виз-

начення профілю спеціалізованого медичного центру, прогнозувати яким стане вирішальний та заключний рівень лікування хворого. Особливо це стосується тих осіб, у яких патологічні зміни СОПР мають очевидну соматичну природу їх виникнення. Це можуть бути міські чи обласні спеціалізовані медичні центри, такі як неврологічний, ендокринологічний, кардіологічний, онкологічний, гастроентерологічний, алергологічний, гематологічний, дерматологічний тощо. Лікар-стоматолог, краще муколог, який постійно практикує в такому медичному центрі, має досвід з сучасної діагностики, лікування та реабілітації хворих такого напрямку і разом з консультантом центру проводять цілеспрямований та спеціалізований лікувальний процес з використанням необхідних специфічних засобів та

симптоматичної терапії в ротовій порожнині. Такий підхід до організації роботи в мукології має більшу ефективність, ніж сучасний варіант чотирирівневого порядку. Разом з тим, лікарю-стоматологу загальної практики першого рівня допомоги хворому на патологію СОПР можна в повному обсязі забезпечити успішне лікування травматичних стоматитів при явно зрозумілій екзогенній патології як надання допомоги за невідкладним станом. Характер лікарської допомоги при очевидних ендогенних ураженнях покривних тканин ротової порожнини визначає муколог спеціалізованого медичного центру.

Таким чином, логічно сформований та чітко реалізований дворівневий підхід має свої переваги за ефективністю кінцевого результату в мукології.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровский Е.В. Атлас заболеваний слизистых и полости рта / Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон. – М.: Медицина. 2001. – 703 с.
2. Дычко Е.Н. Противорецидивная терапия многоформной экссудативной эритемы / Е.Н. Дычко, А.В. Штомпель, П.Л. Срибник // Сб. трудов науч.-практ. конф. ДМИТиНМ, 2012. – С. 35-36.
3. Дичко Є.Н. Тактика диспансеризації хворих на лейкоплакію / Є.Н. Дичко, І.Б. Зебзєєва, Л.В. Макушева // Сб. тезів II наук.-практ.конф. “Інновації в стоматології”. – 2012. – С. 62-63.
4. Ковач І.В. Рівень гігієнічних знань і навичок дітей та їх вплив на стан порожнини рота / І.В. Ковач, А.В. Вербицька // Тези ювілейної міжнар. наук. практ. конф. – Івано-Франківськ, 2009. – С.79-80.
5. Обґрунтування профілактики та лікування запалень пародонта у дітей з конституційно-екзогенним ожирінням / А.В. Самойленко, І.А. Романюта, Є.Н. Дичко, І.А. Романюта, Є.Н. Дичко // Медичні перспективи. – 2008. – Т. XIII, № 4. – С. 150-152.
6. Тактика врача в диагностике и лечении острого псевдомембранозного кандидоза у детей / Е.Н. Дычко, А.В. Штомпель, П.Л. Срибник, О.А. Кисенер [и др.] // Сборник трудов науч.-практ. конф. ДМИТиНМ, 2012. – С. 34-35.
7. Хоменко Л.А. Терапевтическая стоматология детского возраста / Л.А. Хоменко. – К.: Книга плюс, 2007. – 815 с.
8. Selving K.A. Periodontae Wound healing and regeneration / K.A.Selving, U.M.Wikesjio // J. Periodontology. – 1999. – P. 21-39.



УДК 616-085(092) КРИЖАНІВСЬКА І.І.

**ДО СТОРІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК,  
ПРОФЕСОРА, ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА НАУКИ УКРАЇНИ  
ТА ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА ВИЩОЇ ШКОЛИ УКРАЇНИ  
ІННИ ІЛАРІОНІВНИ КРИЖАНІВСЬКОЇ**

25 червня виповнюється 100 років від дня народження видатного ученого, суспільного діяча та організатора вітчизняної медичної освіти, заслуженого діяча науки України, заслуженого діяча вищої школи України, доктора медичних наук, професора Інни Іларіонівни Крижанівської.

Є люди, біографія яких ніби концентровано відбиває шлях народу на певному історичному етапі. Їх життя показує нам, як багато важливого й значущого може зробити людина. І.І. Крижанівська – одна з таких.

Інна Іларіонівна народилася в Черкасах у родині вчителів. Після семирічної школи обрала медицину і вступила до Дніпропетровського медичного технікуму. По закінченні його працювала фельдшером. Свою освіту вона продовжила на лікувальному факультеті Дніпропетровського медичного інституту, який з відзнакою закінчила у 1938 р. До 1940 р. працювала спочатку лікарем-ординатором, а потім завідувачою терапевтичним відділенням Ігреської психіатричної лікарні.

