

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

MEDICAL PERSPECTIVES

2013 Том XVIII № 2

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

www.dsma.dp.ua

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

Реєстраційне 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 № 11 від 30.05.2013р.)

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

Журнал зареєстровано в міжнародних базах
даних РИНЦ (Russian Science Citation Index),
ВИНИТИ, Ulrich's Periodicals Directory

Підписано до друку 19.06.2013р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк 8,3
Зам. № 154 Тираж 500 примірників

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

Т.О. ПЕРЦЕВА

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 № 2

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Іванов А.В. Профілактика порушень поведінкових реакцій шурів при застосуванні ноотропів з вальпроатом натрію

Волощук Н.І. Вплив рівня тестостерону у самців шурів на гастротоксичну дію нестероїдних протизапальних засобів

4

Ivanov A.V. Prevention of disorders of behavioral reactions in rats using nootropics with sodium valproate

9

Voloshchuk N.I. The influence of testosterone level in male rats on gastrototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Дзяк Г.В., Васильєва Л.І., Сапожниченко Л.В., Калашникова О.С., Аносова Н.П., Мелешик Л.В. Діастолічна функція лівого шлуночка та рівень N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду у хворих на фібриляцію передсердь

17

Dzyak G.V., Vasylieva L.I., Sapozhnychenko L.V., Kalashnykova O.S., Anosova N.P., Meleschik L.V. Left ventricular diastolic dysfunction and N-terminal probrain sodium-uretic peptid level in patients with atrial fibrillation

Перцева Т.О., Белослудцева К.О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу

25

Pertseva T.O., Bielosludtseva K.O. Individualization of antibacterial therapy in severe community acquired pneumonia considering systemic inflammation and immune status

Перцева Н.О., Турлюн Т.С. Вплив лозартану на ультраструктурну морфологію формених елементів крові у хворих на цукровий діабет та артеріальну гіпертензію

31

Pertseva N.O., Turlyun T.S. Effect of losartan on the ultrastructural morphology of blood cells in patients with diabetes mellitus and hypertension

Калашникова О.С. Серцево-судинний ризик у пацієнтів з неклапанною персистуючою фібриляцією передсердь

40

Kalashnykova O.S. Cardio-vascular risk in patients with non-valvular persisting atrial fibrillation

Скоромная А.С., Хомич А.В., Романенко С.В., Коваль Е.А. Ефективність гіполіпидемічної терапії и характер течения ИБС после стентирования коронарных артерий

46

Skoromna A.S., Khomych A.V., Romanenko S.V., Koval O.A. The lipid-lowering therapy effectiveness and IHD course after coronary stenting

Зорін М.М. Пункційна лазерна мікродиссектомія в лікуванні великих гриж поперекового відділу хребта

54

Zorin M.M. Puncture laser microdiscectomy in treatment of large lumbar spinal hernias

Кресюн В.Й., Філюк В.В., Антоненко П.Б., Рогач К.К., Даниленко Ю.М., Мозолевич Г.В. Генотип цитохрому-450 2С9 у хворих на туберкульоз

61

Kresyun V.I., Filyuk V.V., Antonenko P.B., Rogach K.K., Danylenko Yu.M., Mozolevych G.V. Genotype of cytochrome-450 2C9 in patients with tuberculosis

Костюкевич О.М. Визначення рівня ендogenous еритропоєтину сироватки для диференційної діагностики справжньої поліцитемії та симптоматичних еритроцитозів

66

Kostyukevych O.M. Determining level of endogenous serum erythropoietin for differential diagnosis of polycythemia vera and symptomatic polycythemia

Безсмертний Ю.О. Мутація промотора гена синтази оксиду азоту eNOS T786C у хворих з хибними суглобами довгих кісток: зв'язок з рівнем ліпідів та ендотеліальною функцією судин

73

Bezsmertnyi Yu.O. Mutation of the gene promoter synthase nitric oxide eNOS T786C in patients with pseudarthrosis of long bones: relationship with lipid levels and endothelial function

Вишніченко С.І. Показники невротизації та стан психічної дезадаптації у працівників органів внутрішніх справ

79

Vyshnichenko S.I. Neurotization indicators and state of mental desadaptation in personnel of internal affairs organs

Потапов В.О., Донська Ю.В., Івах І.В., Галицька Н.Г., Медведєв М.В. Епідеміологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів жіночої репродуктивної системи

84

Potapov V.O., Donska Yu.V., Ivach I.V., Halytska V.H., Medvedyev M.V. Epidemiologic peculiarities of combined hyperproliferative processes of female reproductive system

Банахевич Р.М. Можливості використання магнітно-резонансної томографії в обстеженні пацієнток з рецидивним генітальним пролапсом

88

Banakhevych R.M. Possibilities of magnet-resonance tomography usage while examining patients with recurrent genital prolapse

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2013 Том XVIII № 2

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Колесник К.О., Денга О.В., Макаренко О.А. Оцінка ефективності застосування препаратів «Ехінацея композитум С» і «Терафлекс» при ортодонтичному переміщенні зубів на тлі експериментального зобу

Альберт Є.Л., Лиско О.І. Математичне моделювання напружено-деформованих станів зубів нижньої щелепи при використанні комбінованої знімної шини-протеза

Бушма Н.В., Косенко К.Н., Денга О.В. Распространённость и интенсивность основных стоматологических заболеваний у детей г. Симферополя

Денга О.В., Шумилина Е.С. Профилактика и лечение поражений СОПР, обусловленных химиотерапевтическим лечением, у больных раком молочной железы

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Білецька Е.М., Чекман І.С., Онул Н.М., Каплуненко В.Г., Стусь В.П. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації

Щудро С.А. Методологічні підходи до оцінки здоров'я підлітків

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Гінзбург В.Г., Лехан В.М., Ламза О.Є. Нормативи навантаження на лікарів стаціонарних відділень офтальмологічного профілю лікарень інтенсивного лікування, виходячи з обсягів виконуваної роботи

92 Kolesnik K.A., Denga O.V., Makarenko O.A. Estimation of efficacy of «Echinacea compositum C» and «Teraflex» application in orthodontic moving of teeth on the background of experimental goiter

100 Albert Ye.L., Lysko O.I. Mathematic modeling of stress-deformed states of low jaw teeth while using combined removable splint-denture

104 Bushma N.V., Kosenko K.N., Denga O.V. The prevalence and intensity of the main dental diseases in children of Simferopol

108 Denga O.V., Shumilina Ye.S. Prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced oral lesions in patients with breast cancer

PREVENTIVE MEDICINE

114 Beletskaya E.M., Chekman I.S., Onul N.M., Kaplunenko V.G., Stus V.P. Bioprotective effect of zinc in macro- and nanoaquachelate form on embryonal development of rats in conditions of lead intoxication

120 Shudro S.A. Methodological approaches to estimation of teenagers' health

SOCIAL MEDICINE

128 Ginzburh V.H., Lekhan V.M., Lamza O.Ye. Normative workload on physicians of ophthalmological in-hospital departments of intensive care hospital, depending on the volume of work performed

УДК 615.214:616.89-008.447-084-092.9

А.В. Іванов

ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НООТРОПІВ З ВАЛЬПРОАТОМ НАТРІЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки
(зав. – д.м.н., проф. В.Й. Мамчур)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
pharmacology, clinical pharmacology and pharmacologic economy department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: ivanov333@ukr.net

Ключові слова: поведінкові реакції, м'язовий тонус, вальпроат натрію, пірацетам, цитиколін, мемантин
Key words: behavioral reactions, muscle tone, sodium valproate, piracetam, citicoline, memantine

Реферат. Профилактика нарушений поведенческих реакций крыс при применении ноотропов с вальпроатом натрия. **Иванов А.В.** Применение противосудорожных средств может провоцировать ряд побочных эффектов, в том числе возможны изменения поведения и психоэмоционального состояния людей, больных эпилепсией, вероятно появление немотивированной агрессии, нервозности, нарушения координации, тяги ко сну, энцефалопатии. Однако и сама эпилепсия как хроническая неврологическая патология вызывает когнитивный и «эпилептический» дефицит, у больных развивается общая замедленность, инертность психической деятельности, снижение познавательных способностей. Поэтому целесообразно сочетать антиконвульсанты с ноотропами, обладающими способностью защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям, а также снижать неврологические дефициты, восстанавливать нарушенные мнестические и умственные функции. В статье рассмотрены вопросы применения ноотропов на фоне действия антиконвульсанта вальпроата натрия (80 мг/кг). Тестирование поведенческих реакций белых крыс в тесте «Открытое поле» и мышечного тонуса белых мышей в блиц-тесте «миорелаксация» проводили на 4-е сутки введения ноотропов через 1 час после однократного применения вальпроата натрия. Показано в эксперименте, что вальпроат натрия осуществлял общее депримирующее действие на ориентировочно-исследовательскую активность крыс: двигательная активность снижалась по количеству пройденных квадратов на 62,8% и по количеству вертикальных стоек на 80%, заглядывания в норки уменьшались на 58,7% по сравнению с контролем. В тесте «миорелаксация» вальпроат натрия уменьшал мышечную силу мышей на 38,6%. На фоне применения антиконвульсанта пирацетам (500 мг/кг) не влиял на поведенческие реакции крыс и мышечный тонус мышей. Цитиколлин (500 мг/кг) повышал двигательную активность крыс по количеству пересеченных квадратов на 29,7%, по количеству вертикальных стоек - на 20%, а также повышал исследовательскую активность (количество норок) на 15,8%; выносливость мышей увеличивал на 18,6% относительно вальпроата натрия. Мемантин (10 мг/кг) в комбинации с вальпроатом натрия незначительно снижал (на 8,4%) двигательную активность крыс, однако повышал исследовательскую активность крыс - на 30,5%; удержание мышей на проволоке на 33,3% продлевалось относительно монопрепарата.

Abstract. Prevention of disorders of behavioral reactions in rats using nootropics with sodium valproate. **Ivanov A.V.** Using of anticonvulsants can trigger a number of side effects, such as possible changes in behavior and emotional state of people with epilepsy, risk of unwarranted aggression, nervousness, discoordination, sleepiness, encephalopathies. However, the epilepsy itself as a chronic neurological pathology causes cognitive and "epileptic" deficiency, in patients general retardation, sluggishness of mental activity, decreased cognitive abilities develop. Therefore it is advisable to combine anticonvulsants with nootropics with their ability to protect the brain and increase body's resistance to extreme stress, reduce neurological deficits, restore damaged mnesic and mental functions. The author considered the use of nootropics on the background of anticonvulsant sodium valproate (80 mg/kg). Behavioral reactions of white rats in the test "Open field" and muscle tone of white mice in the test "muscle relaxation" were performed on the day 4 nootropics introduction in 1 hour after a single sodium valproate application. It's shown experimentally that sodium valproate provided systemic depriming action on orientation and exploratory activity of rats: locomotor activity reduced in the number of squares strolled by 62.8% and in the number of vertical uprights by 80%, the amount of peeping into the burrows decreased by 58.7% as compared with the control. In the test "muscle relaxation" sodium valproate reduced muscle strength of mice by 38.6%. Against the background of anticonvulsant application piracetam (500 mg/kg) had no effect on the behavioral responses of rats and muscle tone of mice. Citicoline

(500 mg/kg) increased locomotor activity in the number of squares crossed by 29.7%, in the number of vertical racks – by 20%, and the endurance of mice by 18.6%. Memantine (10 mg/kg) in combination with sodium valproate insignificantly decreased (by 8.4%) locomotor activity of rats, but increased exploratory activity by 30.5%; withholding of mice on the wire prolonged by 33.3% as compared to monotherapy.

Епілепсія - захворювання, що вимагає тривалої, багаторічної (не менше ніж 2 роки після припинення нападів) терапії. Серед пацієнтів - значна кількість дітей і літніх людей, для яких особливо важливим є застосування препаратів з невеликою кількістю побічних явищ, відсутністю токсичного впливу на інші органи й мінімальною взаємодією з іншими препаратами [8]. У контингенті хворих також є значна частка потенційно працездатних молодих людей, для яких застосування нетоксичного високоефективного препарату протягом декількох років з потенційним одужанням є перевагою – на відміну від довічної інвалідності при прийомі антиконвульсантів першої генерації [9]. В останні 20 років вальпроєва кислота та її натрієва сіль - вальпроат натрію - набули широкого застосування в клінічній практиці і зараз вважаються одним з найбільш ефективних протисудомних засобів. Випробування на тваринах і пізніші клінічні випробування продемонстрували, що вальпроєва кислота має мінімальну кардіоваскулярну і транквілізуючу активність. Проте застосування вальпроату натрію може провокувати ряд побічних ефектів: можливий розвиток тремтіння кінцівок, інколи змінюється поведінка пацієнта, його психоемоційний стан, імовірна поява видінь, невмотивованої агресії, нервозності, порушення координації, мігреноподібного болю, тяги до сну, енцефалопатії. Препарат може викликати явища загального пригнічення і втоми. Це необхідно враховувати при призначенні його людям, які виконують напружену фізичну й розумову роботу [10].

Тому доцільно поєднувати антиконвульсанти з препаратами, що впливають на окисно-відновні процеси, нормалізують метаболізм центральної нервової системи (ЦНС), підвищують енергозабезпеченість тканин. Такими препаратами є ноотропи, що мають здатність захищати мозок і підвищувати резистентність організму до екстремальних впливів (гіпоксія → ішемія, травма мозку, епілепсія та ін.), а також знижувати неврологічні дефіцити, відновлювати порушені мнестичні й розумові функції. Здатність окремих препаратів групи ноотропів проявляти протисудомні властивості відома з часу початку їх застосування в клінічній практиці, однак їх використання з цією метою досить обмежене [7]. Це пояснюється тим, що протисудомний потенціал антиамнестичних засобів поступається

існуючим сьогодні профільним засобам антиконвульсивного ряду. В експерименті було показано, що ГАМК і мелатонін дозозалежно продовжували латентний період настання судом у щурів [7]. Пірацетам у дозах 300 і 600 мг/кг протисудомну дію по відношенню до коразолу не мав [2].

Мета роботи - порівняльне дослідження впливу церебропротекторів на поведінкові реакції щурів, фізичну працездатність мишей при дії протисудомного препарату вальпроату натрію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження були проведені на 50 білих нелінійних щурах масою 180 – 220 г та 30 білих нелінійних мишах масою 17-25 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію (температура повітря: $22 \pm 2^\circ\text{C}$, світлий/темний цикл: 12/12 годин).

Препарати: пірацетам (20% розчин для ін'єкцій, по 5 мл, виробництва «Дарниця», Україна) в дозі 500 мг/кг, внутрішньоочеревино, цитиколін («Цераксон», розчин для внутрішнього застосування 100 мг/1 мл по 4 мл, виробництва «Nycomed») у дозі 500 мг/кг, внутрішньошлунково, мемантину гідрохлорид («Мема», таблетки по 10 мг, виробництва «Actavis») у дозі 10 мг/кг, внутрішньошлунково; всі ноотропи вводили 1 раз на добу протягом 4-х діб; вальпроат натрію («Орифил», таблетки по 300 мг, виробництва «Desitin Arzneimittel GmbH») у дозі 80 мг/кг, внутрішньошлунково однократно вводили за 1 годину до експерименту. Всі тварини були випадковим чином розділені на 5 груп по 10 щурів у кожній: група 1 отримувала вальпроат 80 мг/кг; група 2 – вальпроат 80 мг/кг + пірацетам 500 мг/кг; група 3 – вальпроат 80 мг/кг + цитиколін 500 мг/кг; група 4 – вальпроат 80 мг/кг + мемантин 10 мг/кг; група 5 - контрольна група (інтактні щури). Дози ноотропів і вальпроату обирали згідно з даними літератури, а також напрацьовані в нашій лабораторії. Введення ноотропних засобів тривало 4 доби, оскільки для досягнення терапевтичного ефекту вони потребують повторних прийомів.

Методи вивчення поведінки, м'язового тону. Тест «відкрите поле» дозволяє визначити тип дії лікарського засобу на ЦНС, а також з'ясувати характер його впливу на орієнтовно-дослідницьку активність і емоційну сферу експериментальних тварин [1]. Реєстрацію результатів

тестування показників безумовно-рефлекторної активності щурів проводили шляхом підрахунку перетнутих квадратів (горизонтальна рухова активність), кількості підйомів на задні лапи (вертикальна рухова активність), кількості заглядань у «нірки» (дослідницька активність), тривалості актів грумінгу та кількості болюсів дефекацій (емоційно-вегетативні реакції) протягом 3 хвилин спостереження [3]. Визначення фізичної працездатності мишей виконували в тесті «натягнутого дроту» (або «міорелаксація») згідно з методикою [5, 6]. Тестування поведінкових реакцій та м'язового тону проводили на 4-у добу введення ноотропів через 1 годину після однократного застосування вальпроату натрію.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft. Версія 2006. (див. <http://www.analystsoft.com/ru/>) на персональному комп'ютері «Intel Pentium-IV». Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх стандартного відхилення (SD), вірогідність різниці середніх арифметичних (p) за допомогою

критерію Колмогорова-Смірнова та критерію хи-квадрат χ^2 .

Усі експериментальні процедури здійснені згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» та Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати впливу комбінацій ноотропів з антиконвульсантом на поведінку щурів у тесті «відкрите поле» наведено у таблиці 1, на рисунку 1. Дослідження показали, що вальпроат натрію 80 мг/кг здійснював загальну депримуєчу дію на орієнтовно-дослідницьку активність щурів (табл. 1). Так, горизонтальна активність щурів знижується на 62,8% ($p < 0,001$), кількість вертикальних стійок зменшується на 80,0% ($p < 0,001$). Пригнічується і нірковий рефлекс – кількість заглядань у нірки зменшується при застосуванні вальпроату на 58,7% ($p < 0,001$) порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив ноотропів з вальпроатом натрію на показники поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле» (n = 10)

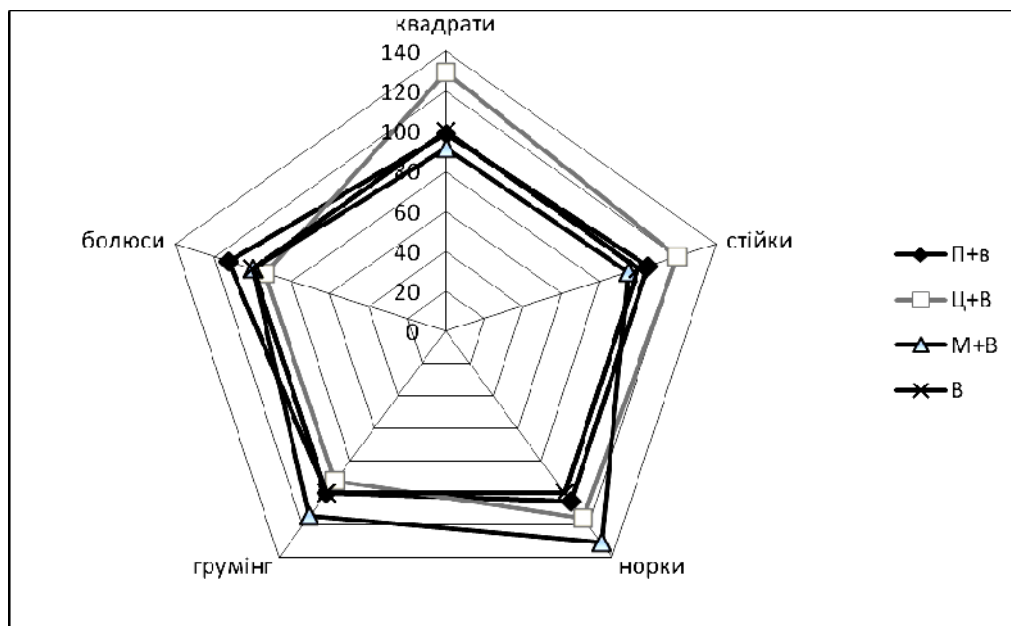
Препарат, мг/кг	Показники тесту «відкрите поле», M \pm SD				
	нірки	квадрати	стійки	грумінг	дефекація
Вальпроат, 80	1,9 \pm 0,74*	13,1 \pm 2,23*	2 \pm 1,41*	1,4 \pm 0,97**	1,6 \pm 0,70
Вальпроат 80 + Пірацетам 500	2 \pm 1,25*	12,9 \pm 2,33*	2,1 \pm 0,74*	1,4 \pm 0,84**	1,8 \pm 1,03
Вальпроат 80 + Цитиколін 500	2,2 \pm 1,32*	17 \pm 3,46*	2,4 \pm 0,84*	1,3 \pm 0,95**	1,5 \pm 1,08
Вальпроат 80 + Мемантин 10	2,1 \pm 0,74*	12 \pm 2,21*	1,9 \pm 1,20*	1,6 \pm 0,97**	1,6 \pm 1,07
Контроль	4,6 \pm 1,5	35,2 \pm 8,05	10 \pm 2,71	2,7 \pm 1,34	2,1 \pm 0,99

Примітка: * - $p < 0,001$ – порівняно з групою контролю, ** – $p < 0,05$ – порівняно з групою контролю

Додавання до антиконвульсанту пірацетаму не призводить до суттєвого відновлення рухової та дослідницької активності щурів.

Сполучення вальпроату з цитиколіном сприяє підвищенню кількості перетнутих квадратів на 29,7% ($p < 0,05$) та вертикальних стійок на 20%, збільшує кількість нірок на 15,8% відносно вальпроату натрію (рис.).

Введення вальпроату з мемантином не впливає на рухову активність щурів, проте значно збільшує дослідницьку активність - кількість заглядань у нірки - на 30,5% ($p < 0,05$) порівняно з монопрепаратом (рис.).



Зміни поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле» в умовах введення ноотропів з вальпроатом натрію (В – вальпроат натрію; П – пірацетам; Ц – цитиколін; М – мемантин)

У тесті «міорелаксація» вальпроат натрію зменшує м'язову силу мишей на 38,6% ($p < 0,001$) порівняно з контрольними (інтактними) тваринами. Ноотропи корегують дію вальпроату натрію різною мірою. Так, введення пірацетама

збільшує час утримування мишей на дроті лише на 10,07%, застосування цитиколіну - на 18,6% ($p = 0,05$), найбільшій витривалості мишей сприяє мемантин – збільшує час перебування на дроті на 33,3% ($p = 0,001$) відносно вальпроату натрію.

Таблиця 2

Зміни міорелаксації мишей при введенні ноотропів з вальпроатом натрію (за даними тесту «натягнутий дріт») (n=6)

Препарат, мг/кг	Показники	
	М, с	SD
Вальпроат, 80	21,5*	3,62
Вальпроат+Пірацетам, 80+500	23,67*	1,63
Вальпроат+ Цитиколін, 80+500	25,5*/**	1,05
Вальпроат+ Мемантин, 80+10	28,67*/**	2,16
Контроль	35	5,4

Примітка: * - $p < 0,001$ – порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з вальпроатом

ВИСНОВКИ

1. Пірацетам, цитиколін і мемантин у комплексному застосуванні з антиконвульсантом вальпроатом натрію різною мірою впливають на поведінкові реакції щурів. Пірацетам практично не впливає на ці показники, цитиколін збільшує рухову активність тварин, мемантин покращує дослідницьку активність щурів.

2. Ноотропи з вальпроатом натрію різною мірою впливають на фізичну працездатність мишей. Пірацетам практично не впливає на витривалість мишей, цитиколін збільшує м'язову силу тварин на 18,6%, а мемантин – на 33,3%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абуладзе Г.В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» / Г.В. Абуладзе // Известия АН СССР. Сер. Биология. – 1983 – Т. 9, № 3. – С. 156-165.
2. Ахапкина В.И. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата Фенотропил / В.И. Ахапкина, Т.А. Воронина // Материалы XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 2004. – С. 70.
3. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
4. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів: [метод. рекомендації]; під ред. акад. Головенко М. А., проф. Громова Л.О. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (метод. рекомендації) / за ред. Стефанова О.В. – К.: видавничий дім «Авіцена», 2002. – 527 с.
6. Калувев А.В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / Калувев А.В. – К., 1998. – 95 с.
7. Ярош А.К. Ноотропная активность комбинации аминалона и мелатонина при курсовом применении / А.К. Ярош, В.И. Мамчур, С.П. Халимончик // Материалы съезда фундаментальных проблем фармакологии. – М., 2003. – С. 306.
8. Beghi E. Randomised controlled monotherapy trials: which comparators to use? / E. Beghi // *Epileptic Disord.* – 2012. – Vol. 14, N 3. – P. 235-241.
9. Kang H.C. Efficacy and safety of the combined therapy of valproic acid and lamotrigine for epileptics / H.C. Kang, Q. Hu, X.Y. Liu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 92, N 17. – P. 1174-1178.
10. Thome-Souza S. Late adverse effects of the coadministration of valproate and lamotrigine / S. Thome-Souza, B. Moreira, K.D. Valente // *Pediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 47, N 1. – P. 47-50.

REFERENCES

1. Abuladze GV. Izuchenie emotsionalnosti krysis i myshyey v povedencheskih i farmakologicheskikh eksperimentah metodom «otkryitoe pole». *Izvestiya AN SSSR. Ser. Biologiya.* 1983;9(3):156-65.
2. Ahapkina VI, Voronina TA. Sravnitel'naya harakteristika nootropnoy aktivnosti preparata Fenotropil. *Materialy XI Ros. nats. kongressa «Chelovek i lekarstvo»;* 2004.
3. Buresh Ya, Bureshova O, Hyuston DP. Metodiki i osnovnyye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya. *Vysshaya shkola;* 1991.
4. Golovenko MA, Gromova LO. Doklinichne vivchennya spetsifichnoyi aktivnostiI potentsialnih protisudomnih preparativ (metod. rekomendatsiyi). *DFTs MOZ Ukrayini;* 2003.
5. Stefanova OV. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv: (metod. rekomendatsiyi). *Vidavnyichiy dim «Avitsena»;* 2002.
6. Kaluev AV. Stress, trevozhnost i povedenie. *Aktualnyye problemy modelirovaniya trevozhnogo povedeniya u zhyvotnyih;* 1998.
7. Yarosh AK, Mamchur VI, Halimonchik SP. Nootropnaya aktivnost kombinatsii aminoronina i melatonina pri kursovom primenenii. *Materialy s'ezda fundamentalnyih problem farmakologii;* 2003.
8. Beghi E. Randomised controlled monotherapy trials: which comparators to use? *Epileptic Disord.* 2012;14(3):235-41.
9. Kang HC, Hu Q, Liu XY. Efficacy and safety of the combined therapy of valproic acid and lamotrigine for epileptics. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(17):1174-8.
10. Thome-Souza S, Moreira B, Valente KD. Late adverse effects of the coadministration of valproate and lamotrigine. *Pediatr. Neurol.* 2012;47(1):47-50.



Н.І. Волощук

ВПЛИВ РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ У САМЦІВ ЩУРІВ НА ГАСТРОТОКСИЧНУ ДІЮ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

кафедра фармакології

(зав.– проф. Г.І. Степанюк)

м. Вінниця, 21000, Україна

Pirogov national medical university, Vinnitsa

pharmacology department

Vinnitsa, 21000, Ukraine

e-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Ключові слова: *гастротоксичність, тестостерон, диклофенак, німесулід, целекоксиб, щури*

Key words: *gastrotoxicity, rats, testosterone, diclophenac, nimesulid, celecoxib*

Реферат. Влияние уровня тестостерона у самцов крыс на гастротоксичность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Волощук Н.И. В работе исследовано влияние разной степени насыщенности организма крыс тестостероном на гастротоксичность диклофенака натрия, нимесулида и целекоксиба. Выявлено, что тестостерон способствовал повышению повреждающего действия НПВС на желудок. У самцов после гонадэктомии множественность и тяжесть поражения желудка снижались в 2,5 раза. Заместительная терапия тестостероном повышала язвобразующую способность диклофенака в 2,9 раза по сравнению с гонадэктомизированными животными, избыточное введение тестостерона способствовало еще большему язвобразованию. Исследование биохимических показателей «защитных барьеров» СОЖ у крыс в зависимости от уровня тестостерона показало, что мужской половой гормон является фактором, снижающим защитный потенциал желудка у самцов крыс. Гонадэктомия самцов способствовала повышению содержания ГАГ, увеличению уровня нитратов и нитритов (на 17,7%), активности СОД (на 16,9%), при одновременном снижении МДА (на 17,3%). Заместительное и избыточное введение тестостерона вызывало противоположное действие. 7-дневное введение диклофенака натрия самцам крыс приводило к появлению макроскопических изменений в желудке крыс, а также сопровождалось снижением продукции ГАГ, нитратов и нитритов, активности СОД, и повышением содержания МДА. Выявленные изменения выявили прямую корреляционную зависимость с уровнем насыщенности организма крыс тестостероном. Таким образом, учет уровня насыщенности организма тестостероном даст возможность корректировать дозу вводимых НПВС и открывает новые перспективы для выбора оптимальных препаратов-корректоров язвобразующей способности НПВС.

Abstract. The influence of testosterone level in male rats on gastrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Voloshchuk N.I. In experiments on male rats the influence of different degree of saturation of rats organism with testosterone on gastrotoxicity of diclophenac-sodium, nimesulide and celecoxib was investigated. It was shown that testosterone promoted increase of damaging action of NSAIDs on the stomach. After gonadectomy the multiplicity and severity of gastric lesion were by 2,5 less than in intact rats. Replacement therapy with testosterone increased ulcerogenic action of diclophenac by 2,9 times in comparison with rats after gonadectomy. Excessive introduction of testosterone promoted more intensive gastrotoxicity in comparison with intact rats. Investigation of biochemical markers of protective barriers of gastric mucosa in male rats has shown that testosterone is the factor which decreases stomach mucosal defense. Gonadectomy of male rats increases production of glycosaminoglycans, nitrite/nitrates (by 17,7%), and SOD activity (by 16,9%) and at the same time decreases MDA level (by 17,3%). Substitutive and excessive introduction of testosterone caused opposite effect. Introduction of diclophenac sodium during 7 days resulted in macroscopic changes in gastric mucosa and was accompanied with decreasing of glycosaminoglycans, nitrite/nitrates and SOD activity and increasing of MDA level. These changes directly correlated with the level of saturation with testosterone in male organism. Thereby accounting level of androgen saturation in organism of male rats gives possibility to correct the dose of NSAIDs and opens new perspectives for selection of optimal drug-correctors of NSAIDs gastrotoxicity.

Симпатоматичні ушкодження гастродуоденальної зони досить часто є наслідком дії різних факторів, серед яких важливе місце посідає вживання язвобразуючих лікарських засобів. Частота

виникнення таких виразок становить 22,5% [5]. До препаратів із виразною пошкоджуючою дією на ШКТ зараховують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Так, за даними літератури,

прийом НПЗЗ, особливо у пацієнтів похилого віку, підвищує ризик розвитку виразки та кровотечі з гастродуоденальної зони в 10 разів [7]. Ця небажана дія не тільки обмежує ефективність лікування, але й має суттєвий економічний та соціальний вплив. Серед факторів ризику гастроінтестинальних ускладнень при прийомі НПЗЗ виділяють такі: вік старше 65 років, виразковий анамнез, одночасний прийом глюкокортикоїдів або антикоагулянтів, наявність супутніх захворювань серця, печінки й нирок та необхідність тривалої терапії НПЗЗ [17]. Проте питання щодо впливу такого ендогенного чинника як стать на ризик розвитку побічних ефектів НПЗЗ залишається до кінця нез'ясованим. Дані літератури щодо статевої детермінації уражень шлунково-кишкового тракту при прийомі НПЗЗ є суперечливими [2, 3, 4]. Різні етапи розвитку організму (репродуктивний період, старіння), супутні захворювання, прийом гормональних та антигормональних лікарських препаратів супроводжуються досить суттєвим коливанням рівня статевих гормонів. Проте питання, яким чином ці зміни можуть впливати на токсичність НПЗЗ, і зокрема, на гастротоксичність, залишається відкритим. Тому метою нашої роботи було дослідження різного рівня насиченості організму щурів тестостероном на гастротоксичність нестероїдних протизапальних засобів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди виконані на 160 самцях щурів середнього віку (3 місяці), які перебували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Кастрація тварин виконувалась під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) згідно із загальноприйнятими методиками. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) проводили через 21 день після кастрації за допомогою тестостерону пропіонату (завод ООО «Фармадон», м. Ростов-на-Дону) 1 мг/кг підшкірно 1 раз на день протягом 14 днів. Ефект замісної терапії оцінювали за рівнем тестостерону в сироватці крові імуноферментним методом стандартним набором DRG Estradiol Elisa фірми DRG (USA) згідно з інструкцією фірми-виробника. Аналогічні кількості статевих гормонів вводили тваринам без попередньої кастрації (таким чином створювали надлишок статевих гормонів). Контрольні тварини отримували еквівалентні кількості розчинників. Залежно від рівня андрогену самців щурів було розподілено на декілька груп. Кастровані тварини були виділені в окрему групу (група 1). Інші тварини (некастровані та кастровані після замісної гормонотерапії) були розподілені на 3 підгрупи за

рівнем статевих гормонів згідно з методом перцентилів. Групу 2 склали тварини з рівнем гормонів від 0 до 25 перцентила, наступна група (3) – від 25 до 75, і група 4 – від 75 до 100 перцентила.