У 1940р. вона одержує призначення на посаду головного лікаря обласної лікарні в м. Чернівці. Літом 1941 р., після переведення чоловіка на роботу в м. Сімферополь, І.І.Крижанівська вступила до клінічної ординатури при кафедрі внутрішніх хвороб Кримського медичного інституту. Тут її застала війна. З двома малолітніми синами кілька разів евакуювалася, працювала лікарем на сільській ділянці в Краснодарському краї, потім у Грузії. Важкими, голодними були роки евакуації. Але вона витримала, була опорою хворому батьку, двоюрідній сестрі, дітям.

У 1943 р. услід за наступаючою Радянською армією вона повернулася в рідний Дніпро-



петровськ. Ще не вся область була звільнена від окупантів, місто стояло в руїнах. Лікар-ординатор, потім завідувач терапевтичного відділення обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова. Найтяжчі хворі, дистрофіки, сотні й тисячі людських трагедій. Але й у таких умовах удавалося допомогти хворим. У 1946 р. вона одержала нагороду – медаль “За доблесну працю у Великій Вітчизняній війні”.

Після довгоочікуваної Перемоги йшли роки і життя поступово налагоджувалося. У 1947 р. лікар І.І. Крижанівська стала асистентом кафедри факультетської терапії і почала активну наукову працю.

У 1953 р. захищена кандидатська дисертація, у 1957 р. – докторська на тему “До оцінки лікувальної дії вітаміну В<sub>1</sub> при хронічній недостатності кровообігу у світлі обмінних процесів”.

У березні 1956 р. вона стає завідувачою кафедрою факультетської терапії, а в серпні 1957 р. відряджається в Монгольську Народну Республіку, де два роки працює завідувачою кафедрою терапії Монгольського державного університету ім.Чойболсана.

Після повернення з Монголії професор І.І. Крижанівська була обрана завідувачем кафедри госпітальної терапії Дніпропетровського медичного інституту, а з грудня 1959 р. призначається проктором з навчальної роботи. З серпня 1964 по червень 1981 року (17 років) працює ректором цього інституту, одночасно завідує кафедрою терапії.

Цей період життя І.І.Крижанівської безсумнівно можна назвати самим плідним. Разом з колективом інституту за підтримки керівництва

міста й області вдалося створити 2 нових факультети – стоматологічний і удосконалення лікарів, відновити зруйновані корпуси, побудувати 5 студентських гуртожитків, спорткомплекс, басейн, створити музей історії інституту та спортивно-оздоровчий табір.

Активно велася і наукова праця: професор І.І. Крижанівська брала участь у багатьох з'їздах терапевтів і кардіологів, була делегатом міжнародних конгресів за кордоном. Основні наукові праці І.І. Крижанівської були присвячені вивченню хвороб серцево-судинної системи, зокрема питанням патогенезу і лікування хронічної недостатності кровообігу. Вона була однією з перших, хто розглядав патогенез ХНК як процес, пов'язаний з порушеннями обміну на рівні клітини. У монографії “Вітамин В<sub>1</sub> при хронічній недостатності кровообігу” (1967 р.) вона показала роль порушень метаболізму при серцевій недостатності і можливості їх корекції. Її роботи з вивчення вітамінного й вуглеводного обміну при серцевій недостатності стали основою для формування терапевтичної школи. Подальші дослідження нейро-гуморальної регуляції, гемодинаміки і морфофункціонального стану міокарда сприяли появі нового розуміння патогенезу й обґрунтуванню методів диференційованого лікування серцевої недостатності. Під її керівництвом виконано 9 докторських і 49 кандидатських дисертацій. Вона є авто-

ром 11 монографій і понад 300 статей, нагороджена Золотим дипломом ВДНГ України.

Інна Іларіонівна була не тільки видатним вченим, але й талановитим педагогом, яка виховала не одне покоління майбутніх лікарів. Як керівник та вчитель вона завжди вміла довірити людині відповідальну задачу, сприяти у її вирішенні та строго контролювати результати праці. Вона ретельно готувала свою зміну. Це сприяло тому, що І.І.Крижанівська завжди залишала свій пост достойній та висококваліфікованій людині. Так було й по закінченні ректорської роботи, і при передачі кафедри.

Заслуговує глибокої поваги громадська діяльність цього видатного вченого та педагога: протягом довгих років вона була депутатом Дніпропетровської міської і обласної Ради народних депутатів, Верховної Ради УРСР двох скликань, делегатом трьох партійних з'їздів, десять років очолювала Дніпропетровський обласний Фонд Миру, була головою Ради Дніпропетровського наукового терапевтичного товариства.

Суспільство високо оцінило її заслуги. І.І. Крижанівська була нагороджена орденами Леніна, Жовтневої Революції, Дружби народів, двома орденами Трудового Червоного Прапора та шістьма медалями. Сучасна українська держава відзначила її орденом Княгині Ольги третього ступеня. Її ім'я внесено до видання “Жінки України”.

**Ректорат та профком ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
Дніпропетровське обласне товариство терапевтів**