Як нестероїдні протизапальні засоби використовували неселективний інгібітор ЦОГ-1 та ЦОГ-2 диклофенак натрію («Вольтарен», Novartis) у дозі 5 мг/кг, селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід («Німесіл», Menarini Group) (15 мг/кг), а також специфічний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб («Целебрекс», Pfizer) (20 мг/кг). Для оцінки гастротоксичного ефекту препарати вводили внутрішньошлунково 1 раз на день, 7-10 днів. Стан слизової шлунка оцінювали візуально в балах. Вираховували множинність, тяжкість виразкоутворення, а також виразковий індекс [8]. У гомогенаті слизової шлунка визначали рівень глікозаміногліканів (ГАГ) за вмістом у них гексозамінів. Вміст нітритів та нітратів визначали за реакцією з реактивом Гріса. Рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а активність супероксиддисмутази (СОД) - за ступенем пригнічення окиснення кверцитину. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Excel» з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та перцентильного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження ми виявили, що самці щурів вирізняються більшою схильністю до гастротоксичної дії НПЗЗ, ніж самки. При дослідженні гастротоксичності диклофенаку, німесуліду й целекоксибу (табл. 1) було встановлено, що множинність та тяжкість ураження шлунка під впливом цих препаратів у самців щурів порівняно із самками була більшою в 1,6, 2,3 та 2,5 рази відповідно ($p < 0,05$). Найбільшу гастротоксичність виявляв диклофенак, який викликав перфоративні та пенетруючі виразки у більшості тварин, особливо чоловічої статі, та загибель частини тварин. Целекоксиб виявився менш токсичним, ніж диклофенак, проте він також викликав загибель 1 щура з групи самців. За показником множинності та тяжкості виразкового ураження целекоксиб переважав німесулід, який не спричиняв загибелі тварин протягом 7 днів експерименту, і був найменш токсичним. У самок щурів німесулід не викликав тяжких виразок (II, III та IV ступенів) і лише у 3 самок – поодинокі виразки I ступеня. У той же час у всіх самців були виявлені виразки I ступеня тяжкості, а у деяких – II ступеня.

Множинність та тяжкість ураження шлунка при введенні диклофенаку натрію, німесулід та целекоксибу у самців і самок щурів ($M \pm m$, $n = 10 - 15$)

Умови досліджу	Самці		Самки	
	множинність	тяжкість	множинність	тяжкість
Диклофенак натрію (5 мг/кг)	20,43±1,94	2,05±0,06	12,29±1,70*	1,57±0,06*
Німесулід (15 мг/кг)	7,29±1,84	1,10±0,12	3,14±0,77*	0,88±0,14
Целекоксиб (20 мг/кг)	6,50±1,60	1,31±0,17	2,64±0,87*	0,85±0,25

П р и м і т к и : * – позначено статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$) між самцями та самками

У подальшому на прикладі типового представника нестероїдних протизапальних засобів – диклофенаку натрію - ми дослідили, якою мірою зміни виразкоутворення, спричинені цим НПЗЗ, залежать від рівня чоловічого статевого гормону. Результати показали, що тестостерон проявляв себе як чинник, що збільшував пошкоджуючу дію НПЗЗ на шлунок (табл. 2). Так, у самців після гонадектомії множинність та тяжкість ураження шлунка зменшувались в 2,5 рази ($p < 0,05$). На тлі замісного введення тестостерону

кастрованим самцям спостерігалось підвищення показника множинності виразкоутворення диклофенаку в 2,9 рази порівняно з гонадектованими тваринами, і практично відповідало показнику інтактних тварин. Надлишкове введення андрогену інтактним самцям сприяло ще більшому зростанню показників множинності виразкоутворення, яке становило 18,3% ($p < 0,05$), порівняно з тваринами без змін гормонального статусу.

Ульцерогенний ефект диклофенаку у самців щурів за умов гонадектомії, замісної гормональної терапії та надлишкового введення тестостерону ($M \pm m$)

Показник	Інтактні	Інтактні +тестостерон	Гонадектомія	Гонадектомія+тестостерон
Множинність	21,2±1,12	25,1±1,23*	9,00±1,40*	26,8±1,94*#
Тяжкість	1,99±0,04	1,99±0,04	1,30±0,08*	1,98±0,11#
Виразковий індекс	4,67	4,8	2,67	4,2

П р и м і т к и : 1. * – статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами; 2. # –статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з тваринами після гонадектомії

Таким чином, ми показали, що гастротоксичність диклофенаку натрію у самців суттєво змінюється залежно від вмісту чоловічого статевого гормону.

Відомо, що гастротоксична дія НПЗЗ має мультимодальний характер і пов'язана з негативним впливом на захисний потенціал СОШ [12], який проявляється пригніченням всіх рівнів

захисту СОШ (передепітеліальних, епітеліальних та постепітеліальних). Одну з головних ролей у механізмах протизапальної, анальгезуючої та інших ефектів НПЗП відіграє антипростагландинова дія. Проте саме ця дія відіграє ключову роль і в механізмі гастроентеротоксичності цих засобів (особливо вплив на ППГ та ППЕ2). Не менш важливим є вплив НПЗП на судинні механізми захисту СОШ, які підтримуються належною продукцією оксиду азоту та інших вазоактивних молекул [6, 17].

Для того, щоб з'ясувати причини більшої вразливості слизової шлунка тварин чоловічої статі, у наступній частині роботи ми дослідили, як змінюються біохімічні показники стану захисних систем слизової оболонки шлунка у самців інтактних щурів із різним вмістом андрогенів. Ми досліджували вміст глікозаміногліканів (ГАГ), нітратів і нітритів, стан оксидантно-антиоксидантної системи (активність СОД та концентрацію МДА). Виявилось, що гонадектомія самців викликала тенденцію до підвищення вмісту ГАГ та вірогідного зростання рівня нітратів і нітритів і активності СОД на 17,7 та 16,9% відповідно ($p < 0,05$), при одночасному спаданні рівня МДА на 17,3% ($p < 0,05$). Введення тестостерону кастрованим самцям викликало зниження вмісту ГАГ практично до рівня інтактних тварин. Вміст МДА за цих умов підвищувався, відповідно на 23,4 та 23,1% ($p < 0,05$), а рівень нітратів та нітритів, як і активність СОД, знижувались на 16,1 та 13,4% відповідно ($p < 0,05$). Подібний ефект тестостерону виявлявся і при його введенні самцям без змін гормонального статусу. Порівняно зі щурами, які не отримували тестостерон, вміст ГАГ, МДА був вірогідно вищим, а активність СОД та вміст нітратів і нітритів – нижчими. Тобто тестостерон сприяє зменшенню захисного потенціалу СОШ, роблячи шлунок особин чоловічої статі більш вразливим до дії пошкоджуючих факторів, зокрема і НПЗП.

Для підтвердження цієї думки на наступному етапі ми дослідили ульцерогенну дію диклофенаку натрію у самців щурів з різним рівнем андрогену (табл. 3). Було встановлено, що виявлені нами макроскопічні ознаки пошкодження СОШ у тварин після введення НПЗП супроводжуються також і виразними біохімічними змінами, а саме зменшенням продукції слизу, вмісту вазодилатуючих молекул та активності ферментів антиоксидантного захисту, на тлі підвищення гастродуоденальної проникності та вмісту продуктів пероксидації. Ця дія диклофенаку зменшувалась у кастрованих самців та значно

посилювалась в умовах замісного і надлишкового введення тестостерону. Так, якщо у самців без змін гормонального статусу 7-денне введення диклофенаку натрію викликало вірогідне зниження рівня ГАГ на 29,8%, то у кастрованих тварин це зниження становило лише 21,7%, а у тварин, які отримували замісне та надлишкове введення андрогену, цей показник змінювався більш помітно - на 27,1 та 38,0%. Водночас, після введення диклофенаку зареєстровано підвищення вмісту МДА та зниження активності СОД, яке у інтактних самців становило 114,6 і 38,5%, тоді як у кастрованих самців - 71,0 і 31,0% відповідно. У кастрованих тварин замісне введення тестостерону підвищувало рівень МДА і знижувало активність СОД на 110,2 та 37,6%, відповідно, а введення цього гормону інтактним щурам супроводжувалось більш масштабними змінами досліджуваних показників: підвищенням рівня МДА на 136,1% і зниженням активності СОД на 52,7%. Зменшення рівня нітратів і нітритів у СОШ, яке викликав диклофенак у самців, теж було найбільш виразним у групі щурів з надлишком тестостерону (57,5% проти 47,2% у тварин без змін гормонального статусу), у той час як найменших змін (34,4%) цей показник зазнав у кастрованих самців. Замісна гормонотерапія посилювала негативний вплив диклофенаку на продукцію нітратів та нітритів СОШ: за цих умов зменшення вмісту цих молекул становило 34,4%.

Персентильний аналіз дав додаткові докази тісного зв'язку між функцією шлунково-кишкового тракту та рівнем андрогенів і підтвердив наявність негативного впливу тестостерону на СОШ за умов дії диклофенаку натрію (табл. 4). Високий рівень тестостерону у тварин асоціювався з найвищим вмістом МДА та виявив вірогідний негативний кореляційний зв'язок з активністю СОД, вмістом ГАГ та нітратів і нітритів в СОШ інтактних самців. Дані таблиці 4 демонструють, що введення диклофенаку натрію у самців щурів у групі 1, де рівень тестостерону був найнижчим, викликало найменше ушкодження СОШ. Порівняно з контролем вміст МДА зростав у 1,6 разу, а нітратів та нітритів, ГАГ та активність СОД - зменшувались відповідно на 25,9, 17,0 та 29,4%. Натомість у групі 4, де рівень тестостерону був майже в 28 разів вищим, вміст МДА зростав у 1,8 разу, порівняно з тваринами до введення диклофенаку, що супроводжувалось значно більшими, ніж у групах з нижчим рівнем андрогену, спаданням вмісту ГАГ, нітратів та нітритів та активності СОД, які становили в групі 4 - 48,6, 50,9 та 46,8% відповідно.

Вплив диклофенаку натрію на вміст ГАГ, СОД, МДА, нітратів та нітритів шлунка самців щурів за умов гонадектомії, замісного та надлишкового введення тестостерону (M±m)

№	Групи тварин	Контроль (перед введенням диклофенаку натрію)	Після 7-денного введення диклофенаку натрію
Глікозаміноглікани, мг/г сирової тканини			
1	Інтактні, n=15	4,03±0,16	2,83±0,17#
2	Тестостерон, n=10	3,68±0,17	2,28±0,14*#
3	Гонадектомія, n=15	4,37±0,18	3,42±0,18*#
4	Гонадектомія +тестостерон, n=10	3,98±0,19	2,90±0,21#
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка			
1	Інтактні, n=15	6,71±0,38	14,4±1,05#
2	Тестостерон, n=10	8,64±0,50*	20,4±1,49*#
3	Гонадектомія, n=15	5,55±0,25*	9,49±0,68*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	6,85±0,22	14,4±1,07#
Нітрити та нітрати в шлунку, нмоль/г тканини			
1	Інтактні, n=15	299,4±17,2	158,2±10,2#
2	Тестостерон, n=10	240,4±16,4*	102,0±8,29*#
3	Гонадектомія, n=15	347,9±13,8*	228,3±13,3*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	291,9±7,44*	163,5±8,73#
Супероксиддисмутаза, нмоль/хв на 1 мг білка			
1	Інтактні, n=15	16,0±0,79	9,84±0,63#
2	Тестостерон, n=10	13,2±0,58*	6,24±0,49*#
3	Гонадектомія, n=15	18,7±0,70*	12,9±0,65*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	16,2±0,69	10,1±0,63#

Примітки: 1. # – статистично вірогідні відмінності (p<0,05) відносно контролю, 2. * – вірогідні відмінності (p<0,05) щодо інтактних самців

Зв'язок функціонального стану слизової оболонки ШКТ самців щурів та гастротоксичності диклофенаку натрію з рівнем тестостерону ($M \pm m$)

Показники	Умови досліджу	Рівень статевих гормонів				Кореляції з рівнем тестостерону
		Кастрація, n=13	Некастровані тварини			
			0-25 перцентиль n=27	25-75 перцентиль n=48	75-100 перцентиль n=23	
			1	2	3	
Рівень тестостерону нг/дл	Контроль	7,12±0,62	74,2±1,86 p _{1,2} <0,05	117,7±2,21 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05	198,6±10,6 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} >0,05	1,0
Множинність виразкоутворення, число	Диклофенак	8,50±1,48	24,6±1,46 p _{1,2} <0,05	20,6±1,55 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	23,8±1,40 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} >0,05 p _{3,4} >0,05	0,43*
Тяжкість виразкоутворення, бали	Диклофенак	1,25±0,13	2,00±0,08 p _{1,2} <0,05	1,73±0,08 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05	1,82±0,09 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} >0,05 p _{3,4} >0,05	0,41*
Нітрати та нітрити слизової оболонки, нмоль/г	Контроль	348±13,8	324±17,5 p _{1,2} >0,05	280±9,62 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	232±15,4 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05	-0,45*
	Диклофенак	258±21,1	159±10,1 p _{1,2} <0,05	159±13,0 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	114±11,6 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05	-0,36*
Малоновий діальдегід слизової оболонки, нмоль/мг білка	Контроль	5,55±0,25	7,79±0,71 p _{1,2} >0,05	8,46±0,75 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	10,6±1,35 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} >0,05 p _{3,4} >0,05	0,35*
	Диклофенак	9,07±1,03	14,8±1,09 p _{1,2} <0,05	15,3±1,21 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	19,1±1,51 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} >0,05	0,43*
Супероксиддисмутаза слизової оболонки, нмоль/хв на 1 мг білка)	Контроль	18,7±0,70	17,5±0,84 p _{1,2} >0,05	15,7±0,59 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	13,6±0,48 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05	-0,29*
	Диклофенак	13,2±0,89	10,5±0,81 p _{1,2} >0,05	9,82±0,72 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	7,24±0,80 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05	-0,37*
Глікозаміноглікани слизової оболонки, мг/г	Контроль	4,46±0,17	4,37±0,15 p _{1,2} >0,05	3,92±0,12 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05	3,72±0,13 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} >0,05	-0,33*
	Диклофенак	3,70±0,20	3,08±0,20 p _{1,2} <0,05	2,83±0,16 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05	2,41±0,18 p _{1,4} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05	-0,37*

Примітка: Цифри біля *p* означають номери груп, з якими проводилось порівняння

Привертає увагу, що множинність і тяжкість виразкоутворення, яке викликав диклофенак у самців, також позитивно корелювали з рівнем тестостерону. У групі з найвищим рівнем тестостерону (група 4) ці показники були в 2,8 і 1,5 разу вищими ($p < 0,05$), ніж у групі кастрованих щурів, де рівень гормону був найнижчим.

Ще одне підтвердження зв'язку між активністю про- та антиоксидантних процесів у ШКТ

та рівнем продукції глікозаміногліканів та гастротоксичністю диклофенаку натрію дав кореляційний аналіз (табл. 5). Виявилось, що у самців щурів ульцерогенність препарату позитивно корелювала з рівнем продукту пероксидації ліпідів і негативно корелювала з продукцією оксиду азоту, активністю антиоксидантного ферменту та вмістом глікозаміногліканів.

Таблиця 5

Кореляційний зв'язок між гастротоксичною дією диклофенаку натрію та біохімічним складом слизової шлунка самців

Показники	Ульцерогенна дія диклофенаку натрію	
	множинність виразок	тяжкість виразок
Нітриди та нітрати	-0,50*	-0,50*
Малоновий діальдегід	0,51*	0,49*
Супероксиддисмутаза	-0,47*	-0,48*
Глікозаміноглікани	-0,49*	-0,39*

Примітка: * – вірогідні відмінності ($p \leq 0,05$)

Отримані нами результати показують, що рівень насиченості організму статевими гормонами, зокрема андрогенами, суттєво впливає на фактори резистентності шлунково-кишкового тракту щурів. Низьку резистентність СОШ у самців можна пов'язати з наявністю у тестостерону вазоконстрикторної та проінфламаторної дії. Зокрема, тестостерон збільшує продукцію, стимулює утворення прозапальних інтермедіатів шляхом активації NF κ B, ЦОГ-2 та індукцйбельної NO synthase (iNOS) та пригнічує синтез ПП12 [11, 14, 15]. Тестостерон має прооксидантні властивості, зменшує активність СОД, що було показано, що робить самців значно більш вразливими до гастротоксичної дії НПЗЗ [9]. Оксидативний стрес є одним з чинників розвитку шлунково-кишкової патології, зокрема НПЗЗ-гастропатії [10, 13]. Тому цілком зрозуміло, що стан оксидантно-антиоксидантної системи може бути одним з тих чинників, що визначають чутливість ШКТ до пошкоджуючої дії НПЗЗ, а викорис-

тання модуляторів цих систем може суттєво змінювати токсичність цієї групи лікарських засобів.

ПІДСУМОК

Отже гастротоксичність НПЗЗ у щурів суттєво змінюється залежно від вмісту статевих гормонів. За цих умов тестостерон чинить негативну дію на захисний потенціал СОШ. Отримані нами дані свідчать, що врахування вихідного рівня статевих гормонів та зміни насиченості організму тестостероном дасть змогу вибрати оптимальні дози нестероїдних протизапальних препаратів у особин чоловічої статі для покращення результатів фармакотерапії, та, за необхідності, модуляція рівня відповідних гормонів (використання препаратів з естрогеноподібною дією та фітоестрогенів) є одним з перспективних напрямків для створення нових агентів для попередження небажаної дії НПЗЗ на шлунок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Викторов А.П. Побочные действия лекарств в пожилом и старческом возрасте [Электронный ресурс] / А.П. Викторов, В.И. Мальцев, Е.В. Матвеева, И.А. Логвина // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - № 4. – Режим доступа до журн. <http://www.health-ua.org/article/rpt/51.html>
2. Ивашкин В.Т. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы

риска, лечение, профилактика / В.Т.Ивашкин, А.А. Шептулин, М.Л. Макарьянц // Клинич. медицина. – 2001. - № 3. – С. 4-7.

3. Каратеев А.Е. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // Рос.

журнал гастроентерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 34-39.

4. О желудочно-кишечных кровотечениях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / Н.А. Шостак, А.В. Аксенова, А.А. Рябкова [и др.] // *Терапевт. архив.* – 2000. – № 5. – С.60-61.

5. Пономарев А.А. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // А.А. Пономарев, Е.П. Куликов. – Рязань: Узорочье, 2003. – 56 с.

6. Свиницкий А.С. Гастроуденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А.С. Свиницкий, О.Г. Пузанова // *Укр. ревматол. журнал.* – 2002. – № 2 (8). – С. 15-23.

7. Харченко Н.В. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью / Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, Д.В. Токар // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – № 5. – С.89-94

8. Яковлева Л.В. Экспериментальне вивчення нових протитвіразкових препаратів / Л.В. Яковлева, Г.В. Оболенцева, Л.П. Брюзгінова // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / під ред. О.В. Стефанова.* – К.: ВД «Авіцена», 2001. – С.321-333.

9. Effects of gender on stress ulcer formation in rats / E. Uslu, S. Aydin, S. Carkman [et al.] // *Tohoku. J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 197, N 1. – P.17-26.

10. Girouard H. Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats /

H. Girouard, J. de Champlain // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, N 4. – P. 807-814.

11. Gonzales R.J. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NFκB, modulating contractile function / R.J. Gonzales, S.P. Duckles, D.N. Krause // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 244-253.

12. Martin G.R. Gastrointestinal Inflammation: A Central Component of Mucosal Defense and Repair / G.R. Martin, J. L. Wallace // *Exp. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 231. – P. 130-137.

13. Reactive oxygen species in vascular wall / L.M. Yung, F.P. Leung, X. Yao, [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 6, N 1. – P. 1-19.

14. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states / H. Homma, E. Hoy, Da-Zhong Xu [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol.288. – P. G466-G472.

15. The role of female and male sex hormones in the healing process of preexisting lingual and gastric ulcerations / A. Machowska, A. Szlachcic, M. Pawlik, [et al.] // *J. Physiology Pharmacology.* – 2004. – Vol.55, Suppl 2. – P. 91- 104.

16. Whittle B.J.R. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / B. J. R. Whittle // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol.17. – P. 301-313.

REFERENCES

1. Viktorov AP, Maltsev VI, Matveeva EV, Logvina IA. Pobochnyie deystviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste. *Ratsionalnaya farmakoterapiya.* 2007;4:

2. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Makaryants ML. Narkoticheskie analgetiki i porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta: faktoryi riska, lechenie, profilaktika. *Klinich. meditsina.* 2001;3:4-7.

3. Karateev AE, Nasonova VA. Rasprostranennost, struktura i faktoryi riska razvitiya gastropatii, indutsirovannyih nesteroidnyimi protivovospalitelnyimi preparatami. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2000;4:34-39.

4. Shostak NA, Aksanova AV, Ryabkova AA. O zheludochno-kishechnyih krvotekheniyah, indutsirovannyih nesteroidnyimi protivovospalitelnyimi preparatami. *Terapevt. arhiv.* 2000;5:60-61.

5. Ponomarev AA, Kulikov EP. Neobyichnyie yazvyi zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. *Ryazan: Uzorochye;* 2003.

6. Svintsitskiy AS, Puzanova OG. Gastroduodenalnye oslozhneniya protivovospalitelnoy terapii v revmatologicheskoy praktike. *Ukr. revmatol. zhurnal.* 2002;2(8):15-23.

7. Harchenko NV, Opanasyuk ND, Tokar DV. Sovremennyye podhodyi k lecheniyu bolnyih yazvennoy boleznyu. *Suchasna gastroenterologiya.* 2009;5:89-94.

8. Yakovleva LV, Obolentseva GV, Bryuzginova LP. Eksperimentalne vivchennya novih protitvirazkovih preparativ. doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv: metod. rekomendatsiyi. *Avitsena;* 2001.

9. Uslu E, Aydin S, Carkman S. Effects of gender on stress ulcer formation in rats. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2002;197(1):17-26.

10. Girouard H, de Champlain J. Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2005;23(4):807-14.

11. Gonzales RJ, Duckles SP, Krause DN. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NFκB, modulating contractile function. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009;29(2):244-53.

12. Martin GR, Wallace JL. Gastrointestinal Inflammation: A Central Component of Mucosal Defense and Repair. *Exp. Biol. Med.* 2006;231:130-37.

13. Yung LM, Leung FP, Yao X. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2006;6(1):P. 1-19.

14. Homma H, Hoy E, Da-Zhong Xu, [et al.]. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005;288:466-72.

15. Machowska A, Szlachcic A, Pawlik M, [et al.]. The role of female and male sex hormones in the healing process of preexisting lingual and gastric ulcerations. *J. Physiology Pharmacology.* 2004;55(2):91- 104.

16. Whittle B.J.R. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003;17:301-13.



УДК 616.125-8-009.3-073:543.645.6

**Г.В. Дзяк,
Л.І. Васильєва,
Л.В. Сапожниченко,
О.С. Калашникова,
Н.П. Аносова*,
Л.В. Мелещук***

ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА РІВЕНЬ N-КІНЦЕВОГО ПРОМОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії №2
(зав. - академік НАМН України, д.мед.н., проф. Г.В. Дзяк)
КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР»*
Дніпропетровськ, 49060, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
hospital therapy department N 2
e-mail: dsma@dsma.dp.ua
SE "Dnipropetrovsk regional clinical centre of cardiology and cardiac surgery"
Dnipropetrovsk, 49060, Ukraine

Ключові слова: фібриляція передсердь, мозковий натрійуретичний пептид, тканинна доплерографія
Key words: atrial fibrillation, NT pro-BNP, tissue Doppler echocardiography

Реферат. Диастолическая функция левого желудочка и уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида у больных фибрилляцией предсердий. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В., Калашникова О.С., Аносова Н.П., Мелешик Л.В. Обследовано 100 пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий неклапанного генеза и хронической недостаточностью I – III функционального класса в возрасте 43 – 86 лет, из них 65 мужчин и 35 – женщины. Контрольную группу составили 30 пациентов с ИБС и ГБ, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Изучали уровень N-проМНП и его связь с эхокардиографическими показателями функции левых отделов сердца у данной категории больных. Эхокардиографическое исследование и тканевая доплерография проводились на аппарате «SONOS 7500». Для оценки давления наполнения левого желудочка рассчитывали соотношение Em/Ea, которое полностью сохраняет свое диагностическое значение (независимо от фракции выброса левого желудочка) при фибрилляции предсердий. Средний показатель давления наполнения левого желудочка был увеличен у больных с хронической сердечной недостаточностью, как при постоянной фибрилляции предсердий, так и на фоне синусового ритма. Было установлено достоверное увеличение размеров левого предсердия, его площадей и объемов в систолу и диастолу в группе пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с группой контроля. По данным показателя Em/Ea у 95% пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза выявлено повышение давления наполнения левого желудочка, что свидетельствует о нарушении диастолической функции. Данный показатель достоверно коррелировал с объемами и площадями левого предсердия в систолу и диастолу. Установлена достоверная связь между уровнем N-проМНП и функциональным классом сердечной недостаточности, уровнем давления наполнения левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. Использование тканевого доплеровского исследования позволяет диагностировать нарушение диастолической функции левого желудочка при фибрилляции предсердий.

Abstract. Left ventricular diastolic dysfunction and N-terminal probrain sodium-uretic peptid level in patients with atrial fibrillation. Dzyak G.V., Vasylieva L.I., Sapozhnychenko L.V., Kalashnykova O.S., Anosova N.P., Meleschuk L.V. In our study 100 consecutive non-valvular permanent atrial fibrillation patients with NYHA I – III heart failure, 43 - 86 years old (65 men and 35 women) were examined. Control group consisted of 30 patients with arterial hypertension and coronary artery disease matched by age, sex with basic group. Relationship of NT-proBNP with echocardiographic parameters of left heart were studied. Transthoracic echocardiography with tissue doppler measurements were performed on echocardiograph "SONOS 7500". For left ventricular filling pressure assessment ratio Em/Ea was used due to its diagnostic value in atrial fibrillation (regardless of left ventricular ejection fraction). Mean left ventricular filling pressure was increased in patients with heart failure: in atrial fibrillation group and controls as well. In comparison with controls atrial fibrillation group was more likely to have higher both systolic and diastolic left atrial square and volume. According to Em/Ea in 95% of patients with non-valvular atrial fibrillation high left ventricular filling pressure was observed, this testifies to diastolic dysfunction. This parameter correlated well with left atrial square and volume during systole and diastole. Correlation between NT pro-BNP level and NYHA class of heart failure, left ventricular filling pressure was determined in patients with atrial fibrillation. Tissue doppler echocardiography makes it possible to diagnose left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation patients.

Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найпоширеніших аритмій і становить до 35% серед всіх видів аритмій [6, 8, 12]. Поєднання ФП з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ускладнюють ситуацію та негативно впливають як на перебіг захворювання, так і на віддалений прогноз [8]. Порушення насосної функції серця відбувається внаслідок як самого ураження міокарда, так і перевантаження його опором і/або об'ємом. Ехокардіографічне дослідження є основним методом діагностики дисфункції лівих відділів серця у хворих з ФП та ХСН. У той же час доплерографічна оцінка діастолічного наповнення ЛШ за показниками трансмітрального і транстрикуспідального потоків мають істотні обмеження у пацієнтів з ФП. Технології тканинного доплерівського дослідження дозволили вдосконалити оцінку діастолічної функції міокарда. Тому є потреба у впровадженні та адаптуванні цього метода до особливостей хронічного порушення ритму.

Метою роботи було вивчення стану діастолічної функції лівого шлуночка та його зв'язків з рівнем N-проМНП у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь на фоні ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 100 пацієнтів з постійною формою ФП неклапанного генезу у віці від 43 до 86 років (середній вік – $63,97 \pm 0,86$ року), серед них 65 (65%) чоловіків, решта – 35 (35%) осіб – жінки. Загальний термін існування фібриляції передсердь становив близько 4 років ($3,98 \pm 0,37$ року). У 10 пацієнтів був I функціональний клас (ФК) по EHRA, у 78 – II ФК та у 12 – III ФК. Переважна більшість хворих мали гіпертонічну хворобу – 57 пацієнтів. ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою діагностована у 38 хворих. У 5 пацієнтів ФП виникла на фоні ІХС. Серед хворих на ІХС у 37 пацієнтів діагностовано стабільну стенокардію напруги II-III функціонального класу, у 14 (33,34%) в анамнезі був інфаркт міокарда (ІМ). Середня тривалість ІХС $5,41 \pm 0,81$ року. У 82 (86,31%) пацієнтів була гіпертонічна хвороба II ступеня, у 13 (13,69%) – гіпертонічна хвороба III ступеня. Загальний стаж гіпертонічної хвороби становив $7,97 \pm 0,65$ року. ХСН I функціонального класу за класифікацією NYHA виявлена у 10 хворих, II функціонального класу – у 63 хворих, III функціонального класу – у 27 хворих. При обстеженні цукровий діабет (ЦД) II тип виявили у 9 хворих. Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі було у 8 пацієнтів, серед них в 1 пацієнта вдруге (табл. 1).

Ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу діагностували на підставі критеріїв ВООЗ. Верифікація фібриляції передсердь постійної форми, стадії та функціонального класу ХСН проводилась відповідно до Рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2010 р.).

Основна група хворих була розподілена на підгрупи залежно від частоти шлуночкових скорочень: I підгрупа – з ЧШС >80 уд./хв. 36 хворих; II підгрупа – 64 хворих з ЧШС ≤ 80 уд./хв. Відповідно до функціонального класу СН за класифікацією NYHA: з I ФК – 10 хворих, з II ФК – 63 хворих, з III ФК – 27 хворих, а також залежно від ФВ лівого шлуночка за L. Teichholz: зі збереженою ФВ ЛШ – 69 хворих, зі зниженою ФВ – 31 хворий.

У дослідження не включали пацієнтів з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, інсультом або транзиторними порушеннями мозкового кровообігу тривалістю менше ніж 6 місяців, епізодами тривалої шлуночкової тахікардії або фібриляцією шлуночків протягом останніх 2-х місяців. Крім того, з дослідження виключали хворих з кардіоміопатією, порушенням функції щитовидної залози (гіпертиреоз), констриктивним перикардитом, легеневою серцем, пацієнтів із супутньою печінковою, нирковою і легеневою недостатністю, з онкологічними, інфекційними й ендокринними (гіпотиреоз, цукровий діабет тяжкого ступеня) і психічними захворюваннями, а також осіб, що страждають на алкоголізм.

Для контролю ЧШС призначалися β -адреноблокатори з титруванням дози або терапія аміодароном. При недостатньому контролі ЧШС хворим призначали дигоксин або комбінацію аміодарона з β -адреноблокатором. 30 (30%) хворих приймали β -адреноблокатор, 46 (46%) хворих – аміодарон, у 12 (12%) хворих терапія проводилась комбінацією β -адреноблокатора та дигоксину, у 6 (6%) пацієнтів – аміодарону та дигоксину, у 6 (6%) – аміодарону з β -адреноблокатором. Відповідно до сучасних рекомендацій [9, 12], пацієнти також одержували анти тромботичну терапію (варфарин – 69 пацієнтів та ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг – 31 пацієнт), інгібітори АПФ, препарати калію та магнію, за показаннями сечогінні препарати.

Контрольну групу склали 30 осіб з ІХС та ГХ, рівних за віком до основної групи спостереження. У групі було 12 жінок (40%) та 18 чоловіків (60%). ХСН I функціонального класу за класифікацією NYHA встановлено у 5 хворих, II функціонального класу – у 20 хворих, III функціонального класу – 5 хворих. Цукровий діабет II тип виявлено у 4 (13,34%) пацієнтів контрольної групи.

**Клінічна характеристика пацієнтів на ХСН з постійною формою
фібриляції передсердь та контрольної групи (M ± m)**

Показники	Пацієнти з ФП n=100	Група контролю n=30
Чоловіки/ жінки	65/35	18/12
Вік, роки	62,64 ± 0,86	60,97 ± 1,84
Тривалість аритмії, роки	3,77 ± 0,37	-
Головне захворювання серця:		
- Гіпертонічна хвороба	57	9
- ІХС	5	3
- ІХС в поєднанні з ГХ	38	18
Тривалість гіпертонічної хвороби, роки	7,97 ± 0,65	4,69 ± 1,03
Тривалість ІХС, роки	5,41 ± 0,81	5,07 ± 0,99
ХСН, функціональний клас за NYHA		
I	10	5
II	63	20
III	27	5
Цукровий діабет II тип	9	4
Наявність інсульту в анамнезі	8	-
ЧШС, за хвилину	86,72 ± 1,84	70,45 ± 1,98
САТ, мм рт.ст.	139,32 ± 1,77	133,09 ± 3,57
ДАТ, мм рт.ст.	87,82 ± 1,17	78,22 ± 2,54

Всім хворим, які були включені до дослідження, проводили фізикальне обстеження, визначення загальноклінічних лабораторних показників та рівень N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду (N-проМНП), реєстрували електрокардіографію у 12 відведеннях та проводили ехокардіографічне, доплерографічне обстеження на апараті «SONOS 7500» (виробництва США, 2003) за стандартною методикою з урахуванням рекомендацій Американського товариства ехокардіографії [13], тканинну доплерографію. При дослідженні стану діастолічної функції ЛШ вивчали зміни показників трансмітрального потоку за допомогою імпульсно - хвильового доплера з чотирьох – та двохкамерного доступів зі встановленням контрольованого об'єму в порожнині лівого шлуночка одразу ж під стулками мітрального клапану та визначали максимальну швидкість раннього ді-

астолічного наповнення (пік Em, см/сек.). Імпульсно-хвильове тканинне дослідження було виконане на тій же ультразвуковій системі з апікального доступу на рівні чотирьох камер. Тканинний доплерівський спектр реєстрували від фіброзних кілець мітрального клапана. Швидкість протодіастолічної хвилі (Ea) вимірювалася на рівні латерального сегменту мітрального кільця. Для оцінки тиску наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ) при ФП визначалося співвідношення Em/Ea [10, 13, 18]. Використовувалися середні значення Em та Ea (отримані з послідовних серцевих скорочень). Em/Ea повністю зберігає своє діагностичне значення (незалежно від ФВ ЛШ) при фібриляції передсердь. Нормативні показники залежно від віку [10, 17, 18] представлені в таблиці 2.

Орієнтовні величини цього показника відповідно до стану ТНЛШ представлені в таблиці 3.

Таблиця 2

Нормальні значення показників залежно від віку

Вік/показник	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	≥ 70
Ea, см/с	13	12	11	10	9	8
Em/Ea	6,7	7,0	7,8	7,6	8,6	8,6

Таблиця 3

Орієнтовні величини комбінованого показника Em/ Ea залежно від ТНЛШ

Тип ТНЛШ	Em/ Ea
ТНЛШ нормальний	< 8
ТНЛШ невизначений	8 - 9
ТНЛШ імовірно збільшений	10 - 15
ТНЛШ збільшений	> 15

Також для характеристики тиску наповнення лівого шлуночка використовуються розміри лівого передсердя (ЛП) в систолу та діастолу. Розраховували їх індексовані показники. ТНЛШ вважається нормальним при $V_s \leq 18 \text{ см/м}^2$, $V_s \leq 29 \text{ мл/ м}^2$ лівого передсердя та збільшеним – при $V_s > 18 \text{ см/м}^2$, $V_s > 29 \text{ мл/ м}^2$ [10, 18].

Рівень N-проМНП визначали електрохемолюмінісцентним імуноаналізом «ECLIA» за допомогою тест-системи Elecsus 2010 (Швейцарія, Roche Diagnostics) для кількісного визначення *in vitro* N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду в сироватці і плазмі крові (діапазон вимірювання N-проМНП знаходиться в межах 5-35000 пг/мл) [1, 11]. У рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів з діагностики хронічної СН встановлено діагностичний рівень N-проМНП понад 125 пг/мл (Roche Diagnostics) [18].

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась на персональному комп'ютері з використанням програмної системи “Excel for Windows-XP” і пакета програм статистичного аналізу “Statistica 5.0”. Вираховувалися значення середньої величини (M), середньо-квадратичного відхилення (SD), помилки середньої величини (m), критерію достовірності (t) і значення достовірності (p). Для оцінки значущості відмінностей між вибірками використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) і непараметричні методи (U- тест Манна-Уїтні, 2-х вибіркового тест Колмогорова-Смірнова, критерій серій Вальда-Вольфовиця) [14]. Проведено кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка змін параметрів трансмітрального потоку не завжди відображає істинний характер діастолічного наповнення ЛШ. Складність пов'язана з „псевдонормалізацією” потоку, коли прогресування діастолічних порушень призводить до того, що трансмітральний потік за зовнішнім виглядом не відрізняється від нормального [2, 7, 13, 17]. Для вивчення змін діастолічного ЛШ у хворих з постійною формою ФП вивчали швидкість протодіастолічної хвилі в імпульсному тканинному доплері та комбінований показник Em/Ea, який характеризує тиск наповнення лівого шлуночка. В обох групах пацієнтів спостерігалась тенденція до зміни стану діастолічної функції, що пов'язано зі змінами геометрії та механіки різних внутрішньосерцевих структур (табл. 4).

Таблиця 4

Показники діастолі лівого шлуночка в обстежених хворих

Показник	Пацієнти з ФП M ± m n=100	Група контролю M ± m n=30	p
Em, см/с.	98,20 ± 3,32	73,14 ± 3,73	<0,001
Ea, см/с.	7,22 ± 0,22	5,24 ± 0,25	<0,001
Em/ Ea	13,83 ± 0,33	14,24 ± 0,54	n/d

Пік Em в основній групі становив $98,20 \pm 3,32 \text{ см/сек.}$ та перевищував цей показник у контрольній групі в середньому на 25%. Однак підвищення піку Em при ФП варто розцінювати як псевдонормалізацію трансмітрального кровотоку, що свідчить про прогресування діастолічної дисфункції. Швидкість протодіастолічної хвилі Ea, визначена методом тканинної доплерографії, виявилась зниженою в обох групах і

становила в основній - $7,22 \pm 0,22 \text{ см/сек.}$ та $5,24 \pm 0,25 \text{ см/сек.}$ у групі порівняння.

Середній рівень Em/Ea був збільшеним у хворих з ХСН, як при постійній ФП, так і на тлі синусового ритму. Нормальний ТНЛШ (Em/Ea<8) встановлено у 5 хворих на ФП, імовірно збільшений ТНЛШ (Em/Ea 8 - 15) – у 54 хворих і збільшений ТНЛШ (Em/ Ea>15) – у 41 хворого. Показник Em/Ea корелював з Em ($r = 0,56$,

$p < 0,05$), E_a ($r = -0,32$, $p < 0,05$) та $IMMLШ$ ($r = -0,17$, $p < 0,05$).

В I та II підгрупах пацієнтів, розподілених залежно від ЧШС, спостерігалися типові зміни трансмітрального потоку, які характерні для порушення діастолічної функції ЛШ за псевдонормальним типом. Показник піку E_m був більшим у II підгрупі і становив $100,54 \pm 4,53$ см/сек. (табл. 5).

E_a становив $6,91 \pm 0,31$ см/сек. у хворих з $ЧШС > 80$ уд./хв. і $7,39 \pm 0,29$ см/сек. – при $ЧШС < 80$ уд./хв. Середній показник E_m/E_a знаходився в одних межах виміру і відповідав імовірно збільшеному ТНЛШ.

В усіх підгрупах хворих залежно від ФК ХСН протягом дослідження спостерігали тенденцію до змін трансмітрального потоку (табл. 6).

Таблиця 5

Ехокардіографічні параметри діастолі лівого шлуночка у хворих на постійну форму фібриляції передсердь залежно від частоти шлуночкових скорочень

Показник	I підгрупа M±m n=36	II підгрупа M±m n=64
E_m , см/с.	$93,86 \pm 4,36$	$100,54 \pm 4,53$
E_a , см/с.	$6,91 \pm 0,31$	$7,39 \pm 0,29$
E_m/E_a	$13,60 \pm 0,57$	$13,95 \pm 0,41$

Примітка: різниця достовірна при $p < 0,05$ * - при порівнянні I підгрупи з II підгрупою

Таблиця 6

Ехокардіографічні показники діастолі лівого шлуночка відповідно до функціонального класу серцевої недостатності за NYHA у пацієнтів на постійну форму фібриляції передсердь

Показник	I підгрупа M±m n=10	II підгрупа M±m n=63	III підгрупа M±m n=27
E_m , см/с.	$93,10 \pm 2,19$	$99,87 \pm 2,56^*$	$96,19 \pm 5,65$
E_a , см/с.	$7,97 \pm 1,01$	$7,43 \pm 0,28$	$6,48 \pm 0,25$
E_m/E_a	$12,95 \pm 1,57$	$13,52 \pm 0,41$	$14,87 \pm 0,47$

Примітка: різниця достовірна при $p < 0,05$ * - при порівнянні I підгрупи з II підгрупою; ** - при порівнянні II підгрупи з III підгрупою; # - при порівнянні між I та III підгрупами

Поступово від I до II ФК СН достовірно зростав пік E_m та відбувалось зниження цього показника від II до III ФК. При порушенні розслаблення міокарда ЛШ цей процес і, відповідно, присмоктуючий ефект тривають значно довше, підтримуючи досить високу швидкість протягом тривалішого часу. Пік E_a , виміряний при тканинній доплерографії, зменшувався відповідно до збільшення ФК ХСН, однак достовірної різниці між підгрупами не встановлено. Збільшення показника E_m/E_a із зростанням ФК серцевої недостатності відповідає зростанню ТНЛШ та свідчить про прогресування порушень діастолічної функції лівого шлуночка.

Показники піку E_m у підгрупі пацієнтів з ФВ менше ніж 50% були нижчими за відповідні показники підгрупи хворих з ФВ ЛШ більше ніж 50% (табл. 7).

Швидкість протодіастолічної хвилі E_a була вищою у хворих з ФП і збереженою систолічною функцією ЛШ ($7,44 \pm 0,30$ см/сек.) порівняно з показниками E_a у хворих з ФВ < 50% ($6,75 \pm 0,21$ см/сек.). Показник E_m/E_a мав тенденцію до збільшення при зниженні ФВ ЛШ, що свідчить про зростання ТНЛШ і порушення діастолі лівого шлуночка. Серед хворих з систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ < 50%) збільшення ТНЛШ спостерігалось у 6 (54,54%), імовірно збільшення ТНЛШ - у 4 (36,36%) і нормальний ТНЛШ - у 1 (9,1%) пацієнта. Ознаки систолічної дисфункції в поєднанні зі збільшеним і ймовірно збільшеним ТНЛШ спостерігались у 10 (22,22%) хворих на постійну форму ФП. Порушення діастолічної функції паралельно зі зниженням глобальної систолічної функції ЛШ свідчить про прогресування серцевої недостатності.

При зіставленні показників ТНЛШ та рівнів N-проМНП встановлено, що у хворих з нормальним ТНЛШ рівень N-проМНП був достовірно нижчим порівняно з хворими з імовірно збільшеним за критеріями Стьюдента ($t = -3,13$, $p < 0,05$), Вальда-Вольфовиця ($Z = -2,84$, $p = 0,004$), Манна-Уїтні ($U = 9$, $Z = -2,91$, $p = 0,004$), за тестом Колмогорова-Смірнова (Max Neg Differenc = $-0,91$, Max Pos Differenc = $0,04$, при $p < 0,005$) і збільшеним ТНЛШ за критеріями Стьюдента ($t = -4,68$, $p < 0,001$), Вальда-Вольфовиця ($Z = -1,73$, $p = 0,08$), Манна-Уїтні ($U = 10$, $Z = -2,55$, $p = 0,01$), за тестом Колмогорова-Смірнова (Max Neg Differenc = $-0,76$, Max Pos Differenc = $0,00$, при $p < 0,025$) (табл. 8).

Таблиця 7

Показники діастолі лівого шлуночка у пацієнтів на ХСН з фібриляцією передсердь залежно від ФВ лівого шлуночка

Показник	I підгрупа M ± m n=69	II підгрупа M ± m n=31
Em, см/с.	100,32 ± 4,55	93,48 ± 3,40
Ea, см/с.	7,44 ± 0,30	6,75 ± 0,21
Em/ Ea	13,71 ± 0,44	14,08 ± 0,41

Примітка: різниця достовірна при $p < 0,05$ * - при порівнянні I групи з II групою

Таблиця 8

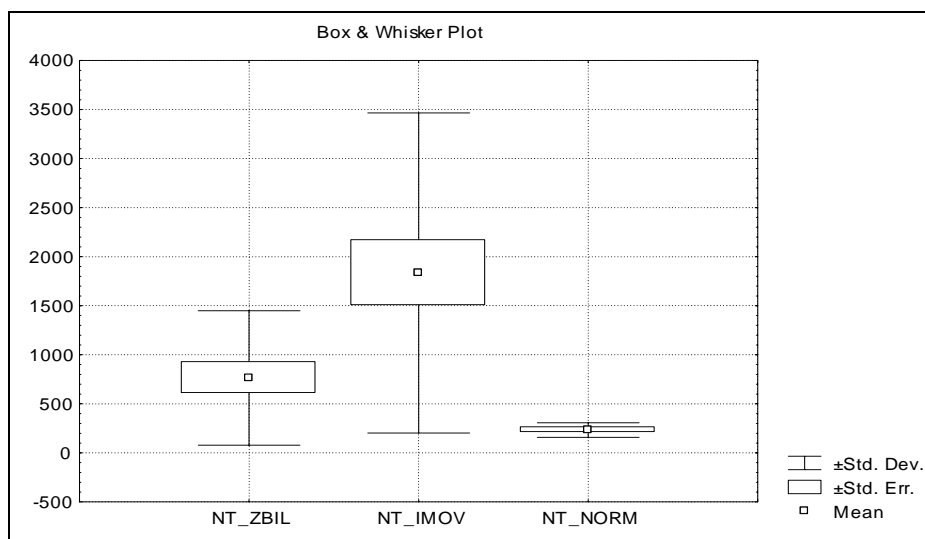
Показники доплер-, тканинної ехокардіографії і рівень N-проМНП у хворих на ХСН з постійною формою ФП залежно від типу ТНЛШ (M ± m)

Тип порушення ТНЛШ	N-проМНП, пг/мл	Ехокардіографічні показники		
		Em, см/с.	Ea, см/с.	Em/ Ea
ТНЛШ нормальний	233,32 ± 33,30	79,2 ± 11,11	10,12 ± 1,37	7,83 ± 0,23
ТНЛШ імовірно збільшений	763,73 ± 166,17*	81,06 ± 3,69*	7,15 ± 0,28*	11,33 ± 0,37*
ТНЛШ збільшений	1833,87 ± 340,09** #	99,52 ± 4,38** #	6,36 ± 0,22** #	15,6 ± 0,22** #

Примітка: різниця достовірна при $p < 0,05$ * - при порівнянні I підгрупи з II підгрупою; ** - при порівнянні II підгрупи з III підгрупою; # - при порівнянні між I та III підгрупами

Середній рівень N-проМНП при нормальному ТНЛШ становив $233,32 \pm 33,30$ пг/мл, 25% квантиль – $200,5$ пг/мл, 75% квантиль - $262,9$ пг/мл, у групі хворих з імовірно збільшеним ТНЛШ анало-

гічні показники дорівнювали $763,73 \pm 166,17$ пг/мл, $903,7$ пг/мл, $2132,0$ пг/мл та у хворих зі збільшеним ТНЛШ - $1833,87 \pm 340,09$ пг/мл, $337,6$ пг/мл, $2044,0$ пг/мл відповідно (рис.).



Середні значення, стандартна похибка та стандартне відхилення концентрації N-проМНП у хворих на ХСН з постійною формою ФП відповідно до типу порушення тиску наповнення лівого шлуночка

Встановлена достовірна кореляція між N-проМНП і параметрами діастолічної функції ЛШ: Em ($r = 0,26$; $p < 0,05$), Ea ($r = -0,21$; $p < 0,05$) та Em/Ea ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

Лінійний розмір ЛП при ФП значно більший, ніж при синусовому ритмі. Стандартне відхилення розміру ЛП в основній групі в середньому в 1,5 рази більше, ніж у групі контролю, і вказує на більш широкий діапазон його коливань як у окремих пацієнтів, так і по всій групі. Однак у групі з синусовим ритмом також відзначається збільшення розміру передсердя порівняно з нормативними показниками. Тому слід вважати,

що зміни цього анатомічного показника були зумовлені наявністю СН, яка призводить до ремоделювання ЛП та збільшення його розміру. Наявність постійної фібриляції передсердь при СН сприяє подальшій зміні анатомічних характеристик передсердя. Беручи до уваги те, що у міру ремоделювання ЛП, яке стає менш сферичним, проводили аналіз розміру його площі та об'ємних показників у систолу та діастолу, було виявлено достовірне збільшення всіх показників у групі ФП порівняно з контрольною групою, як у систолу, так і в діастолу (табл. 9).

Таблиця 9

Ехокардіографічні показники лівого передсердя у пацієнтів на ХСН з постійною формою фібриляції передсердь і контрольної групи

Показник	Пацієнти з ФП M±m n=100	Група контролю M±m n=30	p
ЛП, см	4,47 ± 0,06	4,01 ± 0,04	<0,001
Ss, см ²	25,91 ± 1,93	17,70 ± 0,70	<0,001
Sd, см ²	20,57 ± 0,59	12,69 ± 0,49	<0,001
Vs, мл	75,48 ± 2,57	49,40 ± 3,09	<0,001
Vd, мл	57,73 ± 2,28	29,87 ± 1,66	<0,001
ᵢSs, см/м ²	12,85 ± 0,28	8,91 ± 0,33	<0,001
ᵢSd, см/м ²	10,26 ± 0,25	6,37 ± 0,27	<0,001
ᵢVs, мл/м ²	37,59 ± 1,34	24,78 ± 1,40	<0,001
ᵢVd, мл/м ²	28,54 ± 1,14	15,18 ± 0,85	<0,001

Виявлений достовірний кореляційний зв'язок між Em/Ea та ᵢSs ($r = 0,21$, $p < 0,05$), ᵢSd ($r = 0,22$, $p < 0,05$), ᵢVs ($r = 0,22$, $p < 0,05$), ᵢVd ($r = 0,19$, $p < 0,05$) свідчить про вплив розмірів лівого передсердя на величину ТНЛШ.

ВИСНОВКИ

1. Використання тканинного доплерівського дослідження дозволяє діагностувати порушення діастолічної функції лівого шлуночка при постійній формі фібриляції передсердь.

2. За даними показника Em/Ea, у 95% хворих на постійну форму фібриляції передсердь та ІХС і/або ГХ виявлено підвищений тиск наповнення

лівого шлуночка, що свідчить про порушення діастолічної функції.

3. Підвищення концентрації N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду у хворих на постійну форму фібриляції передсердь корелює з функціональним класом хронічної серцевої недостатності ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та комбінованим показником Em/Ea ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

4. Виявлено кореляційний зв'язок показника тиску наповнення лівого шлуночка з показниками площі та об'ємів лівого передсердя у систолу і діастолу в обстежених хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю.Н. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Чекнева // Кардиология – 2008. – № 6. – С. 62-69.

2. Белов В.В. Определение уровня мозгового натрийуретического пептида у больных с диастолической дисфункцией миокарда на додиализной стадии хронической болезни почек / В.В. Белов, О.Е. Ильичева // Кардиология.- 2007. – № 5. – С. 35-39.

3. Биомаркеры при сердечной недостаточности – новые ориентиры лечебной тактики? / В.А. Визир, В.В. Попов, Н.П. Копица [и др.] // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 108-113.

4. Верченко Е.Г. Роль диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в развитии сердечной недостаточности и аритмогенной кардиомиопатии при тахикардиях у детей / Е.Г. Верченко // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 61-68.

5. Волкова С.Ю. Прогностическое значение уровней в плазме N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и провоспалительных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / С.Ю. Волкова, С.В. Шалаев // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 22-26.

6. Гуревич М.А. Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журнал. – 2005. – № 3. – С. 7-9.

7. Залежність змін концентрації циркулюючого амінотермінального фрагмента про мозкового натрійуретичного пептиду на тлі лікування некомпенсованої хронічної серцевої недостатності від вихідних клініко-гемодинамічних показників та їхньої динаміки за період лікування / Л.Г. Воронков, Т.В. Наземець, Т.І. Ляшенко [та ін.] // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – № 5. – С. 11-15.

8. Киякбаев Г.К. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: нерешенные проблемы (Ч.1) / Г.К. Киякбаев, Э.Р. Мавлявиева, В.С. Моисеев // Клинич. фармакология и терапия. – 2006. – № 4. – С. 24-28.

9. Киякбаев Г.К. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: нерешенные проблемы (Ч. 2) / Г.К. Киякбаев, Э.Р. Мавлявиева, В.С. Моисеев // Клинич. фармакология и терапия. – 2006. – № 5. – С. 62-66.

10. Мирошник М. Методика оцінки тиску наповнення лівого шлуночка за допомогою ехокардіографії / М. Мирошник. – Париж: Європ. шпиталь ім. Жоржа Помпиду, 2006. – 13 с.

11. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Склянная [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – №5. – С.115-121.

12. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь: Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Укр. наук. т-ва кардіологів. – К., 2008. – С. 10-31.

13. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов – 2-е изд. – М., 2005. – 344 с.

14. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев – СПб: ВМедА, 2002. – 266с.

15. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью / А.У. Костоева, Н.А. Мазур, В.П. Масенко [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 12. – С.33-38.

16. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures / S.F. Nagueh, K.J. Middleton, H.A. Kopelen [et al.]. // Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P.1527-1533.

17. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / Walter J. Paulus, Carsten Tschope, John E. Sanderson [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – N 28. – P. 2539-2550.

18. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.V. John McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.

REFERENCES

1. Belenkov YuN, Privalova EV, Chekneva IS. Mozgovoy natriyureticheskiy peptid – sovremennyy biomarker hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Kardiologiya. 2008;6:62-69.

2. Belov VV, Ilicheva OE. Opredelenie urovnya mozgovogo natriyureticheskogo peptida u bolnyh s diastolicheskoy disfunktsiey miokarda na dodializnoy stadii hronicheskoy bolezni pochk. Kardiologiya. 2007;5:35-39.

3. Vizir VA, Popov VV, Kopitsa NP. Biomarkery pri serdechnoy nedostatochnosti – novyye orientiry lechenoy taktiki? Sertse I sudini. 2011;2:108-13.

4. Verchenko EG. Rol diastolicheskoy disfunktsii miokarda levogo zheludochka v razvitii serdechnoy nedostatochnosti i aritmogennoy kardiomiopatii pri tahikardiyah u detey. Vestnik aritmologii. 2003;32:61-68.

5. Volkova Syu, Shalaev SV. Prognosticheskoe znachenie urovney v plazme N-kontsevoogo fragmenta mozgovogo natriyureticheskogo propeptida i provospalitelnyh tsitokinov u bolnyh serdechnoy nedostatochnostyu ishemicheskoy etiologii. Kardiologiya. 2009;10:22-26.

6. Gurevich MA. Narusheniya serdechnogo ritma i ih korrektsiya pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Ros kardiolog zhurnal. 2005;3:7-9.

7. Voronkov LG, Nazemets TV, Lyashenko TI. Zalezhnist zmin kontsentratsiyi tsirkulyuyuchogo aminoterminalnogo fragmenta pro mozkovogo natriyuretichnogo peptidu na tli likuvannya nekompensovanoyi hronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti vid vihidnih kliniko-gemodinamichnih pokaznikov ta yihnoyi dinamiki za period likuvannya. Ukr. kardiolog. Zhurnal. 2011;5:11-15.

8. Kiyakbaev GK, Mavlyavieva ER, Moiseev VS. Fibrillyatsiya predserdiy i hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost: nereshennyye problemyi. Klinich farmakologiya i terapiya. 2006;4:24-28.

9. Kiyakbaev GK, Mavlyavieva ER, Moiseev VS. Fibrillyatsiya predserdiy i hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost: nereshennyye problemyi. Klinich farmakologiya i terapiya. 2006;5:62-66.

10. Miroshnik M. Metodika otsinki tisku napovneniya livogo shlunochka za dopomogyu ehokardiografiyi. Parizh: Evrop shpital Im Zhorzha PompIdu. 2006;13.

11. Vatutin NT, Kalinkina NV, Sklyannaya EV. Natriureticheskie peptidy: fiziologicheskaya i klinicheskaya rol. Ukr kardiol zhurnal. 2005;5:115-21.

12. Printsipi vedennya hvorih z fibrilyatsiyei ta trIpotlnnyam peredserd: Rekomendatsiyi robochoyi grupi z porushen sertsevoogo ritmu Ukr. nauk. t-va kardIologIv. K. 2008;10-31.

13. Shiller N, Osipov MA. Klinicheskaya ehokardiografiya. 2-e izd. M. 2005;344.

14. Yunkerov VI, Grigorev SG. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannyih meditsinskih issledovaniy. SPb: VmedA. 2002;266.

15. Kostoeva AU, Mazur NA, Masenko VP. N-kontsevoy promozgovoy natriureticheskij peptid i porazhenie serdtsa u bolnyih gipertonicheskoy boleznju. Kardiologiya. 2009;12:33-38.

16. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. Am Coll Cardiol. 1997;30:1527-33.

17. Walter J Paulus, Carsten Tschope, John E Sanderson. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:2539-50.

18. McMurray John JV, Stamatis Adamopoulos, Anker Stefan D. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2012;33:1787-1847.



УДК 616.24-002-08: 615.281.9: 612.017

**Т.О. Перцева,
К.О. Белослудцева**

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ З УРАХУВАННЯМ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав.– член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
facultative therapy and endocrinology department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

Ключові слова: пневмонія, тяжка пневмонія, антибактеріальна терапія, прокальцитонін, клітинний імунітет

Key words: pneumonia, severe CAP, antibiotic therapy, procalcitonin, cellular immunity

Реферат. Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу. Перцева Т.А., Белослудцева К.О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії (АБТ) больних тяжкої негоспітальної пневмонією (ТНП) являється актуальним питанням у всьому світі. Сьогодні живо обговорюється роль різних біомаркерів у індивідуалізації АБТ больних ТНП, в тому числі маркерів системного запалення та клітинного імунітету. Однак до цього часу не вивчені їх варіабельність при різних етіологічних факторах ТНП та їх залежність від імунологічної реактивності пацієнтів. Саме тому метою нашої роботи стало вивчення діагностичної значимості маркера системного запалення прокальцитоніну (ПКТ) та маркера клітинного імунітету CD4+ у больних ТНП з урахуванням етіологічного фактора та їх ролі у індивідуалізації вибору антибактеріального препарату (АБП) у цих больних. Основну групу склали больні ТНП без ВІЧ та ідентифікованим респіраторним збудителем. Порівняльну групу – ВІЧ-позитивні особи, які склали майже 17% від досліджуваних. По результатах даної роботи виявлено, що ТНП у всіх больних основної групи супроводжувалась вираженою запальною реакцією (що підтверджувалося

увеличенним в 250 раз от нормы сывороточным уровнем ПКТ) и тяжелым иммунодефицитным состоянием даже при отсутствии ВИЧ. При этом маркеры менялись в зависимости от этиологии ТНП. При ТНП, вызванной Gr(-) возбудителями, уровень ПКТ превышал норму в 500 раз, а количество CD4 было меньше нормы у всех больных. Выводы: 1) уменьшение количества CD4 менее 200 мкл⁻¹ у больных ТНП, что сопровождается резким увеличением сывороточного уровня ПКТ, является маркером Gr(-) респираторного возбудителя; 2) дисбаланс между выраженной клинической симптоматикой и нормальным сывороточным уровнем ПКТ на фоне резко сниженного количества CD4 является показанием к поиску ВИЧ-инфекции и назначению противопневмоцистной терапии.

Abstract. Individualization of antibacterial therapy in severe community acquired pneumonia considering systemic inflammation and immune status. Pertseva T.O., Bielosludtseva K.O. Individualization of antibiotic therapy (ABT) of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP) is a key issue in the world. Today the role of various biomarkers in ABT individualization in patients with CAP, including markers of systemic inflammation and cellular immunity is vividly discussed. But their variability at different etiological factors of CAP according to the immunological reactivity of patients was not studied at all. That's why the aim of our study was to evaluate the diagnostic value of marker of systemic inflammation procalcitonin (PCT) and marker of cellular immunity CD4+ in patients with severe CAP, considering etiological factor and their role in individualization of antibiotic preparation (ABP) choice in these patients. A study group consisted of patients with severe CAP without HIV and identified respiratory pathogen. Comparison group consisted of HIV-positive persons, who accounted nearly 17% of all the patients. According to the results of this work it was revealed that in all patients CAP was accompanied with marked inflammatory response (which is confirmed by 250 times higher than normal serum PCT (level) and severe immunodeficiency state, even in HIV absence. The markers changed depending on CAP etiology. In CAP caused by Gr(-) pathogens PCT levels was 500 times higher than normal, and the number of CD4+ was less than normal in all patients. Conclusions: 1) reduced number of CD4, less than 200 ml⁻¹ in patients with severe CAP, accompanied by a sharp increase in serum PCT level is a marker of Gr(-) respiratory pathogen; 2) the imbalance between clinical symptoms and normal serum PCT level against a sharp decline in CD4+ number is an indication to search for HIV and administration of the antipneumocystic therapy.

Проблема антибактеріальної терапії (АБТ) негоспітальних пневмоній (НП) актуальна як і раніше. Часті помилки при лікуванні цього захворювання чинять істотний вплив на його результат. Особливо гостро це питання постає при тяжкій негоспітальній пневмонії (ТНП), коли час йде на хвилини. Наявність великого арсеналу антибактеріальних препаратів (АБП), з одного боку, розширює можливості терапії, а з іншого – вимагає від лікаря уміння підібрати етіотропне лікування індивідуально для кожного хворого [4, 5, 10].

Вибір конкретного АБП, розробка критеріїв ефективності та достатності АБТ, тобто індивідуалізація етіотропного лікування, є найбільш дискусійним моментом при веденні хворих на ТНП на сучасному етапі у всьому світі [1, 2, 14].

Саме тому в зарубіжній літературі останнього часу жваво обговорюється роль різних біомаркерів в індивідуалізації АБТ хворих на НП та ТНП [13, 15]. Вже доведена роль маркеру системного запалення прокальцитоніну (ПКТ) як критерію ефективності та достатності АБТ у хворих на НП. Однак зовсім не вивчена його варіабельність при різних етіологічних факторах ТНП, тобто можливість вибору АБП за рівнем ПКТ [11, 12].

У літературі також зустрічається думка науковців про те, що неефективність емпіричної

АБТ при ТНП останнім часом пов'язана зі зміною профілю збудників, а саме: з більшою частотою Gr(-) та атипової флори, що може бути пов'язано з низькою імунологічною реактивністю пацієнтів [2, 14]. Однак взаємозв'язок рівня клітинного імунітету та респираторного збудника у хворих на ТНП також не вивчався.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення діагностичної значущості маркеру системного запалення прокальцитоніну та маркеру клітинного імунітету CD4+ у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію з урахуванням етіологічного фактору та їх ролі в індивідуалізації вибору антибактеріального препарату у цих хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 59 хворих, які надійшли з діагнозом ТНП. Під час дослідження проводилось уточнення клінічного діагнозу. Формулювання діагнозу проводилось згідно з національними рекомендаціями [8].

Проводились аналіз об'єктивних даних, оцінка результатів загальноклінічних методів досліджень (загального аналізу крові, харкотиння, даних рентгенограм органів грудної порожнини), ідентифікація респираторних збудників, визначення сироваткового рівня ПКТ, підрахунок CD4+ в цільній крові, експрес-тестування на ВІЛ.

Для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO, згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балів, низький ризик – 1 балу, середній ризик – 2 балам, високий ризик – 3 балам, дуже високий – 4 та більше [16].

Ідентифікація етіологічного збудника проводилась шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних патогенів у харкотинні за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції.

Виразність системного запалення оцінювалась шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «Elecys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина), а також сироваткового рівня С-реактивного протеїну (СРП) імунотурбодиметричним методом [3, 15]. Для цього проводився забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування до призначення АБТ.

Для оцінки імунного статусу хворих на ТНП проводився підрахунок субпопуляцій лімфоцитів Т-хелперів (CD 4+) методом проточної лазерної цитофлуометрії [6].

Оцінка результатів проводилась відносно встановлених норм [3, 6, 15].

Оцінка ВІЛ-статусу проводилась шляхом експрес-тестування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Усі хворі дали письмову згоду на проведення досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [7, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При надходженні до ВРІТ усі хворі мали одну або декілька клінічних ознак ТНП в сукупності з рентгенологічними ознаками двобічних інфільтративних змін у легенях. Однак за результатами експрес-тестування хворих на ВІЛ виявилось, що серед 59 хворих є 10 ВІЛ-позитивних осіб, які вийшли з основної групи. За результатами дослідження харкотиння неВІЛ-інфікованих хворих у 30 хворих з продуктивним кашлем, респіраторний збудник виділювався у 24 осіб, які увійшли до основної групи. Таким чином, основну

групу склали 24 хворих на ТНП без ВІЛ та з ідентифікованим респіраторним збудником (вік $56,5 \pm 3,7$ року, чоловіків – 16 (66,7%), жінок – 8 (33,3%)), порівняльну групу склали 10 ВІЛ-інфікованих хворих з пневмонією (вік $37,1 \pm 2,6$ року, чоловіків – 5 (50%), жінок – 5 (50%)).

Після верифікації діагнозу всім хворим оцінювались результати лабораторних даних, проводився забір крові для визначення рівня ПКТ та кількості CD4+. Хворим основної групи призначалась емпірична комбінована парентеральна АБТ згідно з національними рекомендаціями: «захищений» амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефтриаксон) у поєднанні з макролідом; як альтернативна терапія використовувалась комбінація фторхінолону III або IV покоління із «захищеним» амінопеніциліном або цефалоспорином III покоління [8].

За результатами бальної оцінки шкали SMRT-CO хворі основної та порівняльної груп мали високий ризик потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах ($5,1 \pm 0,2$ бала та $7,4 \pm 0,3$ бала відповідно).

Згідно з результатами ідентифікації респіраторних збудників хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи: підгрупу 1 склали 15 (62,5%) хворих, у яких виділились Гр(+)бактерії (*Streptococcus pneumoniae* (n = 10), *Staphylococcus aureus* (n = 5)), підгрупу 2 – 10 (37,5%) хворих, у яких виділились Гр(-)бактерії (*Pseudomonas aeruginosa* (n = 3), *Klebsiella pneumoniae* (n = 3), *Neisseria meningitidis* (n = 2), *Acinetobacter* (n = 1), *Enterobacteriaceae* (n = 1)).

За результатами ПЛР-дослідження харкотиння у всіх хворих порівняльної групи виділилась *Pneumocystis jirovecii* (n=10).

У всіх хворих основної групи дані загального аналізу крові вказували на наявність вираженої запальної реакції: лейкоцитоз ($11,1 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$) з паличкоядерним зсувом ($28,0 \pm 3,0$ %), що супроводжувався значно прискореною швидкістю осідання еритроцитів ($40,7 \pm 3,0$ мм/г). Значно підвищеним був і сироватковий рівень маркера запалення ПКТ, який становив у цілому по групі $25,2 \pm 6,4$ нг/мл, що значущо перевищувало загальноприйнятну норму (до 0,1 нг/мл) ($p < 0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Привернуло увагу те, що у хворих підгрупи 2 цей показник був вищим за норму більше ніж у 500 разів і становив $51,5 \pm 11,6$ нг/мл, тоді як у хворих підгрупи 1 рівень ПКТ перевищував норму тільки в 90 разів і становив $9,5 \pm 2,6$ нг/мл.

У хворих порівняльної групи, незважаючи на виражену тяжкість клінічного стану, рівні

показників загального запалення майже не відрізнялись від нормальних, а їхній рівень ПКТ майже не відрізнявся від норми та становив $0,5 \pm 0,2$ нг/мл.

Медіани, квартилі та викиди сироваткового рівня ПКТ хворих основної та порівняльної груп представлені на рис. 1.

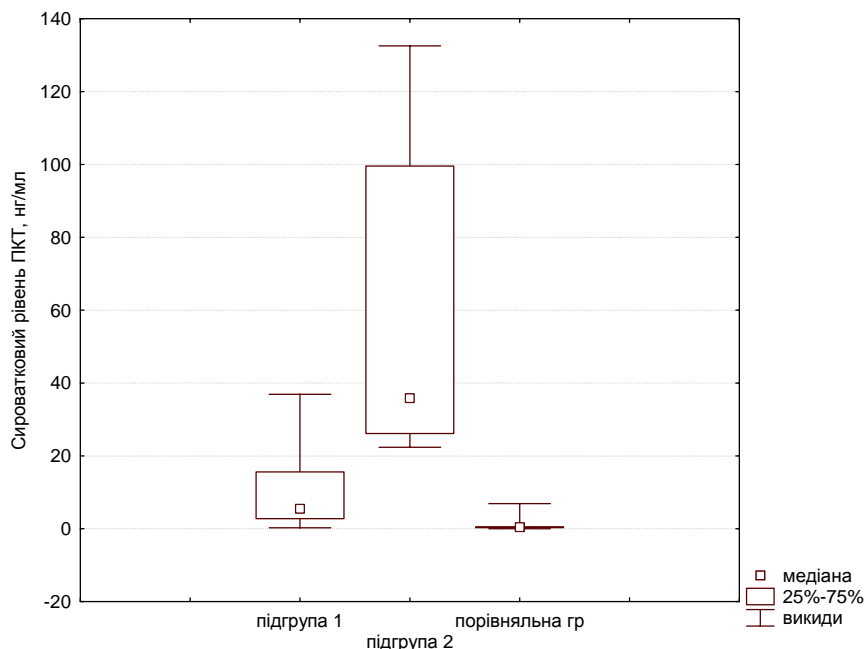


Рис. 1. Сироваткові рівні ПКТ у хворих на ТНП та пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції

Кількість CD4+ загалом по основній групі становила $388,7 \pm 58,3$ мкг⁻¹, тобто не досягала норми. Однак аналіз за підгрупами показав, що кількість CD4+ у хворих підгрупи 1 не відрізнялась від нормальних значень і становила $531,1 \pm 73,8$ мкг⁻¹, а у хворих підгрупи 2 – $175,0 \pm 36,7$ мкг⁻¹, що було значно меншим за норму.

Мінімальна кількість CD4+ спостерігалась у хворих порівняльної групи за наявності ВІЛ і становила $25,7 \pm 7,0$ мкг⁻¹.

Медіани, квартилі та викиди кількісного рівня CD4+ хворих основної та порівняльної груп представлені на рис. 2.

Результати лабораторних досліджень за групами представлені в таблиці.

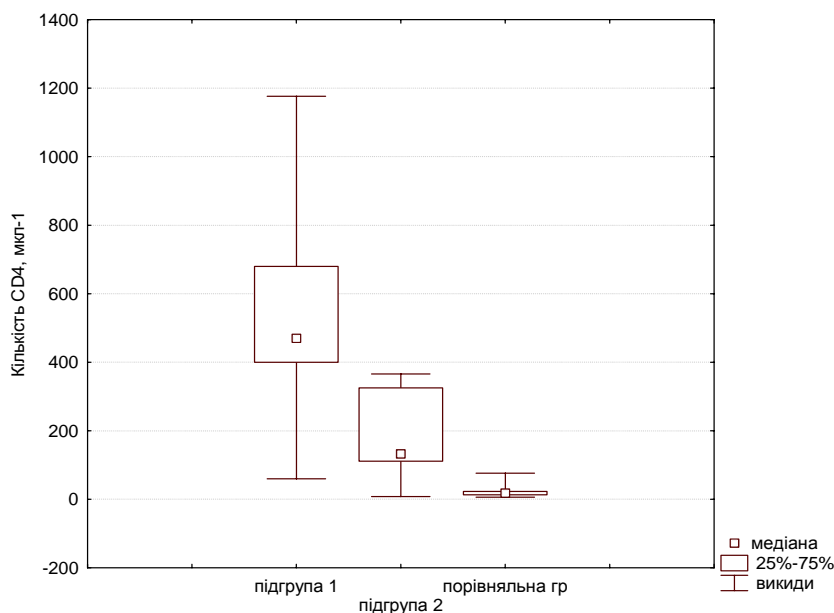


Рис. 2. Кількість CD4 у хворих на ТНП та пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції

Кількість CD4 та сироватковий рівень ПКТ у хворих на ТНП та пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції (M±m)

Показник	Норма	Основна група		Порівняльна група (n=10)
		підгрупа 1 (n=15)	підгрупа 2 (n=10)	
CD4, мкл ⁻¹	500–1200	531,1±73,8 [^]	175,0±36,4* [^]	25,7±7,0*
РСТ, нг/мл	до 0,1	9,5±2,6* [^]	51,5±11,6* [^]	0,5±0,7

Примітки: * – $p_{1,2-n} < 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні; [^] – $p_{1,2-n} < 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні; п – порівняльна група; н – нормальні величини

Крім того, у хворих основної групи спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю CD4 та рівнем ПКТ ($r = -0,70$,

$p < 0,05$) (рис. 3), тоді як у хворих порівняльної групи такий зв'язок не спостерігався.

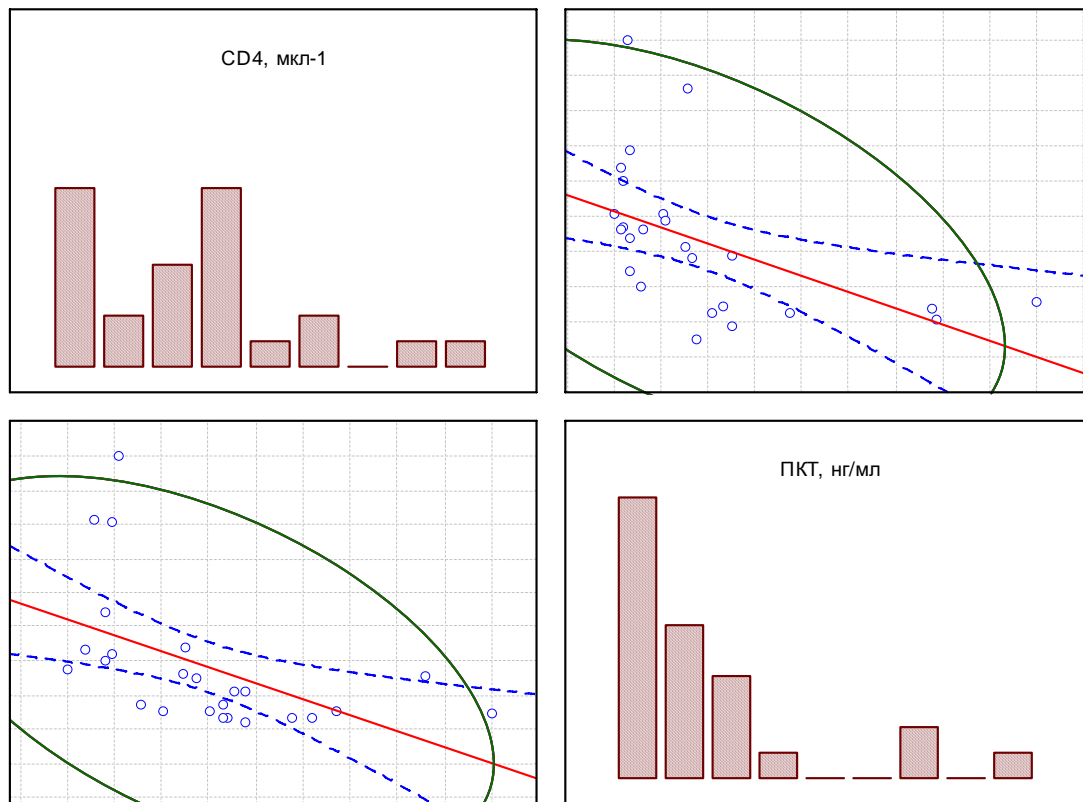


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між кількістю CD4 та рівнем ПКТ у хворих на ТНП

ВИСНОВКИ

1. ТНП у певної частини хворих супроводжується тяжким імунодефіцитним станом навіть за відсутності ВІЛ.
2. У хворих на ТНП збільшення сироваткового рівня ПКТ у 500 разів та зменшення кількості CD4 менше 200 мкл-1 є критерієм вклю-

- чення у терапію АБП, активного по відношенню до Гр(-) респіраторного збудника.
3. Дисбаланс між вираженою клінічною симптоматикою та нормальним сироватковим рівнем ПКТ на фоні різко зниженої кількості CD4 є показанням до пошуку ВІЛ-інфекції та додавання до АБТ протипневмоцистної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов А. В. Современные принципы ведения больных с тяжелой внебольничной пневмонией / А.В. Аверьянов // *Consilium medicum*. – 2009. – № 1. – С. 6–9.
2. Авдеев С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // *РМЖ*. – 2001. – Т. 9, № 5. – С. 1–11.
3. Васильев Г.А. Прокальцитонин – новый показатель в диагностике тяжелой инфекции (биохимия, физиологические свойства, определение, сравнение с другими показателями) / Г. А. Васильев, Д.Л. Мищенко, И. П. Шлапак // *Биохимия*. – 2001. – №4. – С. 5–8.
4. Дворецкий Л. И. Рациональная антибактериальная терапия пневмоний / Л. И. Дворецкий // *Лечащий врач*. – 2002. – № 10. – С. 5–8.
5. Дзюблик А. Я. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии больных с внебольничной пневмонией / А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин, С.С. Симонов // *Укр. химиотерапевт. журнал*. – 1999. – № 1. – С. 9–12.
6. Ковальчук Л. В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD (Cluster differentiation) система / Л.В. Ковальчук. – М.: РГМУ, 2003. – 322 с.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морин, 2000. – 320 с.
8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
10. Фещенко Ю. И. Негоспитальная пневмония у взрослых (этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия) (проект рекомендаций) / Ю.И. Фещенко, А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин // *Укр. химиотерапевт. журнал*. – 2003. – № 1. – С. 5–8.
11. Christ-Crain M. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial / M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 600–607.
12. Dimopoulos G. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis / G. Dimopoulos, D. K. Matthaïou, D.E. Karageorgopoulos // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68, N 13. – P. 1841–1854.
13. Hedlund J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis / J. Hedlund, LO. Hansson // *Infection*. – 2000. – Vol. 28. – P. 68–73.
14. Liapikou A. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission / A. Liapikou, M. Ferrer, E. Polverino // *Clin. Infect. Diseases*. – 2009. – Vol. 48. – P. 377–385.
15. Mira J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy / J-P. Mira, A. Max, P-R. Burgel // *Critical Care* – 2008. – Vol. 12. – P. 1-7.
16. Patrick G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / G.P. Patrick, R. Wolfe, M. Whitby // *Clin. Infect. Diseases*. – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 375–384.

REFERENCES

1. Aver'janov AV. Sovremennye principy vedenija bol'nyh s tjazhelej vnebol'nichnoj pnevmoniej. *Sonsilium medicum*. 2009;1:6–9.
2. Avdeev SN, Chuchalin AG. Tjzhelaja vnebol'nichnaja pnevmonija. *RMZh*. 2001;9(5):1–11.
3. Vasil'ev GA, Mishhenko DL, Shlapak IP. Prokal'citonin – novyj pokazatel' v diagnostike tjzhelej infekcii (biohimija, fiziologicheskie svojstva, opredelenie, sravnenie s drugim pokazateljami. *Biohimija*. 2001;4:5–8.
4. Dvoreckij LI. Racional'naja antibakterial'naja terapija pnevmonij. *Lechashhij vrach*. 2002;10:5–8.
5. Dzjublik Aja, Muhin AA, Simonov SS. Farmakoeconomicheskij analiz antibakterial'noj terapii bol'nyh s vnebol'nichnoj pnevmoniej. *Ukr himioterapevt zhurnal*. 1999;1:9–12.
6. Koval'chuk LV. Antigennye markery kletok immunnoj sistemy cheloveka CD (Claster differentiation) sistema. M: RGMU. 2003;322.
7. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel. K: Morion. 2000;320.
8. Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medichnoi dopomogi za special'nistju «Pul'monologija»: Nakaz MOZ Ukraïni N 128 vid 19.03.2007. K. 2007;146.
9. Rebrova O Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnih programm STATISTICA. M: MediaSfera. 2002;312.
10. Feshhenko JuI, Dzjublik A Ja, Muhin AA. Negospital'naja pnevmonija u vzroslyh (jetiologija, patogenez, klassifikacija, diagnostika, antibakterial'naja terapija) (proekt rekomendacij). *Ukr himioterapevt zhurnal*. 2003;1:5–8.
11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600–7.

12. Dimopoulos G, Matthaïou, DK Karageorgopoulos DE. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841–54.

13. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28:68-73.

14. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America. *American Thoracic Society*

Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Diseases*. 2009;48:377-85.

15. Mira J-P, Max A, Burgel P-R. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Critical Care*. 2008;12:1-7.

16. Patrick GP, Wolfe R, Whitby M. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Diseases*. 2008;47(3):375–84.



УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-08:612.1:57.012.4:576.31

**Н.О. Перцева,
Т.С. Турлюн**

ВПЛИВ ЛОЗАРТАНУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУ МОРФОЛОГІЮ ФОРМЕННИХ ЕЛЕМЕНТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
facultative therapy and endocrinology department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: turlyunt@gmail.com*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, ультраструктура тромбоцитів і лейкоцитів, лозартан

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, ultrastructure of platelets and white blood cells, losartan

Реферат. Влияние лозартана на ультраструктурную морфологию форменных элементов крови у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Перцева Н.О., Турлюн Т.С. *Определены ультраструктурные изменения форменных элементов крови у пациентов с артериальной гипертензией 1-2-й степеней, у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе компенсации и субкомпенсации, а также у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией при коррекции артериального давления лозартаном. Показано, что у пациентов с артериальной гипертензией 1-2-й степеней относительное содержание активированных тромбоцитов не отличается от нормального уровня. У больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе компенсации или субкомпенсации наблюдается резкое повышение степени активации тромбоцитов независимо от наличия (+150,9%) или отсутствия артериальной гипертензии (+141,5%). Проведённая антигипертензивная терапия не влияет на спонтанную активацию тромбоцитов в течение 1 года. У пациентов с артериальной гипертензией агрегационный потенциал тромбоцитов является наиболее чувствительным звеном повреждения тромбоцитарного гемостаза, который возможно нормализовать, начиная с 6-го месяца применения лозартана. У больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией повышение содержания агрегированных тромбоцитов является наиболее существенным (на 75,4%), а достоверный эффект антигипертензивной терапии по ограничению агрегации тромбоцитов достигается через 9 месяцев лечения. Степень дегрануляции тромбоцитов не отличается от нормы у пациентов с артериальной гипертензией и значительно повышен у больных сахарным диабетом 2-го типа (на 81,0%),*

причём в течение 1 года наблюдения выявляется постоянный уровень параметра. В группе больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией, в которой исходное содержание дегранулированных тромбоцитов является резко повышенным (на 76,2%), наблюдается существенная положительная динамика в течение терапии с использованием лозартана.

Abstract. Effect of losartan on the ultrastructural morphology of blood cells in patients with diabetes mellitus and hypertension. Pertseva N.O., Turlyun T.S. *Ultrastructural changes of blood cells in with patients with hypertension of 1-2-degree, in patients with diabetes mellitus type 2 at compensation and subcompensation phase as well as in patients with diabetes mellitus and hypertension during correction of blood pressure with losartan was defined. It is shown that in patients with hypertension of 1-2-degree relative content of activated platelets does not differ from the normal level. In patients with diabetes mellitus type 2 at compensation or subcompensation phase increase of degree of platelet activation, regardless of presence (150.9%) or absence of hypertension (141.5%) is observed. Conducted antihypertensive therapy does not affect the spontaneous activation of platelets within 1 year. In patients with hypertension potential aggregation of platelets is the most sensitive element of platelet hemostasis damage, which can be normalized beginning with 6-th month of losartan treatment. In patients with diabetes mellitus type 2 with hypertension elevation of platelet aggregation is the most significant (75.4%) and a reliable effect of antihypertensive therapy on limitation of platelet aggregation is achieved in 9 months of treatment. The degree of platelet degranulation is not different from the norm in patients with hypertension and significantly elevated in patients with diabetes mellitus type 2 (by 81.0%), during 1-year observation a constant level of the parameter is revealed. In the group of patients with diabetes mellitus and hypertension, where the original content of degranulated platelets is sharply increased (by 76.2%), a significant positive dynamics in the course of treatment with losartan is observed.*

Ушкодження тромбоцитарного гемостазу має велике значення в патогенезі гострих судинних катастроф (тромбозів, емболій), які є найбільш частою причиною смерті хворих на артеріальну гіпертонію (АГ). У численних дослідженнях показано, що АГ супроводжується змінами агрегації тромбоцитів з ознаками їх гіперфункції. Починаючи з ранніх етапів формування АГ, відзначається тенденція до активації тромбоцитів, що пов'язують зі змінами біомеханічних умов їх функціонування. При цьому відбувається активація ферментних систем тромбоцитів, зростає їх агрегація, змінюються функціональні властивості, що загалом суттєво підвищує ризик тромботичних ускладнень [5].

Показано, що тромбін є агресивним стимулятором тромбоцитів. Цей агент взаємодіє з тромбоцитами через специфічні рецептори, у результаті чого тромбоцит змінює форму, утворює псевдоподії, зростає площа його поверхні. Змінюються співвідношення різних фосфоліпідів у складі клітинної мембрани, що викликає появу на зовнішній поверхні тромбоцита кислих фосфоліпідів з прокоагулянтними властивостями. Відбувається екскреція вмісту гранул і активовані тромбоцити об'єднуються один з одним та іншими клітинами крові (адгезія й агрегація). У подальшому в процесі в'язкого метаморфозу тромбоцити виділяють томбокساني, що мають потужний вазоконстрикторний ефект, і таким чином реалізують один з механізмів артеріальної гіпертензії [2].

Дослідження тромбоцитів у хворих на АГ за допомогою електронної мікроскопії визначило присутність різних морфологічних форм, що

зумовлені їх підвищеною активацією. Найбільш характерними виявилися зміни за псевдоподіальним і гіаліновим типами [7]. Ступінь ушкодження судинної стінки суттєво залежить від балансу окиснювально-метаболическої функції нейтрофілів у крові й антиоксидантної активності плазми [10]. Спробою нового осмислення механізмів, що призводять до ушкодження функції ендотелію (від початкових метаболических змін до утворення значних морфологічних перебудов всієї судинної стінки), є розгляд цих процесів з позиції окиснювального стресу. Аналіз кореляційних зв'язків між показниками окиснювального метаболізму нейтрофільних гранулоцитів, прооксидантної активності крові, прозапальних цитокінів і порушенням функціонального стану ендотелію виявив значну позитивну кореляцію, що підтверджує участь лейкоцитів у механізмах формування дисфункції ендотелію [6].

Вивчення тромбоцитарного гемостазу у хворих на АГ з ЦД 2-го типу показало, що розвиток патології виявляється дисфункцією ендотелію судин, яка прискорює формування атеросклерозу та його дестабілізацію [8]. Гіперкоагуляційна активність тромбоцитів, що розвивається при пошкодженні ендотелію у таких хворих, спонукає виділити цю категорію пацієнтів в особливу групу ризику за тромбогенними ускладненнями [9]. Дослідження показали, що між рівнем інсуліну і ступенем агрегаційної активності утворюються прямі кореляційні зв'язки, що вказує на формування у цих хворих гіперкоагуляційної активності крові й активацію судинно-тромбоцитарного гемостазу. Інсулінорезистентність і гіпертригліцеридемія як незалежні фактори сприяють

підвищенню спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, збільшують ймовірність ушкодження ендотелію [1].

У роботах з оцінки ефективності антигіпертензивної терапії на лейкоцитарно-ендотеліальні взаємодії був виявлений виразний окиснювальний стрес за рахунок збільшення окисного метаболізму поліморфноядерних лейкоцитів і прооксидантної активності крові, ознаки ендотеліальної дисфункції (зниження вмісту оксиду азоту й фактора росту Віллебранда) у хворих на артеріальну гіпертензію порівняно з нормотензивними донорами. У дослідженнях показано здатність блокаторів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ, на відміну від бета-адреноблокаторів, нормалізувати баланс про- й антиоксидантної активності, окиснювальний стрес і ендотеліальну функцію, включаючи активність прозапальних цитокінів і прокоагулянтних факторів, при АГ 1-2-го ступенів тяжкості [6]. Показано зокрема, що застосування лозартану у хворих на АГ при метаболічному синдромі впродовж 16 тижнів чинило позитивний вплив на синдром пероксидації та оптимізувало агрегацію тромбоцитів [3].

Отже, антигіпертензивна терапія із залученням антагоністів рецепторів ангіотензину II у хворих на АГ, зокрема за умов метаболічних порушень, дозволяє досягнути оптимізуючого та нормалізуючого впливу на певні патогенетичні ланки розвитку хвороби, проте потребує подальшого аналізу особливостей внутрішньоклітинних патоморфологічних процесів і взаємодій між форменими елементами крові, що відбуваються при розвитку патології. Актуальною залишається кількісна і якісна оцінка морфологічних змін у складі ушкоджених ланок гемостазу за допомогою лікувальних заходів.

Мета дослідження – визначення ультраструктурних змін формених елементів крові у пацієнтів з АГ 1-2-го ступенів, у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації і субкомпенсації, а також у хворих на ЦД з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ультраструктурне дослідження формених елементів крові проводили у 5 пацієнтів з АГ 1-2-го ступенів (перша клінічна група), 10 хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації або субкомпенсації з супутньою АГ (друга група), 5 хворих на ЦД 2-го типу без АГ (третя група) і у 5 волонтерів – практично здорових осіб (контрольна група). Для корекції артеріального тиску застосовували антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). Ультра-

структурний аналіз проводили на початку дослідження, а також через 3, 6, 9 і 12 місяців лікування.

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів 5 мл венозної крові центрифугували у гепаринізованій пробірці в режимі 900 об/хв. протягом 15 хвилин при температурі $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Фракцію збагаченої тромбоцитами плазми переносили у префіксаційний розчин (у співвідношенні 1:5), який містив 0,1%-ний розчин глютарового альдегіду ("SPI", США) у 0,1М фосфатному буфері (рН 7,4) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин суспензію центрифугували при 3000 об/хв. протягом 10 хвилин.

Осад з тромбоцитами використовували для виготовлення суспензії для подальшого дослідження відповідно до рекомендацій Sawatzke C.L., Solomons C. (1980) [11]. Зразки протягом 2 годин фіксували при $+2^\circ\text{C}$ у 3%-ному розчині глютарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал переносили для постфіксації в 1%-ий забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію ("SPI", США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт.

Зрізи контрастували за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 ("SELMIP", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 20000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [4].

Для кількісної оцінки ультраструктурних змін визначали відносний вміст агрегованих, дегранульованих і активованих тромбоцитів. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількісне ультраструктурне дослідження внутрішньосудинної активації тромбоцитів показало відсутність суттєвих змін відносного вмісту активованих форм у хворих на АГ (перша група) порівняно з групою контролю. Навпаки, у хворих на ЦД 2-го типу з АГ (друга група) і без АГ (третя група) рівень активованих тромбоцитів більше ніж удвічі перевищував контрольне значення (табл. 1). У пацієнтів першої групи

впродовж 12 місяців спостережень коливання досліджуваного параметра були незначними і не відрізнялись від нормальних значень. У хворих другої групи через 3 міс. від початку застосування лозартану відзначалося помітне зниження відносного вмісту активованих тромбоцитів; через 6 місяців їх частка суттєво поступалася початковому значенню (на 31,5%), але перевищувала контрольний рівень на 71,9% ($p < 0,05$).

Протягом наступних термінів спостереження редукція активованих форм продовжувалася і через 1 рік лікування становила -40,9% ($p < 0,05$) порівняно з вихідним значенням. У пацієнтів третьої клінічної групи відзначалася аналогічна за спрямованістю динаміка змін параметра, причому ступінь позитивних змін після 6-го місяця спостережень був дещо виразнішим, ніж у групі хворих на ЦД 2-го типу з АГ.

Таблиця 1

Відносний вміст активованих тромбоцитів (%), $P \pm m$

Термін дослідження	Клінічні групи		
	перша	друга	третья
На початку дослідження	26,4±3,8	56,2±6,1*	54,1±4,6*
Через 3 міс.	24,2±3,3	45,7±5,2*	50,3±4,8*
Через 6 міс.	25,8±3,2	38,5±4,9* **	39,1±4,3* **
Через 9 міс.	24,1±2,9	32,1±5,2**	30,1±3,9**
Через 12 міс.	25,1±3,0	33,2±4,1**	26,9±3,5**

Примітки: 1. * – достовірна відмінність від групи контролю ($22,4 \pm 3,5\%$); 2. ** – достовірна відмінність від вихідного значення

Отже, результати ультраструктурного аналізу внутрішньосудинної активації тромбоцитів показали, що у пацієнтів з АГ 1-2-го ступенів відносний вміст активованих форм не відрізнявся суттєво від нормального рівня як до початку застосування лозартану, так і протягом 1 року лікування. У хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації або субкомпенсації спостерігалось різке підвищення ступеня активації тромбоцитів незалежно від наявності або відсутності АГ. При цьому відсутність значної різниці між другою і третьою групами хворих у динаміці редукції параметра протягом 1 року вказувала на від-

сутність впливу проведеної антигіпертензивної терапії на вміст активованих тромбоцитів.

Відносний вміст агрегованих тромбоцитів у хворих на АГ до початку застосування лозартану перевищував нормальний рівень на 66,2% ($p < 0,05$). Через 3 місяці лікування рівень параметра майже не змінювався (табл. 2), але в подальшому відзначалася значна редукція вмісту агрегованих форм порівняно з вихідним рівнем: через 6 міс. – на 33,3% ($p < 0,05$), через 9 міс. – на 36,1% ($p < 0,05$), наприкінці дослідження – на 38,9% ($p < 0,05$). У цей період значення параметра не мали достовірних відмінностей від контрольного рівня.

Таблиця 2

Відносний вміст агрегованих тромбоцитів (%), $P \pm m$

Термін дослідження	Клінічні групи		
	перша	друга	третья
На початку дослідження	10,8±1,1*	11,4±1,3*	7,5±0,8
Через 3 міс.	10,1±0,7*	10,9±1,4*	8,1±1,2
Через 6 міс.	7,2±0,6**	9,3±1,2	7,6±1,0
Через 9 міс.	6,9±0,6**	8,0±0,9**	7,2±0,8
Через 12 міс.	6,6±0,8**	8,4±0,8**	7,8±0,9

Примітки: 1. * – достовірна відмінність від групи контролю ($6,5 \pm 1,2\%$); 2. ** – достовірна відмінність від вихідного значення

У хворих на ЦД 2-го типу з АГ початковий рівень агрегованих тромбоцитів перевищував контрольне значення ще більшою мірою, ніж у хворих першої групи – на 75,4% ($p < 0,05$). Через 3 і 6 місяців лікування відзначалося поступове зниження рівня агрегованих тромбоцитів; через 9 місяців спостереження їх відносний вміст на 29,8% ($p < 0,05$) поступався початковому рівню з подальшою стабілізацією через 1 рік застосування лозартану. У цей період параметр не відрізнявся статистично вагомо від контрольного показника. У хворих на ЦД без АГ визначався незначний відносний вміст агрегованих тромбоцитів, який на жодному з етапів дослідження не відрізнявся суттєво від значення контрольної групи.

Наведені дані електронномікроскопічного дослідження свідчать про те, що у хворих на ЦД 2-го типу порушення внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів не набували суттєвого рівня на початку дослідження і не змінювались протягом 1 року спостереження. Навпаки, у пацієнтів з АГ саме агрегаційний потенціал тромбоцитів був найбільш чутливою ланкою ушкодження тромбоцитарного гемостазу, яку вдавалося значною мірою нормалізувати, починаючи з 6-го місяця застосування лозартану. У хворих на ЦД 2-го типу з АГ підвищення вмісту агрегованих тромбоцитів було найбільш суттєвим. На відміну від першої клінічної групи, у цих хворих достовірний ефект антигіпертензивної терапії щодо обмеження агрегації тромбоцитів досягався лише через 9 місяців лікування.

Дослідження клітинного складу агрегатів дозволило виявити його суттєву залежність від нозології досліджуваного контингенту хворих та ефективності проведеної терапії. Зокрема, у пацієнтів з АГ на початку дослідження переважали тромбоцитарно-лейкоцитарні агрегати, які містили значну кількість нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів. Ультраструктура змінених за формою нейтрофілів свідчила про їх значну активацію з утворенням псевдоподій і великою кількістю фагосом. Часто у цитоплазмі поліморфноядерних лейкоцитів спостерігалися комплекси фагосом зі специфічними нейтрофільними гранулами та лізосомами (рис. 1).

Значна кількість активованих нейтрофілів з ознаками мікрофагоцитарної активності у складі тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, здатних до руйнування оксиду азоту, опосередковано свідчила про наявність значного ступеня ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АГ.

Також у складі тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів крові хворих на АГ спостерігалася

підвищена кількість еозинофілів з помірною кількістю псевдоподій, обмеженою деформованістю, овальними специфічними гранулами лише одного типу. У більшості еозинофілів такі гранули мали діаметр 0,8-1,1 мкм і містили чітко контурований кристалоїд, що дозволяло зраховувати ці клітини до зрілих. Значна частка гранул розташовувалась близько цитолемі еозинофілів, кристалоїд у них не виявлявся. Кількість і щільність гранул була значно меншою порівняно з клітинами крові контрольної групи. Також зустрічалися гранулоцити з майже повною відсутністю специфічної зернистості (так звані легкі клітини), а також еозинофіли з поліморфними гранулами значно менших розмірів, ніж у зрілих клітинах. Вміст активних зрілих дегранульованих еозинофілів у складі агрегатів поряд із присутністю поодиноких незрілих клітин вказував на наявність помірного, але активного внутрішньосудинного запального процесу. Електронна мікроскопія тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів не виявила присутності лімфоцитів, моноцитів і базофільних гранулоцитів у їх складі.

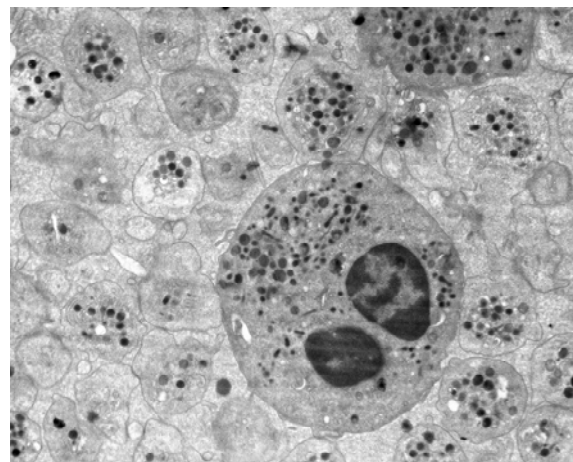


Рис. 1. Ультраструктура формених елементів крові хворої на АГ 2-го ступеня на початку дослідження. Електронограма. $\times 10000$.

Морфологія складних агрегатів у крові пацієнтів з АГ через 3 місяці від початку лікування із залученням лозартану не відрізнялася суттєво від початкового стану, але через 6 місяців спостережень вдавалося виявити низку певних змін, що виникли у цих хворих. Зокрема, кількість тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів помітно зменшувалась. У їх складі також зменшувався вміст нейтрофільних гранулоцитів, у той час як кількість еозинофілів не змінювалась порівняно з попередніми етапами дослідження. Нейтрофіли залишалися гетероморфними й характеризувалися

помірним утворенням псевдоподій, проте кількість фагосом та їх комплексів зі специфічними й неспецифічними гранулами зменшувалась (рис. 2).

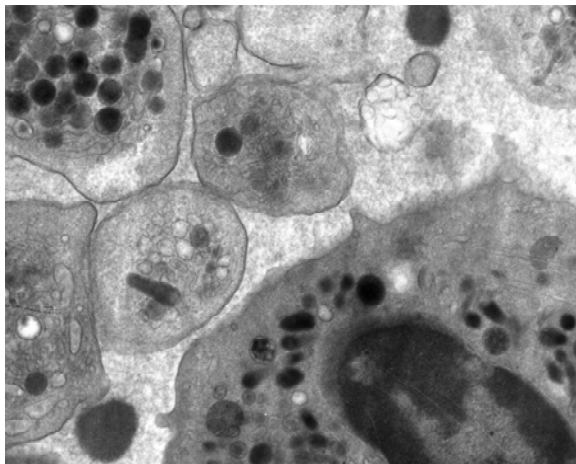


Рис. 2. Ультраструктура формених елементів крові хворої на АГ 2-го ступеня через 6 місяців спостереження. Електроннограма. $\times 16000$.

Ультраструктура еозинофілів у складі циркулюючих агрегатів крові такого контингенту хворих свідчила про переважання зрілих форм з незначною активацією. Зокрема, деформовані або дегранульовані клітини, утворення ними псевдоподій виявлялися лише в поодиноких випадках. Склад та стан специфічних гранул підтверджували обмеження функціональної активності еозинофілів через 6 місяців терапії. Морфологія мітохондрій, пластинчастого комплексу і гранулярного ретикулуму також свідчили про відносну стабільність еозинофілів. Як і на попередніх етапах дослідження, лімфоцити, моноцити і базофіли не виявлялися у складі тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів.

Через 9 і 12 місяців від початку застосування лозартану у хворих на АГ спостерігалася майже повна відсутність залучення нейтрофільних гранулоцитів до складу циркулюючих агрегатів, а кількість еозинофілів була значно меншою порівняно з попередніми етапами дослідження. При цьому зазначені клітини не були деформованими й у більшості спостережень не утворювали псевдоподій. Наявні еозинофіли містили зрілі гранули з чітко контурованим кристалоїдом, стабільні за ультраструктурою мітохондрії і комплекс Гольджі, помірну кількість вільних і фіксованих рибосом. Дегранульовані (легкі) клітини або еозинофіли з гетероморфними гранулами (незрілі форми) не виявлялися. В окремих випадках спостерігалися гранулоцити в оточенні незначної кількості фібринових ниток, що, на

наш погляд, відображало певну фібринолітичну роль еозинофілів за умов значно обмеженого внутрішньосудинного запального процесу.

Визначення морфології циркулюючих агрегатів крові у хворих на ЦД 2-го типу з АГ на початку дослідження виявило наявність значної кількості функціонально активних поліморфно-ядерних лейкоцитів з розвинутими псевдоподіями, численними фагосомами та їх комплексами зі специфічними і неспецифічними гранулами (рис. 3). Поряд з цим, присутність незрілих форм нейтрофілів підтверджувала наявність як ендотеліальної дисфункції, так і активного внутрішньоклітинного запалення. Про розвиток запального процесу у пацієнтів другої клінічної групи свідчила також значна частка активованих еозинофільних гранулоцитів у складі тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів. Такі еозинофіли поряд зі зрілими гранулами й характерним кристалоїдом високої електронної щільності містили поліморфні зерна значно менших розмірів поблизу ядра. Зустрічались також частково дегранульовані клітини з рештками лабільних гранул під цитолемою. На відміну від пацієнтів з АГ, у хворих на ЦД 2-го типу з АГ у складі агрегатів зустрічались еритроцити, переважно з ознаками зворотної і незворотної активації. Часто спостерігалися еліпси, планоцити, стоматоцити, дискоцити з гребенем, ехіноцити, еритроцити у вигляді тузової ягоди.

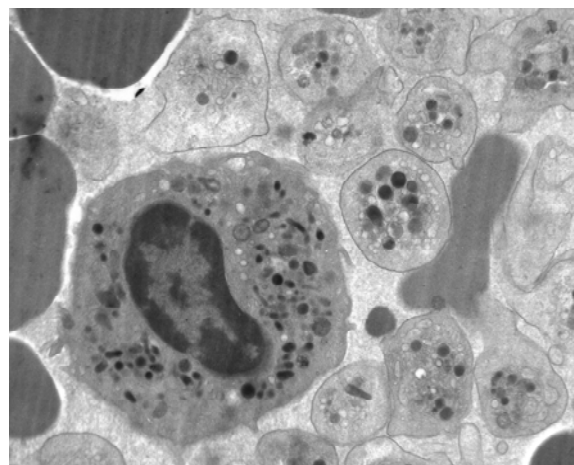


Рис. 3. Ультраструктура формених елементів крові хворого на ЦД 2-го типу у фазі компенсації з АГ 2-го ступеня на початку дослідження. Електроннограма. $\times 12000$.

Через 3 і 6 місяців від початку лікування із залученням лозартану ультраструктурна картина тромбоцитарно-лейкоцитарно-еритроцитарних агрегатів не змінювалася суттєво порівняно з початковим етапом дослідження. Через 9 місяців

лікування циркулюючі агрегати крові містили незначну кількість поліморфноядерних гранулоцитів, які характеризувалися незначною деформованістю, помірним вмістом фагосом у комплексі з нейтрофільними гранулами або лізо-сомами (рис. 4). Зміни поверхневої мембрани нейтрофілів у вигляді псевдоподій зустрічалися в поодиноких випадках; незрілі форми клітин не виявлялися. Загалом, зміни ультраструктури нейтрофілів у складі агрегатів свідчили про помітне обмеження ендотеліальної дисфункції та інтенсивності внутрішньосудинного запалення у цей термін спостереження.

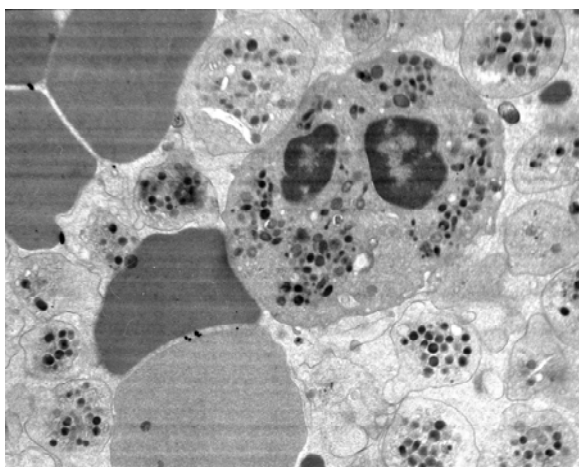


Рис. 4. Ультраструктура формених елементів крові хворої на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації з АГ 2-го ступеня через 9 місяців спостереження. Електронограма. $\times 10000$.

Еозинофільні гранулоцити були представлені зрілими частково деформованими формами з незначною кількістю псевдоподій, численними типовими специфічними гранулами, помірно активними мітохондріями і пластинчастим апаратом. В окремих випадках спостерігалися еозинофіли в безпосередньому контакті з фібриноподібними нитками агрегатів. Кількість активованих еритроцитів порівняно з початковим етапом дослідження значно знижувалась.

На заключному етапі лікування у складі циркулюючих агрегатів нам не вдалося виявити поліморфноядерних гранулоцитів, кількість еритроцитів суттєво зменшувалась, у той час як домішок еозинофілів залишався досить вагомим. Ці клітини не мали ознак деформованості або значної дегрануляції, не утворювали псевдоподій. Переважна кількість специфічних гранул містила кристалоїд високої електронної щільності й розташовувалась поблизу ядра. Мітохондрії, комплекс Гольджі, гранулярний ретикулум не відрізнялися від попереднього етапу

дослідження. У складі агрегатів були відсутні легкі клітини або незрілі форми з гетероморфними гранулами. Також спостерігались поодинокі еозинофіли поблизу невеликих фібриноподібних скупчень. Отже, зважаючи на збереження кристалоїду у складі еозинофільних гранул, який концентрує пероксидазу, можливо припустити, що поряд з відчутним контролем інтенсивності запалення і здійсненням позаклітинного фібринолізу на тлі проведеної антигіпертензивної терапії відбувалося суттєве обмеження оксидативного стресу у такого контингенту хворих.

Ультраструктурне дослідження у групі хворих на ЦД 2-го типу без АГ на початку дослідження виявило незначний вміст лейкоцитів у складних тромбоцитарних агрегатах, причому серед них переважали нейтрофільні гранулоцити. Їх морфологія свідчила про суттєво підвищену функціональну активність: цитоплазма клітин характеризувалась гетероморфністю, клітини мали численні псевдоподії, кількість фагосом та їх комплексів зі специфічними й неспецифічними гранулами була збільшеною, виявлялися незрілі нейтрофіли (рис. 5).

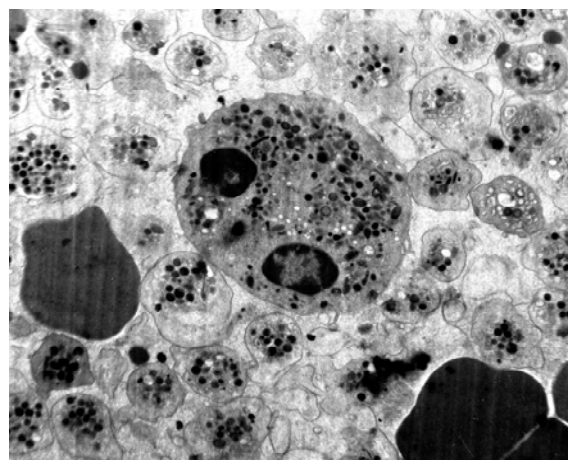


Рис. 5. Ультраструктура формених елементів крові хворої на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації на початку дослідження. Електронограма. $\times 10000$.

Поодинокі еозинофільні гранулоцити виявляли ознаки гіперактивації за рахунок утворення розвинутих псевдоподій, значної деформованості, певної редукції органел загального призначення. Специфічні еозинофільні гранули розташовувались з незначною щільністю, часто на периферії клітин і свідчили про їх зрілість. Отже, поряд зі змінами нейтрофілів, характерними для ендотеліальної дисфункції, ознаки гіперактивації еозинофілів вказували на розвиток значного внутрішньосудинного запалення у

хворих на ЦД 2-го типу, а їх відносно невелика кількість у складі агрегатів – на обмеження участі еозинофілів як адаптивного регулятора запалення і як агента позаклітинного фібринолізу. Крім того, на відміну від морфології циркулюючих агрегатів у першій клінічній групі, складні агрегати у хворих на ЦД містили значну кількість еритроцитів, серед яких переважали незворотно трансформовані форми – куполоподібні та сфероцити, а також еритроцити у вигляді спущеного м'яча.

Протягом 1 року дослідження вміст еозинофілів у складі циркулюючих агрегатів крові не змінювався, морфологія клітин не відрізнялася від початкового стану, хоча нейтрофільні гранулоцити поступово зростали за кількістю і підвищували свою функціональну активність. Зокрема, через 3 і 6 місяців спостережень вони характеризувалися енергійним утворенням псевдоподій, деформованістю клітин і гетероморфністю гранул. Через 9 і 12 місяців дослідження у цитоплазмі поліморфноядерних клітин виявлялися численні комплекси фагосом різної електронної щільності зі специфічними гранулами, часто також асоційовані з лізосомами (рис. 6). Поряд із зазначеними змінами присутність незрілих форм нейтрофілів свідчила про наявність активного внутрішньосудинного запалення. Ступінь залучення еритроцитів до складу циркулюючих агрегатів крові на ЦД не змінювався

протягом року спостереження, проте частка незворотно трансформованих клітин помітно зростала.

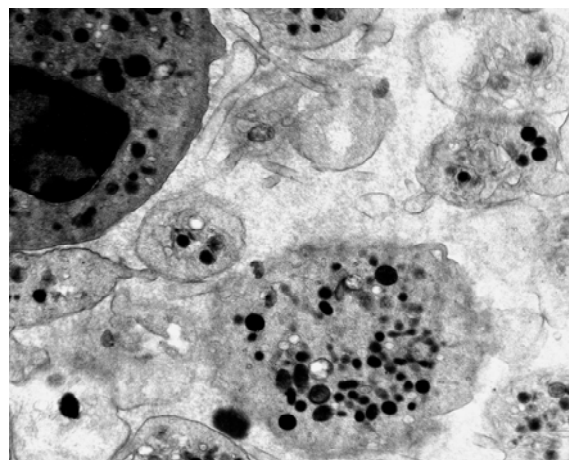


Рис. 6. Ультраструктура формених елементів крові хворої на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації через 12 місяців спостереження. Електроннограма. × 12000.

Визначення відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів у крові хворих першої клінічної групи показало відсутність його суттєвих змін порівняно з групою контролю як на початку дослідження, так і впродовж 1 року лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Відносний вміст дегранульованих тромбоцитів (%), $P \pm m$

Термін дослідження	Клінічні групи		
	перша	друга	третя
На початку дослідження	7,1±0,5	11,1±0,9*	11,4±1,5*
Через 3 міс.	6,5±0,8	10,2±1,1*	11,1±1,2*
Через 6 міс.	7,0±0,7	8,3±0,7* **	11,8±1,4*
Через 9 міс.	6,8±0,9	7,8±0,9**	10,7±1,3*
Через 12 міс.	7,3±1,0	7,6±0,6**	11,2±1,6*

Примітки: 1. * – достовірна відмінність від групи контролю (6,3 ± 0,8%); 2. ** – достовірна відмінність від вихідного значення

На відміну від групи пацієнтів з АГ, у хворих на ЦД 2-го типу з АГ на початку дослідження спостерігався різко підвищений рівень дегранульованих форм (на 76,2%; $p < 0,05$). Через 3 міс. лікування високий вміст тромбоцитів у стані дегрануляції зберігався, перевищуючи контрольний показник на 61,9% ($p < 0,05$), але на наступних етапах лікування відбувалося суттєве обме-

ження дегрануляції тромбоцитів. Зокрема, через 6 міс. від початку дослідження параметр зменшувався на 25,2% ($p < 0,05$) порівняно з початковим станом, проте все одно перевищував контрольне значення на 31,7% ($p < 0,05$). Через 9 і 12 місяців переважання вмісту дегранульованих форм над контролем втрачало статистичну вагомість, а редукція показника відносно значення

до лікування залишалась достовірною і становила 29,7% і 31,5% відповідно. У хворих на ЦД 2-го типу без АГ спостерігався значно підвищений вміст дегранульованих тромбоцитів (на 81,0%; $p < 0,05$) порівняно з контролем. На відміну від виразної позитивної динаміки, що встановлена у другій клінічній групі, у хворих на ЦД не відбувалося суттєвих змін рівня дегрануляції тромбоцитів протягом 1 року спостережень. Зокрема, наприкінці дослідження частка дегранульованих тромбоцитів на 77,8% ($p < 0,05$) перевищувала контрольне значення.

Отже, за даними проведеного ультраморфометричного дослідження, ступінь дегрануляції тромбоцитів не був підвищеним у пацієнтів з АГ, та значно зростав у хворих на ЦД 2-го типу, причому протягом 1 року спостереження був виявлений сталий рівень параметра в обох зазначених клінічних групах. У групі хворих на ЦД з АГ, в якій початковий вміст дегранульованих тромбоцитів був різко підвищеним, спостерігалася істотна позитивна динаміка протягом лікування із залученням лозартану, що, на наш погляд, свідчить про його суттєвий внесок у досягнення нормалізації вмісту дегранульованих форм.

ПІДСУМОК

У пацієнтів з АГ 1-2-го ступенів відносний вміст активованих тромбоцитів не відрізняється від нормального рівня. У хворих на ЦД 2-го типу

у фазі компенсації або субкомпенсації спостерігається різке підвищення ступеня активації тромбоцитів незалежно від наявності (+150,9%) або відсутності АГ (+141,5%). Проведена антигіпертензивна терапія не впливає на спонтанну активацію тромбоцитів протягом 1 року. У пацієнтів з АГ агрегаційний потенціал тромбоцитів є найбільш чутливою ланкою ушкодження тромбоцитарного гемостазу, яку можливо нормалізувати, починаючи з 6-го місяця застосування лозартану. У хворих на ЦД 2-го типу з АГ підвищення вмісту агрегованих тромбоцитів є найбільш суттєвим (на 75,4%), а достовірний ефект антигіпертензивної терапії щодо обмеження агрегації тромбоцитів досягається через 9 місяців лікування. Ступінь дегрануляції тромбоцитів не відрізняється від норми у пацієнтів з АГ та значно підвищений у хворих на ЦД 2-го типу (на 81,0%), причому протягом 1 року спостереження виявляється сталий рівень параметра. У групі хворих на ЦД з АГ, в якій початковий вміст дегранульованих тромбоцитів є різко підвищеним (на 76,2%), спостерігається істотна позитивна динаміка протягом лікування із залученням лозартану.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з аналізом внутрішньоклітинних реакцій тромбоцитів, лейкоцитів і еритроцитів у хворих на ЦД і АГ при корекції артеріального тиску лозартаном.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Изменении активности тромбоцитарного гемостаза больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / Л.Н. Мингазетдинова, Э.Г. Муталова, Н.П. Каневская [и др.] // *Соврем. мед. технологии.* – 2004. – № 3. – С. 79-81.
2. Интенсивность образования активных молекул тромбина и контракильные свойства сгустков у больных гипертензивной болезнью второй стадии / В.Б. Воробьев, Н.В. Карлина, А.Л. Зибарев, В.Е. Прутков // *Соврем. наукоемкие технологии.* – 2008. - № 12. – С. 57-58.
3. Медведев И.Н. Ослабление агрегационной способности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лозартана / И.Н. Медведев, Т.А. Кумова // *Рос. кардиол. журнал.* – 2008. - № 5. – С. 53-55.
4. Миронов А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: метод. руководство / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. – СПб.: Наука, 1994. – 400 с.
5. Носова Т.Ю. Современные взгляды на механизмы нарушения функций тромбоцитов при артериальной гипертонии с абдоминальным ожирением / Т.Ю. Носова, И.Н. Медведев // *Успехи соврем. естествознания.* – 2007. - № 12. – С. 371-373.
6. Роль нейтрофилов и прооксидантного потенциала крови в развитии эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии / Е.А. Васькина, Д.Д. Цирендоржиев, Л.М. Демина [и др.] // *Бюллетень СО РАМН.* – 2003. – № 2. – С. 107-112.
7. Шилов А.М. Артериальная гипертензия и реологические свойства крови / А.М. Шилов, М.В. Мельник. – М.: БАРС, 2005. – 328 с.
8. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus / F. Carmassi, M. Morale, R. Puccetti [et al.] // *Thromb. Res.* – 1992. – Vol. 67. – P. 643-654.
9. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // *J. Hypertension.* – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.
10. Leukocyte-platelet aggregates as a marker of inflammation / L. Bouriachkovskaia, I. Uchitel, N. Dovlatova [et al.] // *Platelets.* – 2004. – Vol. 16, N 8. – P. 483-484.
11. Sawatzke C. L. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy / C.L. Sawatzke, C.C. Solomons // *J. Clin. Pathol.* – 1980. – Vol. 33, N 6. – P. 600-602.

REFERENCES

1. Mingazetdinova LN, Mutalova EG, Kanevskaya NP. Izmenenii aktivnosti trombositarnogo gemostaza bolnykh arterialnoy gipertoniey s metabolicheskimi narusheniyami. *Sovrem med tehnologii*. 2004;3:79-81.
2. Vorobev VB, Karlina NV, Zibarev AL, Prutkov VE. Intensivnost obrazovaniya aktivnykh molekul trombina i kontraktilnyie svoystva sgustkov u bolnykh gipertonicheskoy boleznuy vtoroy stadii. *Sovrem naukoemkie tehnologii*. 2008;12:57-58.
3. Medvedev IN, Kumova TA. Oslablenie agregatsionnoy sposobnosti trombocitov u bolnykh arterialnoy gipertoniey pri metabolicheskom sindrome na fone lozartana. *Ros kardiol zhurnal*. 2008;5:53-55.
4. Mironov AA, Komissarchik YaYu, Mironov VA. *Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: metod. rukovodstvo*. SPb: Nauka. 1994;400.
5. Nosova Tyu, Medvedev IN. *Sovremennyye vzglyady na mekhanizmy narusheniya funktsiy trombo-*
- tsitov pri arterialnoy gipertonii s abdominalnyim ozhireniem. *Uspеhi sovrem estestvoznaniya*. 2007;12:371-3.
6. Vaskina EA, Tsirendorzhev DD, Demina LM. Rol neytrofilov i prooksidintnogo potentsiala krovi v razvitiі endotelialnoy disfunktsii pri arterialnoy gipertenzii. *Byulleten SO RAMN*. 2003;2:107-12.
7. Shilov AM, Melnik MV. *Arterialnaya gipertoniya i reologicheskie svoystva krovi*. M: BARS. 2005;328.
8. Carmassi F, Morale M, Puccetti R. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res*. 1992;67:643-54.
9. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertension*. 1997;15(2):55-62.
10. Bouriachkovskaia L, Uchitel I, Dovlatova N. Leukocyte-platelet aggregates as a marker of inflammation. *Platelets*. 2004;16(8):483-4.
11. Sawatzke CL, Solomons CC. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*. 1980;33(6):600-2.



УДК 616.125-8-009.3-037

О.С. Калашникова

**СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ПАЦІЄНТІВ
З НЕКЛАПАННОЮ ПЕРСИСТУЮЧОЮ
ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії № 2
(зав. – академік НАМН України, д. мед. наук, професор Г.В. Дзяк)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
hospital therapy department N 2
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: oksankalashnikov@yandex.ru*

Ключові слова: *фібриляція передсердь, серцево-судинні фактори ризику, тромбоемболічні ускладнення*
Key words: *atrial fibrillation, cardiovascular risk factors, thromboembolism*

Реферат. Сердечно-сосудистий ризик у пацієнтів з неклапанною персистируючою фібриляцією передсердь. Калашникова О.С. В статті представлені результати вивчення характеристик сердечно-сосудистого ризику 133 пацієнтів з персистируючою неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) (основна група), котрі були госпіталізовані для проведення планової електричної кардіоверсії і результати порівняння їх сердечно-сосудистого ризику з європейською популяцією пацієнтів з ФП Когорти І (6535 пацієнтів) міжнародного реєстра GARFIELD (група порівняння). Серед пацієнтів нашого дослідження старші 65 років було 33,8% обстежених, в європейській популяції реєстра GARFIELD таких пацієнтів було 73,8% ($p < 0,001$). В основній групі відзначається менше кількість жінок (28,6% проти 44,8%; $p < 0,001$). У учасників нашого дослідження частіше зустрічались такі фактори сердечно-сосудистого ризику як ІМТ ≥ 30 ($31,9 \pm 5,7$ проти $28,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), гіперхолестеринемія (72,9% проти 46,1%; $p < 0,001$), ХБП со СКФ 30-59 мл/мин./1,73м³ (36,8% проти 12,1%; $p < 0,001$), зловживання алкоголем (6,8% проти

1,1%, $p < 0,001$). Більше кількість пацієнтів з ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЭО) ≥ 2 баллів по шкалі CHA2DS2-VASc у пацієнтів реєстра GARFIELD (86,0% проти 68,4%, $p < 0,001$) об'являється більшим кількістю пацієнтів старші 75 років (43,5% проти 9,0%, $p < 0,001$) в цій групі. Частота призначення оральних антикоагулянтів пацієнтам високого ризику ТЭО була однаково низькою (около 70%) в двох групах, при цьому у 64,1% пацієнтів в основній групі і у 55,0% пацієнтів в групі порівняння ($p = 0,148$) не був досягнутий терапевтичний рівень гіпокоагуляції. Відзначається однакове кількість ТЭО в анамнезі в обох групах (11,4% і 15,9%, $p = 0,141$). Таким чином, пацієнти з персистируючою неклапанною ФП в нашому дослідженні характеризуються більш високим серцево-судинним ризиком в більш молодому віці в порівнянні з пацієнтами європейської популяції реєстра GARFIELD. Для ідентифікації пацієнтів «дійсно низького» ризику ТЭО необхідно подальше удосконалення шкали CHA2DS2-VASc.

Abstract. Cardio-vascular risk in patients with non-valvular persisting atrial fibrillation. Kalashnykova O.S.

Results of cardiovascular risk factors assessment of 133 patients with persisting non-valvular atrial fibrillation (AF) (main group) being admitted for electrical cardioversion performance and comparison of these risk factors with cardiovascular risk profile of 6535 AF patients from Cohort 1 of the international GARFIELD registry (group of comparison) are revealed in the article. Patients in the main group were older than 65 years (33,8%), in European population of GARFIELD registry the majority of patients older than 65 years – 73,8%; $p < 0,001$. There were more women in European population of GARFIELD registry in comparison with our patients (44,8% vs 28,6%; $p < 0,001$). With regard to co-morbidity characteristics, patients in our study had higher BMI ($31,9 \pm 5,7$ vs $28,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), hypercholesterolaemia (72,9% vs 46,1%; $p < 0,001$), moderate renal dysfunction (GFR 30-59 mL/min) (36,8% vs 12,1%; $p < 0,001$) and alcohol abuse (6,8% vs 1,1%). Number of patients with the risk of thromboembolism complications (TEC) ≥ 2 score by CHA2DS2-VASc was higher in European population of GARFIELD registry (86,0% vs 68,4%, $p < 0,001$), that is explained by prevalence of elderly patients in this group. The use of oral anticoagulants for thromboembolism prevention in high risk patients was low in both groups (approximately 70,0%), a large majority of patients in both groups were not treated effectively (64,1% vs. 55%, $p = 0,148$). Prevalence of TEC in case-history was similar in both groups (11,4% vs 15,9%, $p = 0,141$). So in our study patients with persistent non-valvular AF are characterized by higher cardiovascular risk in younger age in comparison with European population of AF patients from GARFIELD registry. For identification of “truly low-risk” patients with TEC, further improvement of risk stratification is required.

Фібриляція передсердь (ФП) асоціюється зі зростанням ризику інсульту у п'ять разів, однак цей ризик не є однорідним, оскільки він значно зростає при наявності інших факторів ризику [10]. Частота інсульту у хворих на ФП пов'язана з наявністю супутніх серцево-судинних захворювань. При ізольованій ФП, під якою розуміють відсутність будь-яких інших клінічних ознак первинного ураження серця, частота виникнення інсульту становить всього 0,5%. Захворювання серця є одним з провідних факторів ризику виникнення інсульту, які мають значний вплив на перебіг і результати гострого порушення мозкового кровообігу [1].

Треба також пам'ятати, що причиною інсульту у пацієнтів з ФП можуть бути не тільки кардіогенні тромбоемболії: до 25-30% ішемічних інсультів при ФП мають атеротромботичну природу, пов'язану з атеросклерозом судин головного мозку або атероматозом дуги аорти [2, 3, 4, 8, 9]. Приблизно половина всіх хворих на ФП мають артеріальну гіпертензію (АГ), значення якої в патогенезі цереброваскулярних захворювань надзвичайно велике, а близько 12% пацієнтів мають атеросклеротичні ураження брахіоцефальних артерій [6]. Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що наявність АГ

підвищує ризик виникнення кардіоемболічного інсульту при ФП, але, з іншого боку, АГ тісно пов'язана з ризиком ішемічного інсульту атеротромботичної природи [5, 14]. У пацієнтів з інсультом АГ виявляють у 91% осіб з ФП і у 78% хворих із синусовим ритмом [14]. Крім того, зазначена залежність частоти інсульту при ФП від віку зумовлена його зв'язком з багатьма факторами. У хворих похилого віку збільшуються розміри лівого передсердя, знижується скоротливість і швидкість кровотоку у вущі лівого передсердя, частіше реєструється феномен спонтанного контрастування [13, 14]. Також відомо, що вік - фактор ризику атеросклерозу, зокрема і розвитку атером дуги аорти, які можуть бути причиною інсульту незалежно від наявності ФП [11]. Результати дослідження Interstroke у 2010 році, яке охопило 22 країни, засвідчило, що наявність десятих факторів ризику підвищують ризик інсульту на 90%, серед них найбільший вплив має АГ, яка підвищує імовірність інсульту на 35%, ожиріння – на 26,5%, паління – на 19% [12].

Таким чином, при веденні пацієнтів з ФП зусилля мають бути спрямовані на раннє виявлення цієї аритмії, своєчасну оцінку ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), модифікацію

факторів серцево-судинного ризику, нормалізацію геодинаміки з урахуванням зумовлених віком змін серцево-судинної системи та особливих клінічних станів.

При веденні хворих на ФП різного серцево-судинного ризику лікарі орієнтуються на дані досліджень, отримані на чітко визначеній популяції без багатьох факторів ризику та супутніх захворювань, які розповсюджені у реальному житті, та які призводять до особливостей геодинаміки й терапевтичної відповіді.

Фактори ризику ТЕУ при ФП також потребують підтвердження у реальному житті. Вони обмежені тими, які були документовані у клінічних дослідженнях, у той час як багато інших потенційних факторів ризику, які були критеріями виключення, залишились без систематичної документації [7].

Тож надзвичайно актуальною є проблема вивчення факторів серцево-судинного ризику та їх модифікації у пацієнтів з ФП.

Метою нашого дослідження було вивчити фактори ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з персистуючою неклапанною ФП, яким планується проведення електричної кардіоверсії (ЕКВ), та порівняти їх з профілем серцево-судинного ризику європейської популяції пацієнтів з ФП, яка увійшла до Когорти 1 реєстру GARFIELD.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 133 пацієнти з персистуючою неклапанною ФП, які були госпіталізовані у кардіологічне відділення КЗ «ДОКЦКК Дніпропетровської обласної ради» для проведення планової електричної кардіоверсії (ЕКВ). Серед обстежених переважали чоловіки – 95 (71,4%) хворих. Середній вік пацієнтів був ($M \pm m$) $60,3 \pm 0,8$ ($SD = 10,0$) року. Середня тривалість останнього епізоду ФП ($M \pm m$) – $6,5 \pm 0,6$ ($SD = 6,7$) місяця. Більшість пацієнтів мали рецидивуючий і доволі тривалий перебіг ФП: до року – 47 (35,3%) пацієнтів, до п'яти років – 61 (45,9%), понад п'ять років – 25 (18,8%) пацієнтів. Тахисistolічна форма ФП діагностована у 72 (54,1%) хворих, у решти була нормосistolічна форма ФП. На АГ страждали 115 хворих (86,5%), серед них АГ першого ступеня була діагностована у 12 (10,4%) пацієнтів, другого ступеня – у 51 (44,4%) та третього ступеня – у 52 (45,2%) пацієнтів. За даними трансторакальної ехокардіографії (ТТЕхо-КГ) гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) спостерігалась у 96 (83,5%) пацієнтів з АГ. При включенні у дослідження систолічний артеріальний тиск (АТ) менше ніж 139 мм.рт.ст був у 47 (35,3%) пацієн-

тів нашого дослідження, його підвищення у межах 1 ступеня АГ спостерігалось у 86 осіб, що становить 64,7%. Нормальний діастолічний АТ був у 50 (37,6%) пацієнтів при включенні у дослідження, діастолічний АТ у межах 90-99 мм.рт.ст був у 83 (62,4%) обстежених. ІХС: стабільну стенокардію напруги було діагностовано у 24 (18,0%) пацієнтів, серед них у 22 (91,7%) II ФК, у решти – III ФК. Інфаркт міокарда в анамнезі перенесли – 18 (13,5%) осіб, з них 6 (33,3%) пацієнтам було проведено ревазуляризацію. КМП діагностована у 4 (3,0%) обстежених. Привертає увагу велика кількість пацієнтів – 42 (31,6%) з надлишком маси тіла та ожирінням – 80 (60,2%). 41 (30,8%) пацієнт чоловічої статі відзначав паління, а 9 (6,8%) зловживали алкоголем. Обтяжений сімейний анамнез щодо ФП був у 7 (5,3%) обстежених. Вираженість симптомів аритмії за шкалою EHRA відповідала II ФК у 81 (60,9%) хворого, III ФК – у 34 (39,1%) осіб. Треба зазначити, що 15 пацієнтів, які віднесені до II ФК за шкалою EHRA, суб'єктивно не відчували порушень ритму, перебіг епізодів ФП був малосимптомним, єдиним симптомом, пов'язаним з ФП, було незначне посилення задишки та зниження толерантності до фізичних навантажень, початок та кінець епізоду аритмії вони не могли чітко описати, тому за початок епізоду аритмії у таких хворих приймалась середина відповідного тижня. Серцева недостатність (СН) зі збереженою систолічною функцією ЛШ діагностована у 106 (79,7%), пацієнтів, помірне зменшення фракції викиду (ФВ) ЛШ спостерігалось у 13 (9,8%) пацієнтів, а систолічна дисфункція ЛШ – у 14 (10,5%). За класифікацією NYHA I ФК СН був у 7 (5,3%) хворих, II ФК – у 95 (71,4%) та III ФК – у 31 (23,3%) пацієнтів. В анамнезі відновлення ритму методом ЕКВ один раз відзначали 17 (12,8%) пацієнтів, два та більше разів – 14 (10,5%) пацієнтів. Лікування пацієнтів з ФП методом катетерної абляції один раз проводили 7 (5,3%) пацієнтам, двічі – 1 (0,7%) пацієнту. Штучний водій ритму (ШВР) був імплантований 6 (4,5%) пацієнтам. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) понад 90 мл/хв/1,73м³ була лише у 9 (6,8%) пацієнтів, у переважній більшості пацієнтів – 74 (55,6%) спостерігалось помірне її зниження у межах 60-90 мл/хв/1,73м³, у 50 (37,6%) пацієнтів нашого дослідження спостерігалось зниження ШКФ до 30-59 мл/хв/1,73м³. Середній рівень загального холестерину дорівнював ($M \pm m$) $5,14 \pm 0,1$ ммоль/л ($SD = 1,1$).

Серед клінічних факторів ризику ТЕУ у наших пацієнтів були такі: більшість хворих

страждали на АГ 115 (86,5%), жінок у дослідженні було включено 38 (28,6%). У віці 65-74 роки було 33 (24,8%) обстежених. Судинна патологія спостерігалась у 32 (24,1%) пацієнтів, СН – у 27 (20,3%) обстежених. ТЕУ в анамнезі перенесли 15 (11,3%) пацієнтів, серед яких у 11 (73,3%) був інсульт, у 1 (6,7%) – транзиторна ішемічна атака, а у 3 (20,0%) була тромбоемболія легеневої артерії. На цукровий діабет (ЦД) страждали 15 осіб (11,3%). У віці понад 75 років були 12 пацієнтів (9,0%). При стратифікації ризику за шкалою CHA2DS2-VASc ризик ≥ 2 балів був у 91 (68,4%) пацієнта, серед яких більшість отримали 2 бали – 42 (46,2%) пацієнти, 3 бали нараховано 24 (26,4%) пацієнтам, 4 бали – 13 (14,3%), 5 балів – 3 (3,3%), 6 балів – 6 (6,5%) та 7 балів – 3 (3,3%) пацієнтам. Помірний ризик ТЕУ був у 32 пацієнтів, що становить 24,1%. Без факторів ризику ТЕУ за шкалою CHA2DS2-VASc було 10 (7,5%) осіб. За шкалою геморагічних ускладнень HAS-BLED 0 балів було у 63 (47,4%) пацієнтів, 1 бал – у 52 (39,1%) обстежених, 2 бали – у 18 (13,5%) осіб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До основної групи були включені 133 пацієнти з персистою неклапанною ФП, яким планувалось проведення ЕКВ. Для порівняння частоти серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів нашого дослідження з пацієнтами європейської популяції, які страждають на ФП, було обрано Когорту 1 міжнародного реєстру GARFIELD. До неї увійшли з 2009 по 2011 рік 10537 пацієнтів, серед них у Європі було включено 6535 пацієнтів із діагностованою протягом останніх 6 тижнів перед включенням неклапанною ФП та наявністю факторів ризику ішемічного інсульту (група порівняння). Треба зазначити, що в Україні перший пацієнт увійшов до Когорти 2 цього реєстру 30.06.2012, а за даними на грудень 2012 року кількість пацієнтів становила 352, набір пацієнтів буде тривати протягом 2013 року.

Пацієнти з персистою неклапанною ФП у нашому дослідженні характеризуються значною поширеністю факторів ризику серцево-судинних подій. Привертає увагу молодший вік пацієнтів основної групи – лише 33,8% хворих були старше 65 років, на відміну від європейської популяції реєстру GARFIELD, де таких пацієнтів було 73,8% ($p < 0,001$) (табл.). Достовірно менша кількість жінок, які страждають на ФП, в основній групі (28,6% проти 44,8%; $p < 0,001$) може вказувати на малосимптомний перебіг ФП порівняно з чоловіками та потребувати ретельнішого обстеження пацієнтів жіночої статі. Серед учасників нашого дослідження спостерігали

більшу кількість пацієнтів з ожирінням ($31,9 \pm 5,7$ проти $28,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), гіперхолестеринемією (72,9% проти 46,1%; $p < 0,001$), зниженням ШКФ менше ніж 60 мл/хв./1,73м³ (36,8% проти 12,1%; $p < 0,001$), надмірним споживанням алкоголю (6,8% проти 1,1%, $p < 0,001$) та обтяженим анамнезом серцево-судинних захворювань (31,6% проти 20,9%; $p < 0,05$). У європейській популяції пацієнти частіше страждали на ЦД (22,2% проти 11,3%; $p < 0,05$). Більша кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc та більша кількість пацієнтів з ризиком ТЕУ ≥ 2 балів у пацієнтів реєстру GARFIELD ($3,2 \pm 1,5$ бала проти $2,3 \pm 1,6$ бала, $p < 0,001$ та 86,0% проти 68,4%; $p < 0,001$ відповідно) може бути пояснена тим, що майже половина з них були у віці понад 75 років (43,5% проти 9,0%; $p < 0,001$). Частота призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) пацієнтам високого ризику була однаково низькою у двох групах та становила приблизно 70% ($p = 0,566$). Крім того, треба зазначити, що на момент включення у наше дослідження 64 з 91 пацієнта (70,3%) високого ризику приймали варфарин, серед них у 41 (64,1%) не було досягнуто терапевтичного рівня гіпокоагуляції, що свідчить про неефективність такої терапії у переважній більшості пацієнтів. Інформованість лікарів щодо ризику ТЕУ при ФП та їх профілактиці зросла, однак ефективність цієї терапії залишається дуже низькою через проблему адекватного контролю у багатьох клініках, пов'язану з підвищенням навантаження на лікаря загальної практики та відсутністю можливості лабораторного визначення рівня гіпокоагуляції.

Привертає увагу майже однакова кількість ТЕУ в анамнезі в обох групах (11,3% в основній та 15,9% у групі порівняння; $p = 0,141$) при меншому ризику ТЕУ за шкалою CHA2DS2-VASc у пацієнтів основної групи, які були молодше за віком порівняно з пацієнтами європейської популяції. Це може бути свідченням ролі інших факторів ризику ТЕУ, які не входять до шкали CHA2DS2-VASc, але спостерігались у наших пацієнтів.

Отже, пацієнти з персистою неклапанною ФП у нашому дослідженні, яким планувалось проведення ЕКВ, відрізняються від європейської популяції наявністю багатьох модифікованих та немодифікованих факторів серцево-судинного ризику та ФП у молодшому віці, що може свідчити про необхідність проведення обов'язкового скринінгу ФП у пацієнтів молодше 65 років орієнтуючись не на вік, як зазначено в рекомендаціях, а на ступінь серцево-судинного ризику, що забезпечить раннє виявлення ФП та попередження її ускладнень.

Порівняння частоти факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів з неклапанною ФП за даними різних досліджень (абс., %)

Фактор ризику	Основна група n=133	Група порівняння n=6535	p
Вік ≥ 65 років	45 (33,8)	4822 (73,8)	<0,001
Вік ≥ 75 років	12 (9,0)	2842 (43,5)	<0,001
Жіноча стать	38 (28,6)	2927 (44,8)	<0,001
Паління	41 (30,8)	2248 (34,4)	0,390
Надмірне споживання алкоголю	9 (6,8)	72 (1,1)	<0,001
Обтяжений сімейний анамнез	42 (31,6)	1365 (20,9)	0,003
АГ	115 (86,5)	5306 (81,2)	0,123
ІХС	33 (24,8)	1265 (19,4)	0,116
ІМТ (M±s)	31,9 (5,7)	28,5 (5,2)	<0,001
ЦД	15 (11,3)	1450 (22,2)	0,003
Гіперхолестеринемія	97 (72,9)	3012 (46,1)	<0,001
СН (ФВ ЛШ ≤ 40%)	12 (9,0)	614 (9,4)	0,884
ШКФ 30-59 мл/хв./м ³	49 (36,8)	790 (12,1)	<0,001
Інсульт / ТІА в анамнезі	12 (9,0)	928 (14,2)	0,089
Інші ТЕУ	3 (2,3)	117 (1,8)	0,689
CHA2DS2-VASc ≥ 2, (M±s), бал	2,3±1,6	3,2±1,5	<0,001
CHA2DS2-VASc ≥ 2	91 (68,4)	5620 (86)	<0,001
Призначення ОАК пацієнтам високого ризику ТЕУ	64 (70,3)	3793 (67,5)	0,566

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти нашого дослідження з персистою неклапанною ФП, яким планувалось проведення ЕКВ, характеризуються більшим серцево-судинним ризиком у молодшому віці порівняно з європейською популяцією пацієнтів з ФП Когорти 1 реєстру GARFIELD.

2. Скринінгове виявлення ФП має проводитись орієнтуючись не тільки на вік понад 65

років, а також на рівень серцево-судинного ризику у пацієнтів молодшого віку.

3. Стратифікація ризику ТЕУ у пацієнтів з ФП потребує подальшого вдосконалення та пошуку нових факторів ризику для ідентифікації пацієнтів дійсно низького ризику.

4. Антикоагулянтна терапія при ФП залишається незадовільною через відсутність можливості її належного контролю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г.В. Мерцательная аритмия: современное состояние проблемы / Г.В. Дзяк, С.Л. Локшин // Междунар. мед. журнал. – 1997. - №3. – С. 6-9.

2. Панченко Е.П. Профилактика кардиоэмболического инсульта у больных мерцательной аритмией / Е.П. Панченко // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 64-69.

3. Шевелев В.И. Чреспищеводное исследование грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий / В.И. Шевелев, С.Г. Канорский, А.В. Поморцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. - №1. – С. 61-64.

4. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials / R.G. Hart, L.A. Pearce, R. McBride [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1223-1229.

5. Cardioembolic vs. Noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies / R.G. Hart, L.A. Pearce, V.T. Miller [et al.] // Cardiovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10. – P. 39-43.

6. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study / M.C. Kanter, C.H. Tegeler, L.A. Pearce [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 1372-1377.

7. Goto S. Cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis: what can be learned from registries? / S. Goto // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 100. – P. 611-613.

8. Hart R. Atrial fibrillation and Stroke. Concepts and controversies / R. Hart, J.L. Halperin // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 803-808.

9. Hart R.G. Atrial fibrillation and stroke prevention / R.G. Hart // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1015-1016.

10. Lip G.Y. Atrial fibrillation and stroke prevention / G.Y. Lip, H.S. Lim // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 981-993.

11. Primary prevention of Ischaemic Stroke. A statement for Healthcare Professionals from the stroke council of the American Heart Association / L.B. Goldstein,

C.R. Adams, K. Becker [et. al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 163-182.

12. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et. al] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 112-123.

13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography // *Ann. Inter. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 639-647.

14. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.

REFERENCES

1. Dzyak GV, Lokshin SL. Mertsatelnaya aritmiya: sovremennoe sostoyanie problemy. *Mezhdunar med zhurnal.* 1997;3:6-9.

2. Panchenko EP. Profilaktika kardioembolicheskogo insulta u bolnykh mertsatelnoy aritmiey. *Kardiovaskulyar terapiya i profilaktika.* 2003;2(3):64-69.

3. Shevelev VI, Kanorskiy SG, Pomortsev AV. Chrespischevodnoe issledovanie grudnogo otdela aortyi u patsientov pozhilogo vozrasta s neklapannoy fibrillyatsiey predserdiy. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2010;1:61-64.

4. Hart RG, Pearce LA, McBride R. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke.* 1999;30:1223-9.

5. Hart RG, Pearce LA, Miller VT. Cardioembolic vs Noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies. *Cardiovasc Dis.* 2000;10:39-43.

6. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med.* 1994;154:1372-7.

7. Goto S. Cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis: what can be learned from registries? *Thromb Haemost.* 2008;100:611-3.

8. Hart R, Halperin JL. Atrial fibrillation and Stroke. Concepts and controversies. *Stroke.* 2001;32:803-8.

9. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med.* 2003;349:1015-6.

10. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2007;6:981-93.

11. Goldstein LB, Adams CR, Becker K. Primary prevention of Ischaemic Stroke. A statement for Healthcare Professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103:163-82.

12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-23.

13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1998;128:639-47.

14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8.



УДК 616.12-005.4-036.1:616.132.2-089.168:615.224

А.С. Скоромная,
А.В. Хомич,
С.В. Романенко*,
Е.А. Коваль***

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ИБС ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
кафедра госпитальной терапии №2*

(зав. – академик НАМН Украины, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)

кафедра госпитальной терапии №1 и профпатологии**

(зав. – д. мед. н., проф. А.В. Курята)

ГУ «Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии»

(директор – Ю.М. Григоренко)

Днепропетровск, 49000, Украина

SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"

hospital therapy department N 2

hospital therapy department N 1 and occupational pathology

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

SE "Dnipropetrovsk regional clinical centre of cardiology and cardiac surgery"

Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, стентирование коронарных артерий, липидный профиль, статины

Key words: chronic ischemic heart disease, coronary stenting, lipid profile, statins

Реферат. Ефективність гіполіпідемічної терапії і характер перебігу ІХС після стентування коронарних артерій. Скоромна А.С., Хомич А.В., Романенко С.В., Коваль О.А. Мета роботи: вивчити взаємозв'язок між досягненням цільових показників ліпідного обміну і частотою виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих після успішного стентування коронарних артерій. Матеріали й методи: Базу даних дослідження склали дані історій хвороб 198 пацієнтів з різними формами ІХС, яким за період з 2004 по 2008 рік була проведена коронароангіографія та встановлено 306 стентів у вінцеві артерії в обласному кардіологічному центрі і в обласній лікарні ім. Мечникова м. Дніпропетровська. Період спостереження за пацієнтами становив у середньому $4,6 \pm 1,3$ року. Результати та обговорення: У ході дослідження встановлено, що краща п'ятирічна виживаність хворих без несприятливих серцево-судинних подій після процедури стентування КА була достовірно асоційована з попереднім ЧКВ, наявністю стабільної стенокардії не вище II-го ФК (на 61%; $p < 0,0001$), досягненням цільового рівня ХЛПНЩ (на 35%; $p = 0,014$), рівень ТГ менше 1,7 ммоль/л був асоційований зі статистично значущим зниженням ризику первинної кінцевої точки 0,68 (long-rank $p < 0,0001$) при прийомі статинів, після стентування КА. Висновки: Досягнення рівню загального ХС менше ніж 4,5 ммоль/л не було вірогідно асоційовано зі зниженням частоти несприятливих ССП після успішного стентування КА, але рівень 5-річної виживаності пацієнтів був вірогідно асоційований із досягненням цільових рівней ХС-ЛПНП менше ніж 2,5 ммоль/л й тригліцеридів менше ніж 1,7 ммоль/л.

Abstract. The lipid-lowering therapy effectiveness and IHD course after coronary stenting. Skoromna A.S., Khomych A.V., Romanenko S.V., Koval O.A. Objective: to examine the relationship between the achievement of goal lipid metabolism and incidence of adverse cardiovascular events in patients after successful coronary stenting. Materials and Methods: The database for the study was data from 198 histories of patients with various forms of ischemic heart disease, who underwent coronary angiography, 306 stents implanted in coronary arteries in a regional cardiology center and Mechnikov regional hospital, Dnepropetrovsk over the period from 2004 to 2008. The period of observation of patients was on average $4,6 \pm 1,3$ years. Results and Discussion: The study found that the best five-year survival rate of patients without adverse cardiovascular events after stenting was significantly associated with previous PCI, presence of stable angina not higher than 2nd FC (61%, $p < 0,0001$), achieving target level of CH-LDL (35%, $p = 0,014$), TG level less than 1,7 mmol/l was associated with a statistically significant reduction in risk of the primary endpoint 0,68 (long-rank $p < 0,0001$) while taking statins after stenting. Conclusions: Achieving level of total cholesterol less than 4.5 mmol / L was not significantly associated with a decrease in the frequency of adverse CAP after successful stenting, but the level of 5-year survival was significantly associated with the achievement of target levels of LDL cholesterol, less than 2.5 mg/dL and triglycerides less than 1.7 mmol/l.

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности в Украине. В большинстве случаев причиной их развития является атеросклероз, осложненный атеротромбозом в жизненно-важных сосудистых бассейнах (коронарном, церебральном) и приводящий к летальным исходам в 67,5% случаев за счет осложнений ИБС, а в 21,8% – цереброваскулярных заболеваний [2, 6].

В последнее время основные надежды на уменьшение сердечно-сосудистой смертности принято возлагать на увеличение частоты инвазивной реваскуляризации миокарда путем чрескожных коронарных вмешательств ЧКВ или АКШ [1]. Однако не потерял актуальности вопрос об одинаковой прогностической значимости ЧКВ и интенсивной медикаментозной терапии, особенно в категории пациентов с ИБС, уже перенесших ЧКВ, тем более успешное. Значимость интенсивной гиполипидемической терапии даже в сравнении с ЧКВ, а не после вмешательства была ранее убедительно доказана в исследованиях AVERT, RITA-2, TIME, MASS-II, SWISSI-II [7, 12, 16, 18], где не были выявлены существенные преимущества ЧКВ по сравнению с медикаментозной терапией во влиянии на жесткие вторичные конечные точки. Напротив, в исследовании COURAGE [9] по истечении пяти лет исчезло первоначальное преимущество стентирования коронарных артерий (СКА) по частоте удержания симптоматического эффекта лечения – отсутствия стенокардии: 72% против 67% ($p < 0,05$) и 74% против 72% ($p > 0,05$) через 1 и 5 лет наблюдения соответственно [1]. Отличительной особенностью исследования COURAGE было акцентирование внимания на активной вторичной профилактике ИБС и тщательном контроле за приверженностью пациентов к лечению. Поэтому важнейшим этапом лечения пациента с ИБС после эндоваскулярного вмешательства остается активная антиатерогенная, антитромбоцитарная терапия, постоянная модификация факторов риска. Важным обстоятельством, установленным и подтвержденным рядом крупных исследований, является то, что основные антиатерогенные препараты для вторичной профилактики ИБС, ОКС — статины, кроме их прямого липидснижающего действия, имеют еще и нелипидные эффекты, с чем связывают их значительное благоприятное действие на прогноз ИБС в целом (4S, CARE, HPS и др.) и особенно после перенесенных ОКС, в том числе и после ЧКВ (MIRACL, PROVE IT-TIMI 22) [8, 13]. Несмотря на высокую антиатерогенную активность липидснижающих препаратов, мно-

гочисленные научные, практические доказательства и результаты крупномасштабных регистров (EUROASPIRE I- III и иных), новые украинские рекомендации по лечению дислипидемий [6], обязательные к исполнению, применение статинов, а особенно дозовый режим терапии, выбор конкретного препарата большинством практикующих врачей оцениваются без учета обязательного достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Это, несомненно, значительно снижает клинический эффект терапии. Еще одной значимой причиной недостижения целевого уровня ХС ЛПНП является низкая приверженность к базисной медикаментозной терапии в популяции.

Целью исследования было изучить взаимосвязь достижения целевых показателей липидного обмена с частотой возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных после успешного стентирования коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Базу данных исследования составили истории болезни 198 пациентов с различными формами ИБС, которым за период с 2004 по 2008 год была проведена коронароангиография (КАГ) с последующей успешной реваскуляризацией в Днепропетровском областном центре кардиологии и кардиохирургии и в Днепропетровской областной больнице им. И.И. Мечникова. Период наблюдения за пациентами составил в среднем $4,6 \pm 1,3$ года. Наблюдение за пациентами проводилось в два этапа. На первом (ретроспективно) изучены истории болезни с оценкой общеклинических данных, результатов КАГ и СКА. Второй этап осуществлялся в период от 1 года до 5-ти лет после ЧКВ, путем телефонного анкетирования или при активном повторном обращении пациентов (амбулаторно/госпитализация). Совокупная первичная конечная точка включала: смерть от любых причин, смерть от всех ССЗ, нефатальный ИМ, повторную реваскуляризацию миокарда (АКШ, ЧКВ) в связи с развитием рестеноза целевого поражения, а также реваскуляризацию миокарда (АКШ, ЧКВ) в ранее стентированном сосуде в связи с развитием значимого стеноза вне места первичной имплантации стента, реваскуляризацию миокарда (АКШ, ЧКВ) в других сосудах, не стентированных при первичной госпитализации), развитие тромбоза стента, возобновление симптомов стенокардии, эпизоды впервые возникшей пароксизмальной мерцательной аритмии после СКА, возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности, а также комбинацию указанных событий. Среди больных доминировали пациенты

мужского пола – 81%. Возраст пациентов колебался от 36 до 77 лет ($55,4 \pm 15,2$ года), длительность клинических проявлений ИБС до процедуры составила $30,4 \pm 6,3$ месяца, пациенты с длительностью заболевания более 6 месяцев составили 70,7% (140 человек). Клиническая выраженность ишемии до процедуры реваскуляризации наиболее часто соответствовала стабильной стенокардии III функционального клас-

са, 42 (21,2%) пациента перенесли ранее острый коронарный синдром. Из них 10 (2%) пациентов перенесли острый инфаркт миокарда с зубцом Q, 20 (4,2%) – острый инфаркт миокарда без зубца Q, у 12 (6,0%) – была диагностирована нестабильная стенокардия. У 15 (7,5%) пациентов острый инфаркт миокарда развился без предшествующей стенокардии. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты (N=198)	
	абс.	%
Возраст (M±m), годы	55,4±15,2	-
Мужчины, %	162	81
Индекс массы тела (M±m), кг/м ²	26,9±0,8	-
Избыточная масса тела (ИМТ >24,9 кг/м ²), %	120	60,6
Артериальная гипертензия в анамнезе, %	170	85,85
Давность стенокардии (M±m), мес.	15,6±0,9	-
Дислипидемия, %	148	60,7
Сахарный диабет	10	5,4
Курение	76	31,1
Язвенная болезнь (в ст. ремиссии)	14	5,7
ХОБЛ	6	3,5

Два и более факторов индивидуального сердечно-сосудистого риска были выявлены у 46 пациентов (23,9%). Несмотря на клинически тяжелое течение заболевания и необходимость в ЧКВ, у 40 (20,4%) больных атерогенной дислипидемии выявлено не было. Это еще раз подчеркивает практическую прогностическую значимость нелипидных механизмов прогрессирования атеросклероза.

Всем пациентам лабораторным методом проводилось определение липидного спектра крови: ОХС с помощью набора производства фирмы HUMAN пероксидазной методикой. Уровень триглицеридов (ТГ) – колориметрическим ферментным методом наборами производства той же фирмы. Липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП) с использованием HUMANs HDL холестерин ферментативного теста. ХС ЛПНП (в отсутствие гипертриглицеридемии более 4,5 мм/л)

определялся по формуле Friedewald: $\text{ХС ЛПНП (мм/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - (0,45 * \text{ТГ})$.

Базисная медикаментозная терапия была назначена всем пациентам до стентирования КА, согласно действующим стандартам Украинской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов [3, 11], и включала антитромбоцитарную терапию (АСК, клопидогрель), статины, ИАПФ/БРА, β-адреноблокаторы (ББ), нитраты (по требованию). Все больные были разделены на 2 группы, согласно достижению и недостижению целевых уровней отдельных липидных показателей согласно актуальным рекомендациям ЕОК и Украинским рекомендациям по лечению дислипидемий [6, 11]. При анализе терапии учитывали также вид и формуляцию статина, приверженность пациентов к приему назначенного лечения.

Статистическая обработка полученных данных, формирование баз данных, их модификация производилась в программе Statistica 6, Excel CS4 с созданием так называемых отчетов и графических иллюстраций. Оценка динамики показателей проводилась с помощью Т-теста для связанных выборок и анализа выживаемости Каплана-Майера. Данные, касающиеся средних величин, в тексте и таблицах приведены в виде $M + s$, где M – средняя арифметическая выборочной совокупности, s – ее стандартное отклонение. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наступление первичной конечной точки в течение периода наблюдения зафиксировано у 62 (31,3%) больных. Относительная разница в выживаемости без ССС (в течение 55 месяцев) в группах составила 14% ($p = 0,03$ – преимущественно за счет возобновления симптомов стенокардии). Общая смертность за период наблюдения 4,6 года (в среднем 55 месяцев) была у

1,5% (3 больных). У двоих больных причиной смерти стал повторный инфаркт миокарда в течение первого года наблюдения, один больной умер от прогрессирующей застойной сердечной недостаточности на втором году наблюдения. Данные общей смертности в отдаленный период после стентирования КА согласуются с данными Европейского регистра, где ежегодный риск возникновения сердечно-сосудистой смерти у больных после реваскуляризации в среднем составляет 3,7% [5]. По результатам изучения обмена липидов (данные представлены в таб. 2) у исследованного контингента больных наиболее часто (58,3%) была выявлена комбинированная дислипидемия с повышением уровней проатерогенных липидов — ХС-ЛПНП и ТГ. Как следует из последних рекомендаций, в целом данная популяция больных нуждалась в интенсивной статинотерапии и снижении уровня ХСЛПНП более 50% для достижения целевого уровня ХСЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

Таблица 2

Характеристика липидного обмена у обследованных больных

Показатель	M	S
ОХС, мм/л	5,25	1,02
ХС-ЛПНП, мм/л	4,68	1,36
ТГ, мм/л	2,04	0,67

Следует отметить, что согласно последним рекомендациям Европейского и Украинского общества кардиологов 2011 года [6] тактика ведения пациента с нарушением липидного обмена определяется прежде всего величиной сердечно-сосудистого риска, определяемого по наличию ассоциированных клинических состояний. Очевидно, что все пациенты, включенные в настоящее исследование, относились к категории очень высокого кардиоваскулярного риска, требовавшей, согласно современным воззрениям, агрессивного снижения ХС-ЛПНП до 1,8 мм/л в качестве целевого уровня. В то же время, согласно рекомендациям, действовавшим в Украине на момент включения пациентов в исследование [6], целевыми уровнями ХС-ЛПНП для пациентов с ИБС были 2,5 мм/л, что и определило выбор этого значения в качестве дихотомической точки при проведении анализа выживаемости. Как и предполагалось, для последующего клинического течения ИБС после ЧКВ

весьма важными оказались результаты анализа показателей липидограммы и достижение международно принятых целевых показателей, характеризующих основные показатели липидного обмена: ХСЛПНП, ТГ, а также ОХС. Так, самостоятельное влияние повышенного уровня *общего* холестерина на выживаемость без неблагоприятных ССС, который используется во многих системах стратификации риска, а в Украине часто полагается достаточным для мониторинга уровня липидов, в нашем исследовании не было подтверждено (рис. 1, 2.). Однако более детальное изучение липидограммы закономерно подтвердило достоверную ассоциацию ухудшения выживаемости без неблагоприятных ССС пациентов в зависимости от уровня ХСЛПНП, которое ассоциировалось со снижением относительного риска (ОР) первичной конечной точки 0,65 (long-rank $p = 0,014$), полностью согласующуюся с данными мета – анализом СТТ 2005, 2009 [17, 18, 19] (рис. 1.).

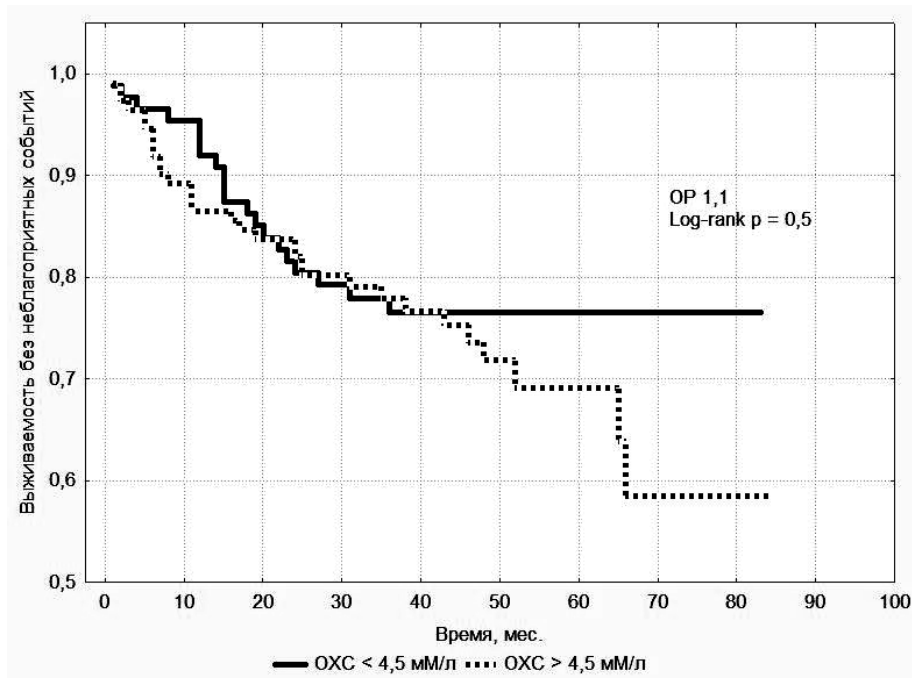


Рис. 1. Вживаємість больних без неблагоприятних ССС в залежності від рівня ОХС

Хотя уровни триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) считают маркером увеличенного сердечно-сосудистого риска, однако концентрация ТГ < 1,7 ммоль/л не рассматривается в качестве первичной цели гиполипидемической терапии [3, 6, 11]. Однако результаты крупного исследования PROCAM [17], включившего в качестве

стратификатора риска и уровень ТГ, обнаружили увеличение числа сердечно-сосудистых событий при повышении уровня ТГ от 2,3 ммоль/л до 9,0 ммоль/л после коррекции влияния других известных факторов риска (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, глюкозы).

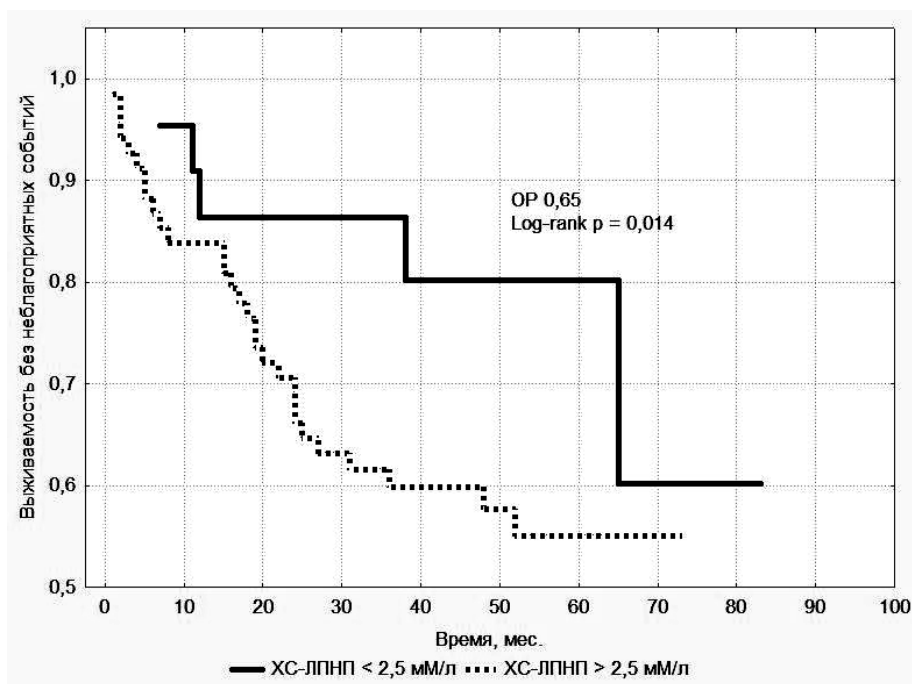


Рис. 2. Вживаємість больних без неблагоприятных ССС в залежності від рівня ХСЛПНП

Мета – анализ 26 рандомизированных исследований Cholesterol Treatment Trialists' (CTT), охвативший 170 тысяч пациентов, показал, что повышение ТГ на 1 ммоль/л увеличивало риск развития ССЗ на 32% у мужчин и на 76% у женщин независимо от начального уровня ХС ЛПВП [14, 15, 19]. В нашем исследовании наличие уровня ТГ менее 1,7 ммоль/л до коронарной интервенции ассоциировалось со статистически значимым снижением относительного риска (ОР) первичной конечной точки 0,68 (log-rank

$p < 0,0001$) после стентирования КА (снижением относительного риска (ОР) первичной конечной точки: ОР 0,65 (log-rank $p = 0,014$) и ОР 0,68 (log-rank $p < 0,0001$) соответственно) (рис. 3).

Таким образом, более значимыми факторами прогноза после коронарной реваскуляризации является достижение и удержание целевых уровней ХС-ЛПНП и ТГ, а не мониторинг содержания общего холестерина, как происходит в рутинной клинической практике, что подтверждается нашими результатами.

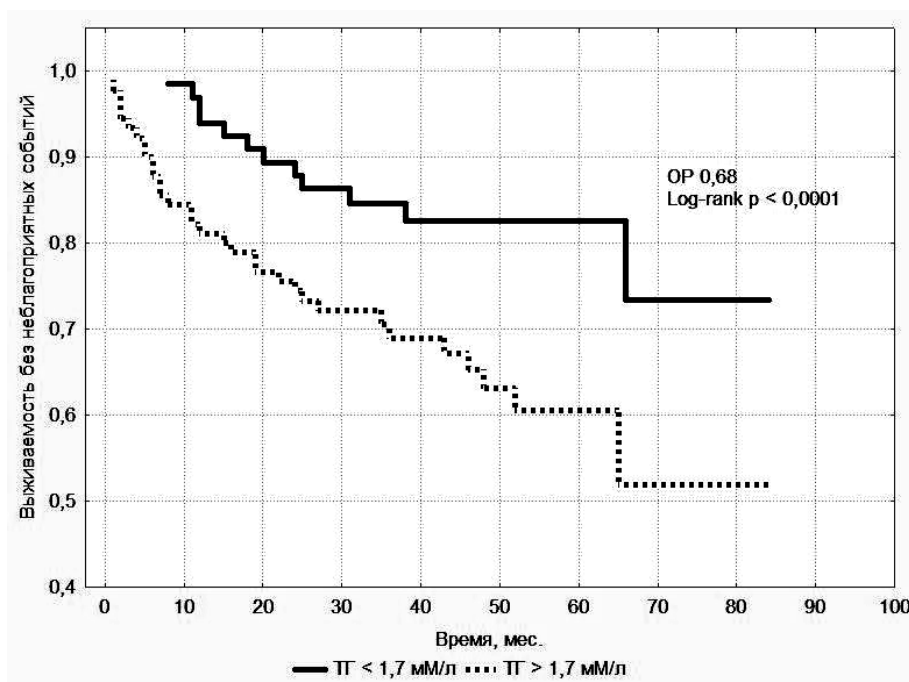


Рис. 3. Выживаемость больных без неблагоприятных ССС в зависимости от исходного уровня ТГ

При анализе терапии статинами нами установлено, что наиболее часто пациенты принимали аторвастатин – 127 чел. (61,13%) в дозах 10-20 мг (средняя $11,6 \pm 2,8$ мг), симвастатин – 62 чел. (31,31%) в дозах 10-20 мг (средняя $11,8 \pm 3,0$ мг) (рис. 4). Кумулятивная выживаемость без ССС в группах приема аторвастатина и симвастатина не отличалась (log-rank, $p = 0,99$). Группа приема розувастатина (10 мг) оказалась малочисленна: только 9 пациентов (4,54%), поэтому статистическому анализу не подвергалась, хотя у этих больных за весь период наблюдения не было зафиксировано ни одного неблагоприятного ССС.

Достоинными внимания, на наш взгляд, оказались результаты анализа выживаемости пациентов без серьезных ССС в зависимости от приема различных формуляций статинов. В исследовании принимали участие пациенты, лечившиеся различными статинами различных

производителей (в большинстве своем генерическими и достаточно часто неевропейского производства). Оригинальные препараты принимали 70 (35,86%) человек и соответственно 126 (63,13%) принимали их генерические формуляции. Прием оригинального препарата в аналогичных генерику дозах в нашем исследовании сопровождался статистически значимым снижением относительного риска (ОР) первичной конечной точки: ОР 0,88 (log-rank $p = 0,0001$) за счет более предсказуемой связи типа статина и его дозы в достижении целевых уровней показателей липидограммы при его назначении. Анализ данных выживаемости без неблагоприятных ССС в зависимости от применения европейского либо неевропейского (в данном случае индийского аналога) показал, что лечение европейским генериком ассоциировалось со статистически значимым снижением относительного риска (ОР) первичной конечной точки: ОР 0,63

(log-rank $p = 0,0001$). Генерики европейского производства принимали 41 человек (32,5%), неевропейские - 85 человек (67,4%). Это не свидетельствует против широкого назначения любых генерических препаратов во врачебной практике, но еще раз подчеркивает необходимость

индивидуального мониторинга липидных показателей любого пациента на любом статине для несомненного достижения целевых уровней липидов, поскольку это действительно является прогностически значимым.

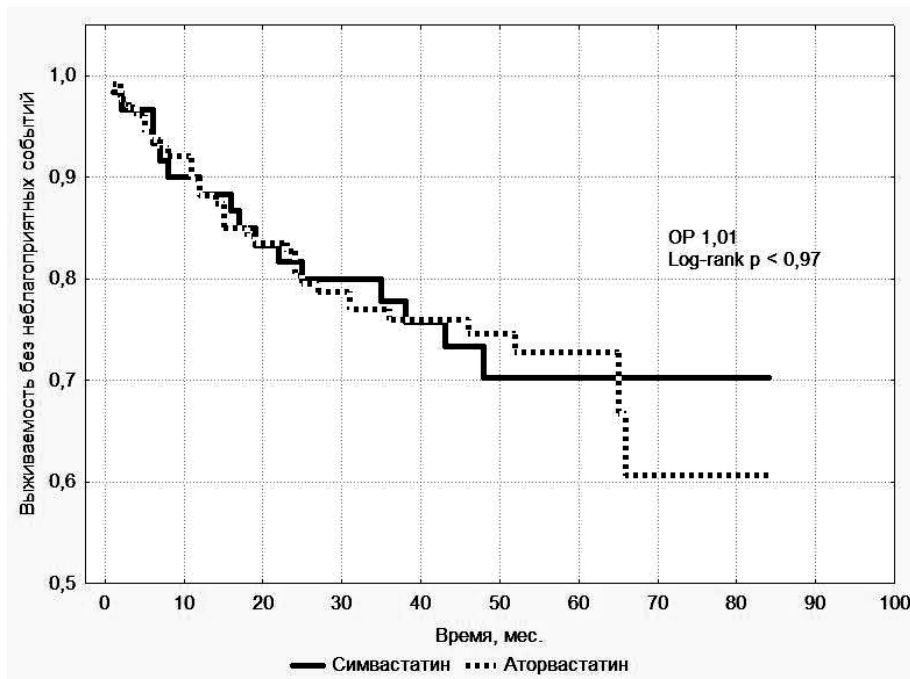


Рис. 4. Выживаемость больных без неблагоприятных ССС в зависимости от приема аторвастатина/симвастатина

ВЫВОДЫ

1. Достижение уровня общего ХС менее 4,5 ммоль/л не было достоверно ассоциировано со снижением частоты неблагоприятных ССС после успешного стентирования КА.

2. Уровень пятилетней выживаемости пациентов без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после успешного стентирования КА был достоверно ассоциирован с достижением целевых уровней ХС-ЛПНП менее 2,5 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) менее 1,7 ммоль/л.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Эффективность коррекции факторов риска и различных методов хирургического лечения больных хронической ИБС в отношении предотвращения смерти и инфаркта миокарда: мифы и реальность / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2009. – № 4. – С. 12-34.
 2. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К.: Нац. наук. центр «Ін-т кардіології імені акад. М.Д. Стражеска», 2011. – 65 с.
 3. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай – К.: МОРІОН, 2011. – 408 с.
 4. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. II. История биометрии и ее применения в России / В.П. Лео-

нов // Междунар. журнал мед. практики. – 2007. – № 4. – С.19.
 5. Лутай М.И. Ведение больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ / М.И. Лутай // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – № 1. – С.25-36.
 6. Методические рекомендации Ассоциации кардиологов Украины. Дислипидемии: диагностика, профилактика и лечение. – К., 2007. – 45 с.
 7. Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT) Trial. Presented at. The American Heart Association. Scientific Sessions. [Электронный ресурс], режим доступа к ресурсу: www.clinicaltrialsresults.Org/slides/avert.
 8. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22 / Q.A. Truong, S.A. -

Murphy, C.H. McCabe, A. Armani, C.P. Cannon // *Circulation*. – 2011. – Vol. 4, Issue 3. – P. 328-336.

9. COURAGE. Clinical Outcomes Utilizing. Revascularization and. Aggressive Guideline-Driven. Drug Evaluation. The First Coronary Angioplasty for Stable CAD [Электронный ресурс], режим доступа к ресурсу www.clinicaltrialsresults.org/Slides/COURAGE

10. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials/ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration // *Lancet*.—2010.— Vol.376, issue 9753.—P. 1670-1681.

11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias/ Zeljko Reiner, Alberico L. Catapano, Guy De Backer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. –P. 1769-1818.

12. MASS II. Randomized: [Электронный ресурс], режим доступа к ресурсу: www.clinicaltrialsresults.org/slides/MASS

13. Relationship of Oxidized Phospholipids and Biomarkers of Oxidized Low-Density Lipoprotein With Cardiovascular Risk Factors, Inflammatory Biomarkers, and Effect of Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) Trial / Alexander E. Fraley MD, Gregory G. Schwartz MD, PhD, Anders G. Olsson MD, PhD [et al.] // *JACC*. – 2009. – Vol. 52, Issue 23. – P. 2186-2196.

14. Risk of late stent thrombosis continues for up to 7 years in patients with first generation drug-eluting stents; risk factors identified: (Материалы конгр. транска-

терной кардиоваск. терапии «ТСТ2011»), [Электронный ресурс]/Ron Waksman, Martin Leon // *EurekaAlert*.—9.Nov.2011.—Режим доступа к журналу: http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2011-11/crf-rot110911.php.

15. Non-adherence to dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention results in higher rates of ischemic and bleeding events:(Материалы конгр. транскатерной кардиоваск. терапии «ТСТ2011»), [Электронный ресурс] / Roxana Mehran // *MedicalXpress*.—2011.—Режим доступа к журн.: <http://medicalxpress.com/news/2011-11-results-paris-registry-tct.html>

16. RITA-2 Trial. PTCA vs. Medical Management of 1018 Stabilized Angina Patients. RITA-2 Trial Participants: *Lancet*;350 [Электронный ресурс], режим доступа к ресурсу: www.clinicaltrialsresults.org/slides/tactics-timi

17. Simple Scoring Scheme For Calculating The Risk Of Acute Coronary Events Based On The 10-Year Follow-Up Of The Prospective Cardiovascular Münster (Procam) Study .Электронный ресурс, режим доступа к ресурсу www.clinicaltrialsresults.org/Slides/Procam.

18. Swiss Interventional Study On Silent Ischemia Type[Электронный ресурс],режим доступа к ресурсу: www.wikidoc.org/index.php/SWISSI_II

19. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. 10158 incident Cases Among 262525 Participants in 29 Western Prospective Studies / N. Sarwar, J. Danesh, G. Eiriksdottir [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 450-458.

REFERENCES

1. Amosova EN. Efektivnost korrektsii faktorov riska i razlichnykh metodov hirurgicheskogo lecheniya bolnykh hronicheskoy IBS v otnoshenii predotvrascheniya smerti i infarkta miokarda: mify i realnost. *Sertse i sudini*. 2009;4:12-34.

2. Kovalenko VM, Kornatskiy VM. Regionalni osoblivosti rivnya zdorov'ya narodu Ukrayini. K: Nats nauk tsentr «In-t kardiologiyi imeni akad MD Strazheska». 2011;65.

3. Kovalenko VM, Lutay MI. Sertsevo-sudinnI zahvoryuvannya. Rekomendatsiyi z diagnostiki, profilaktiki ta likuvannya. K: MORION. 2011;408.

4. Leonov VP. Primenenie statistiki v statyah i disertatsiyah po meditsine i biologii. Ch II istoriya biometrii i ee primeneniya v Rossii. *Mezhdunar zhurnal med praktiki*. 2007;4:19.

5. Lutay MI. Vedenie bolnykh s ishemicheskoy boleznju serdtsa i soputstvuyushey arterialnoy gipertenziey v Ukraine. Rezultaty issledovaniya PRESTIZh Ukr kardiolog zhurnal. K: Chetverta hvilya. 2011;1:25-36.

6. Metodicheskie rekomendatsii assotsiatsii kardiologov Ukrainy. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika i lechenie. K. 2007;45.

7. Atorvastatin versus revascularization treatments (AVERT) Trial Presented at. The American Heart Association. Scientific Sessions: www.clinicaltrialsresults.org/slides/avert.

8. Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, Armani A, Cannon CP. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22. *Circulation*. 2011;4(3):328-36.

9. COURAGE. Clinical Outcomes Utilizing. Revascularization and. Aggressive Guideline-Driven. Drug Evaluation. The First Coronary Angioplasty for Stable CAD. www.clinicaltrialsresults.org/Slides/COURAGE.

10. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.

11. Zeljko Reiner, Alberico L Catapano, Guy De Backer. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart J*. 2011;32:1769-1818.

12. MASS II. Randomized: www.clinicaltrialsresults.org/slides/MASS.

13. Alexander E, Fraley MD, Gregory G, Schwartz MD, PhD, Anders G Olsson MD, PhD. Relationship of Oxidized Phospholipids and Biomarkers of Oxidized Low-Density Lipoprotein With Cardiovascular Risk Factors, Inflammatory Biomarkers, and Effect of Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From the MIRACL Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering. Trial. *JACC*. 2009;52(23):2186-96.

14. Ron Waksman, Martin Leon. Risk of late stent thrombosis continues for up to 7 years in patients with first generation drug-eluting stents, risk factors identified: EurekaAlert; 9 Nov 2011.

15. Roxana Mehran. Non-adherence to dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention results in higher rates of ischemic and bleeding events: <http://medicalxpress.com/news/2011-11-results-paris-registry-tct.html>. MedicalXpress; 2011.

16. RITA-2 Trial. PTCA vs. Medical Management of 1018 Stabilized Angina Patients. RITA-2 Trial Participants: Lancet, 350: www.clinicaltrialsresults.org/slides/tactics-timi.

17. Simple Scoring Scheme For Calculating The Risk Of Acute Coronary Events Based On The 10-Year Follow-Up Of The Prospective Cardiovascular Münster (Procam) Study: www.clinicaltrialsresults.org/Slides/Procam.

18. Swiss Interventional Study On Silent Ischemia Type: www.wikidoc.org/index.php/SWISSI_II.

19. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. 10158 incident Cases Among 262525 Participants in 29 Western Prospective Studies. Circulation. 2007;115:450-8.



УДК 617. 559 – 007. 43 – 089. 818. 6/82: 615. 849. 19

М.М. Зорін

ПУНКЦІЙНА ЛАЗЕРНА МІКРОДИСКЕКТОМІЯ В ЛІКУВАННІ ВЕЛИКИХ ГРИЖ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

*Медичний центр «Ендоскопічна нейрохірургія»
Дніпропетровськ, 49100, Україна
Medical Center "Endoscopic neurosurgery"
Dnepropetrovsk, 49100, Ukraine
e-mail: nikolsun82@mail.ru*

Ключові слова: *дискогенний нейрокомпресійний синдром, грижа міжхребцевого диску, пункційна лазерна мікродискектомія*

Key words: *intervertebral disc hernia, puncture laser microdiscectomy*

Реферат. Пункционная лазерная микродискектомия в лечении больших грыж поясничного отдела позвоночника. Зорин Н.Н. Определена степень влияния размера грыжи на конечный результат ПЛМ у 34 больных с дискогенным нейрокомпрессионным синдромом поясничного отдела позвоночника. В медицинском центре «Эндоскопическая нейрохирургия» с 2006 по 2010 г. обследовано и пролечено 34 больных, у которых по данным СКТ размер грыжи был от 6 до 8 мм. Возраст больных был от 19 до 49 лет. Средний возраст $35,9 \pm 1,5$ года. Мужчин – 16 (47,1%), женщин – 18 (52,9%). Давность заболевания - $5,53 \pm 0,44$ месяца с длительностью последнего обострения $1,87 \pm 0,21$ месяца. Длительность консервативной терапии $4,6 \pm 2,1$ недели. При опросе и объективном осмотре определяли интенсивность болевого синдрома, локализацию боли, степень нарушения статико - динамической функции позвоночника. При неврологическом осмотре определяли выраженность чувствительных и двигательных расстройств. Интенсивность болевого синдрома, уровень качества жизни пациентов до и после операции, эффективность операции определяли по соответствующим общепризнанным шкалам: VAS, OSWESTRY, Roland - Morris, Mcnab. До ПЛМ оценивали предоперационные спондилограммы, выполненные с функциональной нагрузкой. На этих снимках определяли высоту межпозвоноковой щели. По данным СКТ и МРТ измеряли размер грыжи, её форму и локализацию, а также измеряли степень дегидратации межпозвонокового диска. Для проведения ПЛМ использовали неодимовый лазер на алюминиевом гранате (Dorinyer Fibertom Medilas 4060) с длиной волны 1,06 мкм. В ближайший период наблюдений после ПЛМ эффективность её составила – 79%, а через 3 – 5 лет – 76%. В то же время

необходимо підкреслити, що 75% больних с ДНКС поясничного отдела позвоночника значительно и надолго существенно улучшили уровень качества своей жизни, избежав более травматичного хирургического вмешательства. Удовлетворительные результаты при использовании ПЛМ, в ближайшем периоде можно получить у 79%, в отдаленном периоде – у 76% больных с большим размером грыжи.

Abstract. Puncture laser microdiscectomy in treatment of large lumbar spinal hernias. Zorin M.M. Degree of hernia size influence on final result of PLME in 34 patients with discogenic neurocompressive lumbar spinal syndrome was detected. In medical center "Endoscopic Neurosurgery" from 2006 to 2010 we examined and treated 34 patients with hernia size from 6 to 8 mm by CT data. Patients were from 19 to 49 years of age. Average age was 35.9 ± 1.5 years. Males – 16 (47.1%), females – 18 (52.9%). Disease duration – 5.53 ± 0.44 months with duration of last exacerbation – 1.87 ± 0.21 months. Duration of conservative therapy is 4.6 ± 2.1 weeks. During survey and objective examination we determined pain syndrome intensity, pain location, degree of spinal static – dynamic function disorder. Neurological examination determined severity of sensory and motor disorders. Pain syndrome intensity, quality of life in patients before and after surgery, surgery effectiveness were determined by common scales: VAS, OSWESTRY, Roland - Morris, McNab. Before PLME we evaluated preoperative spondylograms performed with functional load. Height of intervertebral fissure was determined by these images. By SCT and MRI data we measured hernia size, its shape and location as well as intervertebral disk dehydration degree. For PLME performance we used neodymium laser with aluminum garnet (Dorinyer Fibertom Medilas 4060) with wave-length of 1.06 micrometers. In the next period of observation after PLME its effectiveness was 79%, and in 3-5 years - 76%. At the same time it must be emphasized that 75% of patients with discogenic neurocompressive lumbar spinal syndrome significantly and for a long time improved their life quality avoiding more traumatic surgery. Satisfactory results with PLM use in the nearest future could be obtained in 79% of patients, in the remote term - in 76% of patients with large hernia size.

Дискогенні нейрокомпресійні синдроми (ДНКС) попереково – крижового відділу хребта посідають перше місце в структурі неврологічних захворювань і друге місце серед захворювань опорно – рухового апарату дорослого населення економічно розвинутих країн. Частим та найбільш загрозливим проявом цих синдромів є грижа міжхребцевого диска (МХД). Медична та соціальна значущість цієї патології визначається великими економічними витратами, інвалідизацією та зниженням якості життя працездатного населення. Частота тільки поперекового болю становить 40% [2, 4, 5, 8, 18]. Дегенеративні зміни у хребті у віці 20 – 25 років мають 57% людей у загальній популяції населення Землі. У віковій групі від 18 до 40 років непрацездатність з приводу захворювань хребта становить 10 - 14,7% усіх випадків непрацездатності, а у віці 40 - 60 років сягає 14,5 - 25,7%. Частота швидко збільшується з віком та становить: у 40 – 49 років - 97%, а в людей старше 60 років – 100% [2, 8, 18]. Кожного року з цього приводу до лікувально-профілактичних закладів України звертаються 900000 – 950000 пацієнтів. У структурі захворювань населення Росії ДНКС поперекового відділу хребта становить 48 – 52% та посідає 1-е місце за кількістю днів тимчасової непрацездатності. [2, 3, 18]. У США розповсюдження гриж міжхребцевих дисків на поперековому рівні становить 1,6%, в Англії та Фінляндії - 2,2 % та 1,2% відповідно [3, 8, 15].

Поряд з консервативними методами в світовій практиці розроблено багато хірургічних методів – від безкровних перкутанних (механічна, хіміч-

на, лазерна нуклеотомія) до відкритих методів видалення гриж (ендоскопічна нуклеотомія, ендоскопічна мікродискектомія, мікрохірургічна дискектомія). Кожен з перелічених методів має багато різновидів, які відрізняються один від одного, перш за все, травматичністю доступу та об'ємом видаленого диска [10, 13, 14, 20, 21]. Слід відзначити, що при підвищенні радикалізму хірургічного втручання в той же час підвищується ризик розвитку як ранніх, так і віддалених післяопераційних ускладнень, які значно знижують якість життя хворих [1, 7, 10, 19].

Пункційна лазерна мікродискектомія (ПЛМ), що була розроблена в 80-х роках минулого століття, посідає значне місце серед мініінвазивних методів. За більше ніж 20 – річний період були розроблені абсолютні та відносні показання та протипоказання до застосування пункційної лазерної мікродискектомії (ПЛМ) при ДНКС. Але наявність значної кількості протипоказань обмежує можливість широкого використання цього мініінвазивного методу. За даними різних авторів, у 20% випадків ПЛМ не є ефективною [1, 3, 7, 15, 18, 19]. Одним з несприятливих факторів, при якому ПЛМ вважається неефективною, є розмір грижі більше ніж 6 мм.

Але існують хворі з великими грижами, яким категорично протипоказана стандартна мікродискектомія за наявності соматичної патології (кардіологічна патологія, цукровий діабет, тощо), або страхом перед відкритою операцією [6, 9, 11, 12, 16, 17].

Тому визначення ступеня впливу розміру грижі на кінцевий результат ПЛМ дозволить, з

одного боку, розширити відносні показання до її застосування, а з іншого – підвищити якість життя хворих з великими грижами.

Мета роботи: підвищити ефективність пункційної лазерної мікродискотомії та покращити якість життя хворих з грижами великого розміру поперекового відділу хребта.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У медичному центрі «Ендоскопічна нейрохірургія» з 2006 по 2010 рік обстежено та проліковано 34 хворих, у яких за даними СКТ розмір грижі був від 6 до 8 мм. Вік хворих був від 19 до 49 років. Середній вік $35,9 \pm 1,5$ року. Чоловіків – 16 (47,1%), жінок – 18 (52,9%). Давність захворювання – $5,53 \pm 0,44$ місяця з тривалістю останнього загострення $1,87 \pm 0,21$ місяця. Тривалість консервативної терапії $4,6 \pm 2,1$ тижня. Після консервативної терапії больовий синдром не регресував повністю, а тільки незначною мірою зменшився в середньому на $0,7 \pm 0,3$ бала.

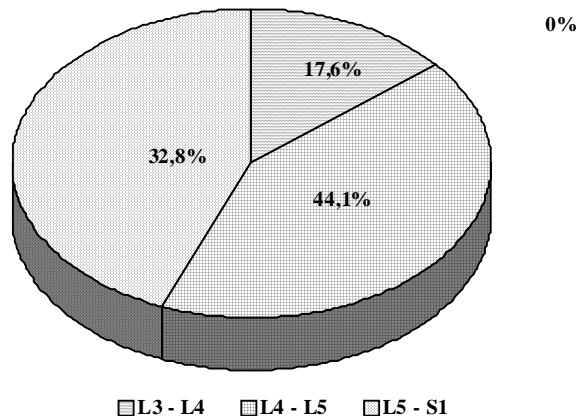
При опитуванні та об'єктивному огляді визначали інтенсивність больового синдрому, локалізацію болю, ступінь порушення статико-динамічної функції хребта. При неврологічному огляді визначали вираженість чутливих і рухових розладів. Інтенсивність больового синдрому, рівень якості життя пацієнтів до і після операції, ефективність операції визначали за відповідними загальноновизнаними шкалами: VAS, OSWESTRY, Roland - Morris, McNab [181].

При визначенні ступеня порушення статико-динамічної функції хребта користувались більш точним методом оцінки ступеня обмеження рухів у хребті, а саме: вимірювали відстань між остистими відростками сьомого шийного хребця та першого крижового. У нормі при згинанні вперед ця відстань збільшується на 6-7 см, а при розгинанні назад зменшується на 5 - 6 см. Існує 3 ступені обмеження згинання та розгинання хребта: 1-й ступінь – відстань між зазначеними остистими відростками збільшується на 3-4 см, 2-й ступінь – на 2 см і 3-й – відстань між остистими відростками не змінюється. Аналогічно виділено 3 ступеня обмеження розгинання назад: 1-й ступінь - відстань між остистими відростками зменшується на 3-4 см, 2-й ступінь – на 2 см, і 3-й ступінь - відстань не змінюється. При цьому звертали увагу на весь хребет: наявність або відсутність сколіотичної деформації.

До ПЛІМ оцінювали передопераційні спондилограми, виконані з функціональним навантаженням. На цих знімках визначали висоту міжхребцевої щілини. У нормі індекс висоти

диска 0,35 - 0,45 (А.І. Продан, В.А. Радченко, Н.А. Корж 2007).

За даними СКТ вимірювали розмір грижі, її форму та локалізацію.



Локалізація грижі МХД у групі

За даними МРТ вимірювали ступінь дегідратації міжхребцевого диска за класифікацією L.Benneker, та ін. (2005). Відповідно до класифікації, ступінь дегідратації визначають за зменшенням інтенсивності сигналу в T2 режимі від ПЯ і розподіляють на: 0 - нормальна; 1 – помітне зменшення сигналу; 2 - значне зменшення сигналу; 3 - сигнал в T2 режимі відсутній.

У цій групі хворих були відсутні ознаки дисциту, секвестрації, спондилолітезу, стенозу хребтового каналу, сколіотичної деформації, грубого неврологічного дефіциту (паралічі, порушення функції тазових органів).

Найближчі результати оцінювали відразу після операції впродовж 1 - го тижня, потім через 6 місяців. Віддалені результати оцінювались в період від 3 до 5 років після операції.

При первинному опитуванні в усіх хворих біль у поперековому відділі хребта був інтенсивним і становив $7,26 \pm 0,14$ бала.

Іррадіація болю по корінцевому типу виявлена також в усіх випадках. Перший ступінь обмеження рухів у хребті визначався тільки у 4 (11,8%), 2-й ступінь виявлений у 30 (88,2%) хворих. Зниження колінного рефлексу і гіпестезія по передньо - боковій поверхні стегна і гомілки виявлена у 4 (11,8%), ахілового рефлексу з гіпестезією по задньо - боковій поверхні стегна і гомілки - у 20 (58,8%) спостереженнях. Відсутній ахіловий рефлекс, парез у стопі відповідного боку - 3 бали, з проявом вегетативної дисфункції у вигляді почуття холоду в стопах виявлено у 2 (5,8%) хворих і сухістю шкіряних покривів, парестезіями – у 3 (8,8%) хворих. Порушення функції тазових органів не виявлено.

Різко позитивні симптоми натягу визначалися з кута 35° у 30 (88,2%) випадках, і в 4 (11,8%) з кута 45°. Якість життя пацієнтів у цій групі відповідала $85,4 \pm 2,1\%$ за OSWESTRY і $81,2 \pm 2,7\%$ - за Roland - Morris.

Висота диска становила $0,32 \pm 0,01$. Також виявлено симптом «передньої розпірки» у 8 (23,5%) хворих цієї групи за рахунок зниження висоти задніх відділів диска.

За даними СКТ та МРТ форма грижі у 30 (88,2%) хворих була у вигляді опуклої лінзи на широкій основі, розташована відповідно до рівня міжхребцевої щілини (рис.). Така форма грижі відповідає локальній протрузії і свідчить про потоншення фіброзного кільця, але збереження його зовнішнього шару.



Грижа МХД L5 – S1 у вигляді «опуклої лінзи»

Грижі за формою, що нагадують дивертикул, були у 4 (11,8%) випадках. У них були рівні, гладкі контури, закруглена вершина і сагітальний розмір дорівнював протяжності основи грижі. Така грижа є частиною фрагмента пульпозного ядра, що прорвав всі шари ФК, але лише

частково вийшов за його межі, та розташована на рівні міжхребцевої щілини.

Розмір грижі в середньому становив $7,17 \pm 0,14$ мм. Середнє розташування грижі визначалося у 17 (50%), парамедіанне - у 17 (50%) спостереженнях. Помітне зменшення сигналу виявлено у 15 (44,1%) і значне зменшення сигналу у 19 (55,9%) хворих.

Операції проводились у положенні хворого на животі. У хворих з гіперлордозом під клубові кістки, ближче до тазу підкладали валик для кращого розкриття міжхребцевої щілини на рівні L5 – S1. Використовували місцеве знеболювання 2% розчином лідокаїну з додатковим внутрішньовенним введенням анальгетиків. Для пункції МХД використовували голку з дистально зрізаним кінцем під кутом 45°. При задньобоківому доступі прокол шкіри робили, відступивши на 10-12 см від задньої середньої лінії. Відстань від середньої лінії розраховували залежно від комплекції хворого. Якщо людина надмірної ваги, то відстань і кут пункції 8–9 см і 50–55° відповідно, нормостенічної статури - 10-12 см і кут 45°, а в астеніків змінювався тільки кут нахилу голки до 40°. Рівень пункції визначали під контролем С – арочного флюороскопа. Для проведення ПЛМ використовували неодимовий лазер на алюмінієвому гранаті (Dorinyer Fibertom Medilas 4060) з довжиною хвилі 1,06 мкм. У формі опуклої лінзи або дивертикула без ознак секвестрації з середнім ступенем дегідратації, голку в диску спочатку встановлювали в центрі МХД. Після подачі 600-800 Дж кінець голки розташовувався на 2–3 мм спереду від заднього краю тіл хребців, де додавали ще 400 - 500 Дж лазерного випромінювання. Потім голку встановлювали на рівні заднього краю тіл хребців і подавали не більше ніж 200-300 Дж, з тривалістю імпульса 0,5 с. та напругою 10 ват.

Тривалість операції збільшувалася на $5,3 \pm 1,2$ хвилини. Розмір дози лазерного навантаження залежно від віку, розміру і типу грижі, ступеня дегідратації диска, тривалості операції в цій групі відображені в таблиці.

Доза лазерного навантаження і тривалість операції залежно від віку хворих, розміру грижі і ступеня дегідратації

Вік хворих, роки	Розмір грижі, мм	Ступінь дегідратації	Лазерне навантаження Дж	Тривалість операції, мін	Кількість пацієнтів	
					абс.	%
19 – 29	$6,5 \pm 0,4$	2	$1430 \pm 131,6$	$17,3 \pm 1,8$	8	23,5
30 – 39	$7,5 \pm 0,5$	2	$1477 \pm 101,3$	$19,7 \pm 2,6$	13	38,2
40 - 49	$7,2 \pm 0,6$	2	$1406 \pm 84,3$	$14 \pm 1,5$	13	38,2

Таким чином, змінюючи такі параметри, як розташування голки в диску, потужність лазерного випромінювання, дозу лазерного навантаження, тривалість імпульсу випромінювання, ми прагнули досягнути максимального лікувального ефекту з мінімальним негативним впливом на оточуючі тканини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через тиждень після ПЛМ середнє значення інтенсивності болю становило $3,97 \pm 0,32$ бала. Відсутність болю в спині виявлено у 14 (41,2%) пацієнтів. Біль інтенсивністю $4,6 \pm 0,14$ бала визначався у 13 (28,4%) хворих. Гострий характер болю, який до кінця першого тижня після ПЛМ посилювався до $7 \pm 1,4$ бала, був виявлений у 7 (20,6%) хворих.

При цьому повна відсутність болю в нозі мала місце у 21 (61,7%) хворого, а зменшення інтенсивності болю в нозі з $7,26 \pm 0,14$ до $3,6 \pm 1,4$ бала відзначалась у 3 (8,8%) хворих. Якість життя в групі за OSWESTRY була $57,6 \pm 2,2\%$, а за Roland – Morris – $55,3 \pm 1,8\%$.

Надалі був проведений аналіз найближчих результатів через 6 місяців після ПЛМ. Виразеність болю була $2,74 \pm 0,28$ бала. Біль у спині був відсутній у 30 (78,9%) хворих. Помірний біль інтенсивністю $3,2 \pm 0,45$ бала відзначили 2 (5,3%) хворих. Не змінився характер і інтенсивність болю у 2 (5,3%) і посилення болю відзначили 3 (7,9%) хворих. У нозі був відсутній біль у 19 (50%) хворих. У 3 (7,9%) випадках біль у нозі посилювався до 6 балів. Відновлення статико – динамічної функції хребта виявлене у 27 (71,1%), у 11 (28,9%) хворих визначався 1-й ступінь обмеження згинання та розгинання хребта. Гіпестезія і зниження рефлексу спостерігалось у 12 (36,1%) хворих, при цьому вегетативних розладів не визначалось, як до операції, так і через 6 місяців після її проведення. Позитивний симптом натягу з кута 50° визначався у 29 (76,3%) і з кута $35-40^\circ$ – у 6 (15,7%) хворих. Якість життя за шкалою OSWESTRY і за шкалою Roland - Morris становила $26,6 \pm 2,6\%$ та $18,5 \pm 3,8\%$ відповідно. При оцінці за шкалою McNab поліпшення стану відзначили 33 (86,8%), без змін стан залишився у 2 (5,3%) та погіршення стану відзначили 3 (7,9%) хворих.

Індекс висоти диска не змінився – $0,33 \pm 0,01$. Ознак сколіотичної деформації, остеофітів, гіпертрофії дуговідростчатих суглобів, нестабільності ХРС, стенозування хребетного каналу не виявлено. За СКТ розмір протрузії змінився незначно і становив $5,51 \pm 0,06$ мм (різниця порівняно з ПЛМ - 0,6 мм). За даними МРТ кількість пацієнтів, у яких до операції був 1-й ступінь

дегідратації і кількість пацієнтів з 2 - м ступенем дегідратації міжхребцевого диска - не змінилась.

Таким чином, ефективність ПЛМ у найближчий період спостереження становила 79%.

Через 3 – 5 років після ПЛМ інтенсивність больового синдрому становила $2,29 \pm 0,41$ бала. Відсутність болю в спині з 30 (100%) хворих відзначили у 23 (74,5%) випадках, а відсутність болю в нозі встановлена у 19 (63,3%) хворих. Тупий, ниючий біль, як у попереку, так і в нозі, інтенсивністю $3,1 \pm 0,11$ бала визначався у 3 (10,0%). Без змін вираженість болю залишилась у 1 (3,3%) хворого і посилення болю до $6,8 \pm 0,32$ бала виявлено в 4 (13,3%) випадках.

При виконанні статико - динамічних навантажень відсутність обмеження рухів у хребті мала місце у 22 (73,3%), 2-й ступінь обмеження – у 5 (16,7%), і виражене обмеження рухів виявлено у 3 (10,0%) хворих. Зниження колінного рефлексу з гіпестезією визначалося у 3 (10,0%) хворих, у 6 (10,0%) був відсутній ахіловий рефлекс з гіпестезією по зовнішній поверхні стопи і затерпанням 4-го і 5-го пальців відповідної стопи. Крім того, спостерігалась сухість шкіри в дистальних відділах нижньої кінцівки. Парез згиначів гомілки, який був оцінений в 3 бали, мав місце у 7 (23,3%) хворих. Симптоми натягу визначались з кута 55° у 21 (70%), з кута 45° - у 6 (20,0%), та різко позитивний симптом натягу з кута 30° виявлені у 3 (10,0%) хворих. Якість життя за шкалою OSWESTRY становило $32,5 \pm 4,0\%$ та за шкалою Roland - Morris - $25,0 \pm 4,7\%$. За шкалою McNab: поліпшення стану відзначили 23 (74,5%) хворих, без змін – 1 (3,3%), та погіршення стану мало місце у 6 (20,0%) випадках.

Індекс висоти диска, за даними спондилографії, у динаміці зменшився і становив $0,30 \pm 0,01$. Після функціональних навантажень у 4 (13,3%) виявили нестабільність на рівні L5 - S1 сегменті 3,5 мм, а за даними СКТ розмір грижі у цих хворих не змінився. Форма грижі, за даними СКТ та МРТ, також не змінилися. Помітне зменшення сигналу від диска в T2 режимі визначалось у 14 (41,2%), значне зменшення сигналу – у 9 (30,0%) і відсутність сигналу від міжхребцевого диска виявлено у 7 (23,3%) хворих.

При проведенні аналізу незадовільних результатів лікування було виявлено 7 (20,6%) з 34 хворих, у яких через 6 місяців після ПЛМ була негативна динаміка. У віддаленому періоді незадовільні результати були виявлені в 6 випадках при тому, що двоє хворих були оперовані мікрохірургічним методом через 2 місяці після ПЛМ.

Отже, ефективність ПЛМ, з урахуванням хворих, оперованих мікрохірургічним методом, становила 75%. Як ми вже зазначили, такі відносно низькі показники ефективності зумовлені, перш за все, великим розміром грижі і вираженою компресією нервового корінця. Однісі ПЛМ іноді недостатньо для досягнення задовільної декомпресії корінця. Крім того, залишкове випинання МХД доволі часто піддається осифікації та стенозуванню хребтового каналу, що й може бути причиною погіршення стану хворого. Разом з тим необхідно підкреслити, що 75% хворих з ДНКС поперекового відділу хребта значно і на довго суттєво покращили рівень якості свого життя, уникнувши більш травматичного хірургічного втручання. Тим більше, що багато з них мають протипоказання для проведення мікрохірургічної дисксектомії.

ВИСНОВКИ

1. Серединно розташовані грижі розміром від 6 до 8 мм можуть підлягати ПЛМ, якщо немає ознак секвестрації.
2. Ефективність ПЛМ у цих хворих може бути підвищена за рахунок максимального наближення пункційної голки до основи грижі.
3. Задовільні результати при використанні ПЛМ у найближчий період можна отримати у 79%, у віддаленому періоді – у 76% хворих з великим розміром грижі.
4. Проведені дослідження дозволяють використовувати ПЛМ у тих хворих, де є високим ризик традиційного втручання, і тим самим підвищити рівень якості їх життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баринов А.Н. Невропатический болевой синдром при болях в спине // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 17-23.
2. Зозуля Ю.А. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично – крестцовых болевых синдромов / Ю.А. Зозуля, Е.Г. Педаченко, Е.Н. Слынько. – К.: УИПК «ЕксОб», 2006 – 348 с.
3. Лазерная хирургия межпозвонковых дисков: учебное пособие / Л.Д. Сак, Е.Х. Зубаиров, М.В. Шеметова; под ред. проф. А.И. Козеля.- Магнитогорск, 2002. – 78 с.
4. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.
5. Продан А.И. Дегенеративные заболевания позвоночника / А.И. Продан, В.А. Радченко, Н.А. Корж. – Харьков.: ИПП «Конраст», 2007. – с. 272.
6. Пункционная лазерная дискэктомия при дискогенных пояснично-крестцовых радикулитах / Е.Г. Педаченко [и др.] // Клинич. хирургия. – 1998. – №6. – С. 14-26.
7. Сак Л.Д. Чрескожная эндоскопическая нуклеотомия нижнепоясничных дисков: обзор литературы / Л.Д. Сак, Е.Х. Зубаиров, А.И. Козель // Хирургия позвоночника. – 2005. - №1. – С. 74 – 84.
8. Хижняк М.В. Малоинвазивная хирургия дискогенных нейрокомпрессионных синдромов поясничного отдела позвоночника: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.05 / М.В. Хижняк – К., 2006. – 39 с.
9. Эндоскопическая лазерная декомпрессия межпозвонковых дисков / Мусалатов Х.А. [и др.] // Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии: материалы. науч.- практ. конф. - М., 1994. - С. 151-153.
10. Abramovitz Y.N. Complications of surgery for discogenic disease of the spine / Y.N. Abramovitz // Neurosurgery Clin. North Am. – 1993. – Vol 4, N 1. – P.167-176.
11. Barauh J.K. Lancinating pain in post-laminectomy chronic sciatica / J.K. Barauh // Acta Neurochir. – 1985. – Vol. 76, N 3-4. – P.129-130.
12. Gibson J.N. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review / J.N. Gibson, G. Waddell // Spine. – 2007. – Vol. 32, N 16. – P. 1735-1747.
13. Laser engineering of spine discs / Sobol E. [et al.] // Laser Physics.- 2009.- Vol. 19, N 4. – P.825-835.
14. Laser regeneration of spine discs cartilage: mechanism, in vivo study and clinical application / Sobol E. [et al.] // Light-Activated Tissue Regeneration and Therapy: Proceedings of Conference. – London: Springer, 2008. – P.259-266.
15. Laser shaping of composite cartilage grafts / Heli-donis E. [et al.] // Am. J. Otolaryngology. – 1993. – Vol. 14, N 6. – P.410-412.
16. Lavyne M.H. Complications of percutaneous laser nucleolysis / M.H. Lavyne // J. Neurosurg. – 1992. – Bd. 76, N. 6. – S. 1041.
17. Singh V. Percutaneous lumbar disc decompression / V. Singh, R. Derby // Pain Physician. – 2006. – N 9. – P. 139-146.
18. Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment / N. Boos, M. Aebi // Spinal Disorders. – Elsevier, 2008. – P. 18-56.
19. Tassi G.P. Comparison of results of 500 microdiscectomies and 500 percutaneous laser disc decompression procedures for lumbar disc herniation / G.P.Tassi // Photomed Laser Surg. – 2006. – Vol. 24, N 6. – P.694-697.
20. The history of spinal surgery for disc disease: an illustrated timeline / I. Castro, D.P.Santos, H. Christoph Dde, J.A. Landeiro // Arq. Neuropsiquiatr. – 2005. – Vol. 63, N 3A. – P.701-706.

21. Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy for upper lumbar disc herniation: clinical outcome, prognostic factors, and technical consideration /

Y. Ahn, S.H. Lee, J.H. Lee, J.U. Kim [et al.] *Acta Neurochir.* – 2009. – Vol. 151, N 3. – P.199-206.

REFERENCES

1. Barinov AN. Nevropaticheskij bolevoj sindrom pri boljah v spine. *Trudnyj pacient.* 2011;9(1):17-23.
2. Zozulja JuA, Pedachenko EG, Slyn'ko EN. Hirurgicheskoe lechenie nejrokompressionnyh pojasnichno – krestcovykh bolevykh sindromov. K: UIPK «EksOb». 2006;348.
3. Sak LD, Zubairov EH, Shemetova MV, pod red Kozelja AI. Lazernaja hirurgija mezhpozvonkovykh diskov: uchebnoe posobie. Magnitogorsk. 2002;78.
4. pod red Gajdara BV. Prakticheskaja nejrohirurgija: rukovodstvo dlja vrachej. SPb: Gippokrat. 2002;648.
5. Prodan AI, Radchenko VA, Korzh NA. Degenerativnye zabojevanija pozvonochnika. Har'kov: IPP «Konrast». 2007;272.
6. Pedachenko EG. Punkcionnaja lazernaja diskjektomija pri diskogennykh pojasnichno-krestcovykh radikulitah. *Klinich hirurgija.* 1998;6:14-26.
7. Sak LD, Zubairov EH, Kozel' AI. Chreskozhnaja jendoskopicheskaja nukleotomija nizhnepojasnichnykh diskov: obzor literatury. *Hirurgija pozvonochnika.* 2005;1:74-84.
8. Hizhnjak MV. Maloinvazivnaja hirurgija diskogennykh nejrokompressionnykh sindromov pojasnichnogo otdela pozvonochnika: avtoref dis na soiskanie uchen stepeni d-ra med nauk: spec 14.01.05 K. 2006;39.
9. Musalotov HA. Jendoskopicheskaja lazernaja dekompressija mezhpozvonkovykh diskov. Aktual'nye voprosy lazernoj mediciny i operacionnoj jendoskopii: materialy nauch-prakt konf M. 1994;151-3.
10. Abramovitz YN. Complications of surgery for discogenic disease of the spine. *Neurosurgery Clin North Am.* 1993;4(1):167-76.
11. Baruah JK. Lancinating pain in post-laminectomy chronic sciatica. *Acta Neurochir.* 1985;76(3-4):129-30.
12. Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine.* 2007;32(16):1735-47.
13. Sobol E. Laser engineering of spine discs. *Laser Physics.* 2009;19(4):825-35.
14. Sobol E. Laser regeneration of spine discs cartilage: mechanism, in vivo study and clinical application. *Light-Activated Tissue Regeneration and Therapy: Proceedings of Conference.* Springer. 2008;259-66.
15. Helidonis E. Laser shaping of composite cartilage grafts. *Am J Otolaryngology.* 1993;14(6):410-2.
16. Lavyne MH. Complications of percutaneous laser nucleolysis. *J Neurosurg.* 1992;76(6):1041.
17. Singh V, Derby R. Percutaneous lumbar disc decompression. *Pain Physician.* 2006;9:139-46.
18. Boos N, Aebi M. Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment. *Spinal Disorders.* Elsevier. 2008;18-56.
19. Tassi GP. Comparison of results of 500 microdiscectomies and 500 percutaneous laser disc decompression procedures for lumbar disc herniation. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(6):694-7.
20. Castro I, Santos DP, Christoph Dde H, Landeiro JA. The history of spinal surgery for disc disease: an illustrated timeline. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(3A):701-6.
21. Ahn Y, Lee SH, Lee JH, Kim JU. Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy for upper lumbar disc herniation: clinical outcome, prognostic factors, and technical consideration. *Acta Neurochir.* 2009;151(3):199-206.



В.Й. Кресюн*,
В.В. Філюк**,
П.Б. Антоненко*,
К.К. Рогач**,
Ю.М. Даниленко**,
Г.В. Мозолевич**

ГЕНОТИП ЦИТОХРОМУ-450 2С9 У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

*Одеський національний медичний університет**
кафедра загальної та клінічної фармакології
(зав. - д. мед. н., чл.-кор. НАМН України В.Й. Кресюн)
*Одеський обласний протитуберкульозний диспансер***
(гол. лікар – почесний лікар України В.В. Філюк)
Одеса, 65000, Україна
*Odesa national medical university**
general and clinical pharmacology department
*Odesa regional antituberculous dispensary***
Odesa, 65000, Ukraine
e-mail: peterantonenko@yandex.ua

Ключові слова: ген CYP2C9, поліморфізм, генотип, туберкульоз

Key words: CYP2C9 gene, polymorphism, genotype, tuberculosis

Реферат. Генотип цитохрома-450 2С9 у больных туберкулезом. Кресюн В.И., Філюк В.В., Антоненко П.Б., Рогач К.К., Даниленко Ю.Н., Мозолевич Г.В. Целью данной работы было исследование полиморфизма генотипа цитохрома-450 (СУР) 2С9 СУР2С9 на юге Украины у больных туберкулезом и сравнение с аналогичными показателями контрольной группы на примере Одесского региона. С помощью ПЦР (полимеразно-цепной реакции) и эндонуклеазного анализа был исследован полиморфизм СУР2С9. Образцы крови были получены от больных с впервые диагностированным туберкулезом легких на базе Одесского областного противотуберкулезного диспансера и здоровых доноров в Одесской областной станции переливания крови в 2010-2012 гг. Согласно генотипа СУР2С9 из 55 больных туберкулезом 67,3% индивидов были носителями гомозиготного дикого типа гена СУР2С9*1/*1, по 21,8% и 3,6% - гетерозиготных генотипов СУР2С9*1/*2 и СУР2С9*1/*3. Только 7,2% индивидов относились к носителям генотипа медленных метаболитов - СУР2С9*2/*2, *2/*3, *3/*3. В общем, мутантные аллели СУР2С9*2 и СУР2С9*3 встречались у больных туберкулезом мужского пола в 1,8 раза чаще, чем среди здоровых добровольцев того же пола. Больные туберкулезом возрастом более 30 лет почти в 3 раза чаще имели мутантный аллель СУР2С9*2, чем представители контрольной группы.

Abstract. Genotype of cytochrome-450 2C9 in patients with tuberculosis. Kresyun V.I., Filyuk V.V., Antonenko P.B., Rogach K.K., Danylenko Yu.M., Mozolevych G.V. The aim of present work was to investigate CYP2C9 polymorphism in the south of Ukraine in TB-patients and comparing with the same data of control group by the example of Odessa region. Gene CYP2C9 polymorphism was studied with the help of PCR (polymerase chain reaction) and endonuclease analysis. The blood samples were obtained from patients with new cases of pulmonary TB from Odessa regional antituberculous dispensary and healthy donors in Odessa district station of blood transfusion in the year 2010-12. According to genotype of CYP2C9 of 55 TB-patients, 67,3% persons were the carriers of homozygote wild gene CYP2C9*1/*1, 21,8 and 3,6% - heterozygote genes CYP2C9*1/*2 and CYP2C9*1/*3. Only 7,2% individuals belonged to carriers of slow metabolizers genotype - CYP2C9*2/*2, *2/*3, *3/*3. In general, the mutated alleles CYP2C9*2 and CYP2C9*3 in TB-males were observed by 1,8 times more frequently than among healthy donors of the same gender. TB-patients older than 30 years more frequently had mutated allele CYP2C9*2, almost by 3 times than individuals from control group.

Згідно з сучасними літературними даними, цитохром 2С9 (СУР2С9) бере участь у метаболізмі пероральних цукрознижуючих засобів (глібурид, бугамід), непрямих антикоагулянтів (варфарин), нестероїдних протизапальних засобів (диклофенак, целекоксиб), антагоністів ангіотензин II рецептора (лозартан) [2]. З іншого боку, є

низка препаратів, що можуть впливати на активність цитохрому СУР2С9, зокрема і протитуберкульозні препарати рифампіцин, ізоніазид [10].

Різні етнічні групи можуть мати різну поширеність повільних метаболізаторів, і після отримання однакових доз певних лікарських

препаратів різний відсоток хворих у кожній популяції досягне терапевтичного рівня препарату в організмі. Тому загальна ефективність рекомендованих доз може відрізнятись у різних етнічних групах. Таким чином, ефективність стандартної дози у пацієнтів в різних популяціях треба перевірити [7].

Водночас у літературі майже відсутні дані щодо поширеності поліморфізму гена *CYP2C9* в Україні як серед здорових людей, так і серед хворих. Тому метою цієї роботи було дослідження поліморфізму гена *CYP2C9* на півдні України у хворих на туберкульоз і порівняння з аналогічними результатами контрольної групи на прикладі Одеського регіону.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Зразки крові були отримані від 55 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностований, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р., серед яких 27 (49,1 %) жінок, решта - 28 (50,9%) – склали чоловіки. Вік хворих становив від 19 до 73 років (середній вік – 37,6 року). Для контролю використовували зразки крові, що були отримані від 181 здорового донора в Одеській обласній станції переливання крові в 2010-11 рр., серед яких 81 (44,8 %) жінка, решта - 100 (55,2%) –чоловіки. Вік донорів становив від 17 до 62 років (середній вік – 33,8 року). ДНК матеріал був екстрагований з крові донорів з використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація). Генотип *CYP450 2C9* за допомогою полімеразно-ланцю-

гової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу за методом Sullivan-Klose T.H. et al., 1996 [9]. Для ПЛР-ампліфікації *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* дві пари відповідних специфічних праймерів. ПЛР продукти *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* були піддані рестрикції за допомогою ферментів (рестриктаз) *AvaII* і *NsiI* відповідно. Оскільки місце рестрикції відсутнє в мутантних алелях, ПЛР продукти уникали рестрикції відповідними ферментами, що свідчило про наявність алелі *CYP2C9*2* при застосуванні *AvaII* або алелі *CYP2C9*3* при застосуванні *NsiI*. За умов рестрикції за допомогою ферменту *AvaII* (наявні алелі *CYP2C9*1* або *CYP2C9*3*) або ферменту *NsiI* (наявні алелі *CYP2C9*1* або *CYP2C9*2*) відбувалось розділення ДНК-фрагментів у 691 п.н. на 2 фрагменти – 527 і 164 п.н., а також ДНК-фрагмент 141 п.н. на 2 фрагменти – 112 і 29 п.н. відповідно. Статистичний аналіз було проведено із залученням Microsoft Excel і χ^2 -критерію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до генотипу *CYP2C9* з 55 хворих на туберкульоз 67,3% індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C9*1/*1* (табл. 1). Також 21,8% і 3,6% хворих були носіями гетерозиготних генів *CYP2C9*1/*2* і *CYP2C9*1/*3*. Носіями гомозиготного мутантного гена *CYP2C9*3/*3* було 3,6%, гетерозиготний мутантний ген *CYP2C9*2/*3* спостерігали також у 3,6% індивідів (табл. 2). Хворих з гомозиготним мутантним геном *CYP2C9*2/*2* не було зафіксовано.

Таблиця 1

Генотип і алелі гена *CYP2C9* серед хворих на туберкульоз (кількість)

Генотип (n=55)					
<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*2</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>	<i>CYP2C9*3/*3</i>
37	12	2	0	2	2
Алель (n=110)					
<i>CYP2C9*1</i>	<i>CYP2C9*2</i>	<i>CYP2C9*3</i>			
88	14	8			

Серед здорових донорів дещо частіше зустрічались носії гомозиготного дикого типу гена *CYP2C9*1/*1* – 76,1%, водночас рідше зустріча-

лись носії варіантних генотипів - *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*2/*3* або *CYP2C9*3/*3* – 2,7% проти 7,2% у хворих на туберкульоз [5].

Поширеність генотипів *CYP2C9* серед здорових донорів і хворих на туберкульоз (%)

Результати	Генотип					
	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3	<i>CYP2C9</i> *3/*3
Здорові донори	76,1	10,6	10,6	0,9	0,9	0,9
Хворі на туберкульоз	67,3	21,8	3,6	0	3,6	3,6

Загалом, з досліджених 110 алелей *CYP2C9* 80,0% становила алель *CYP2C9**1, по 12,7% і 7,3% становили алелі *CYP2C9**2 і *CYP2C9**3 відповідно. Водночас серед здорових донорів 86,7% були носіями дикої алелі *CYP2C9**1, по 6,6% - мутованих алелей *CYP2C9**2 і *CYP2C9**3.

Згідно з літературними даними, пацієнти з генотипом *CYP2C9**1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3 потребують зниження дози варфарину на 19,6%, 33,7%, 36,0%, 56,7% і 78,1% відповідно відносно генотипу *CYP2C9**1/*1 [8]. Згідно з Vacis Tatarūnas et al., 2011 зниження дози варфарину у пацієнтів з генотипом *CYP2C9**1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3 на 2,7%, 26,7%, 51,5%, 61,5% відповідно відносно генотипу *CYP2C9**1/*1 [1]. Отже, генотипи *CYP2C9**2/*2, *2/*3, *3/*3 відзначались найбільшим зниженням ферментної активності, тому умовно носіїв вищезгаданих генотипів можна зарахувати до повільних метаболізаторів.

Серед чоловіків носії гомозиготного типу дикого гена *CYP2C9**1/*1 становили більшість, а саме 60,7%. Носії гетерозиготного типу немутованого гена – *CYP2C9**1/*2 або *CYP2C9**1/*3 становили 25,0% і 3,6%. Носіями генотипів, що відповідали за повільний тип метаболізму, було 10,2% чоловіків. Серед жінок також переважали носії гомозиготного типу дикого гена *CYP2C9**1/*1 – 74,1%; близько 18,5 і 3,7% становили носії гетерозиготного типу немутованого гена – *CYP2C9**1/*2 або *CYP2C9**1/*3 відповідно. Нарешті, 3,7% жінок були носіями генотипів, що відповідали за повільний тип метаболізму. Вірогідної гендерної різниці щодо поширеності генотипу *CYP2C9* не було відзначено, водночас відзначалась тенденція до більшої поширеності генотипів швидкого метаболізму серед жінок відносно чоловіків.

При порівнянні поширеності генотипу *CYP2C9* серед здорових добровольців і хворих на туберкульоз відзначалась дещо більша частка носіїв генотипів, що відповідали за повільний

тип метаболізму, серед хворих на туберкульоз (2,7% проти 7,3%). Водночас при порівнянні поширеності генотипу *CYP2C9* з урахуванням гендерних відмінностей відзначалось більша поширеність генотипу *CYP2C9**1/*1 серед здорових добровольців, особливо жіночої статті, а також більша поширеність генотипів, що відповідають за повільний тип метаболізму серед хворих на туберкульоз, особливо чоловічої статті ($p > 0,05$) (рис. 1). Серед хворих на туберкульоз чоловічої статті в 2,5 разу частіше зустрічалась алель *CYP2C9**2 і спостерігався генотип *CYP2C9**1/*2, ніж серед чоловіків контрольної групи ($p < 0,05$). Загалом мутантні алелі *CYP2C9**2 і *CYP2C9**3 зустрічались у хворих на туберкульоз чоловічої статі в 1,8 разу частіше, ніж серед здорових добровольців тієї ж статі ($p < 0,05$). Також вищезазначені мутантні алелі спостерігались дещо частіше серед жінок, які хворіли на туберкульоз, ніж у здорових жінок (14,8% проти 7,7%, $p > 0,05$).

Серед хворих різних вікових категорій кількість носіїв генотипу *CYP2C9**1/*1 коливалась від 60,0% (41-50 років) до 75,0% (21-30 років). У контрольній групі поширеність вищезазначеного генотипу коливалась від 70,3% (31-40 років) до 92,9% (до 20 років). У хворих на туберкульоз поширеність генотипів, що відповідають за повільний тип метаболізму, була найбільшою у віковій категорії 31-40 років – 27,3% проти 2,7% у контрольній групі ($p < 0,05$). Серед хворих на туберкульоз після 30 років була дещо більша кількість носіїв мутантних алелей *CYP2C9**2 і *CYP2C9**3, ніж серед хворих віком до 30 років (21,0% проти 15,2%, $p > 0,05$) (рис. 2). Водночас у контрольній групі це співвідношення становило, навпаки, 12,5% проти 14,2%). Хворі на туберкульоз віком понад 30 років майже в 3 рази частіше мали мутантну алель *CYP2C9**2, ніж особи контрольної групи ($p < 0,05$).

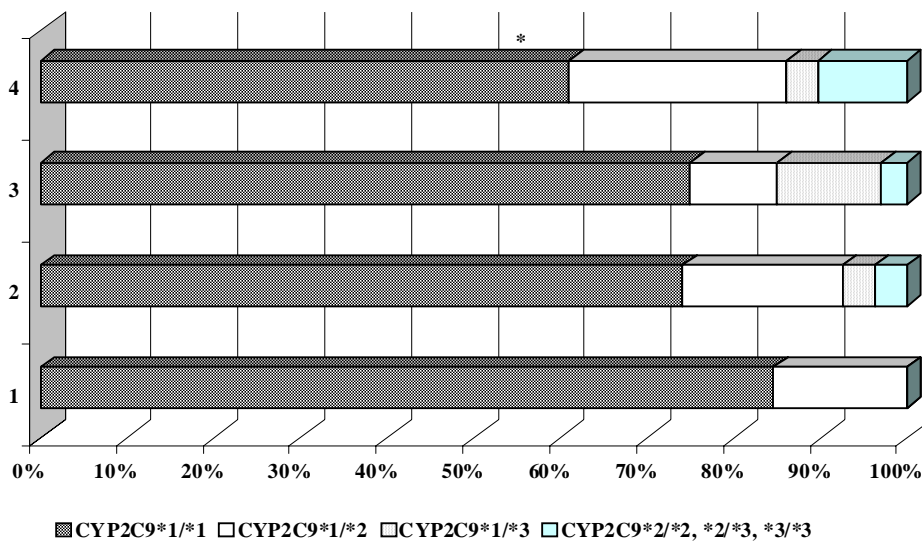


Рис. 1. Поширення генетичного поліморфізму гена *CYP2C9* серед здорових донорів жіночої (1) або чоловічої статі (3) та хворих на туберкульоз жіночої (2) або чоловічої статі (4)

Примітка: * - $p < 0,05$ (відносно відповідної контрольної групи)

Обговорення. Проведений аналіз засвідчив, що у хворих на туберкульоз легень дещо частіше зустрічались носії мутантних алелей і рідше – носії дикої алелі, ніж серед здорових добровольців. Швидкі метаболізатори частіше спостерігались серед жінок, ніж серед чоловіків, причому як здорових, так і хворих на туберкульоз. Мутантні алелі *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* зустрічались у хворих на туберкульоз чоловічої статі в 1,8 разу частіше, ніж серед здорових добровольців тієї ж статі ($p < 0,05$). Також відзначалось певне зростання кількості носіїв дикої алелі

*CYP2C9*1* серед здорових добровольців зі збільшенням віку. Водночас серед хворих на туберкульоз відзначали збільшення кількості носіїв мутантної алелі *CYP2C9*2* зі збільшенням віку, порівняно з контрольною групою. Отже, можна зробити висновок, що приналежність до чоловічої статі, наявність туберкульозної інфекції і старший вік є факторами, що пов'язані з більшою поширеністю мутантних алелей гена *CYP2C9*. Тому у цих категорій можна очікувати уповільнення метаболізму різних ксенобіотиків і збільшення їх токсичності.

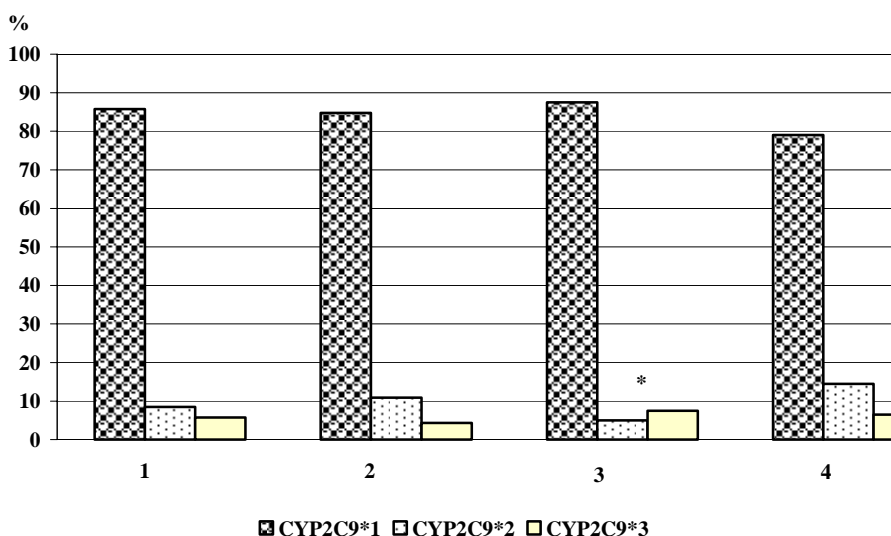


Рис. 2. Поширеність алелей гена *CYP2C9* серед здорових (1,3) і хворих на туберкульоз (2,4) у різних вікових групах – до 30 років (1,2) і після 30 років (3,4)

Примітка: * - $P < 0,05$ (відносно відповідної контрольної групи)

Важливо враховувати, що носії повільного типу метаболізму згідно з поліморфізмом гена CYP2C9 мають уповільнений метаболізм пероральних антикоагулянтів (варфарин), багатьох нестероїдних протизапальних засобів (целекоксиб, диклофенак, ібупрофен тощо), що сприяє підвищенню їх токсичності й підвищує ризик розвитку небажаних побічних ефектів, зокрема розвитку геморагій, ураженню шлунково-кишкового тракту [4, 6]. Цікаво, що згідно з літературними даними наявність алелі CYP2C9*3 у чоловіків збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда і зниження ризику колоректального раку [3, 5]. Також можливо, що зазнаючи впливу найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин), поліморфізм CYP2C9, у свою чергу, може визначати кон-

центрацію і дію вищевказаних протитуберкульозних препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих на туберкульоз 80,0% становила дика алель CYP2C9*1, по 12,7% і 7,3% становили мутовані алелі CYP2C9*2 і CYP2C9*3, що асоціюються з уповільненням метаболізму ксенобіотиків.

2. Мутантні алелі CYP2C9*2 і CYP2C9*3 зустрічались у хворих на туберкульоз чоловічої статі в 1,8 разу частіше, ніж серед здорових добровольців тієї ж статі.

3. Хворі на туберкульоз віком понад 30 років майже в 3 рази частіше мали мутантну алель CYP2C9*2, ніж особи контрольної групи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоненко П.Б. Поліморфізм генотипу цитохрому -450 2C9 в Одеському регіоні / П.Б. Антоненко, В.Й. Кресюн // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Укр. медичної стомат. академії. - 2011. - Т. 11, вип. 4, ч. II. - С. 51-55.

2. Кресюн В.И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В.И. Кресюн, Ю.И. Бажора. - Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2007. - 164 с.

3. Cigarette Smoking, Genetic Variants in Carcinogen-metabolizing Enzymes, and Colorectal Cancer Risk / Sean P. Cleary, Michelle Cotterchio, Ellen Shi, Steven Gallinger [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2010. - Vol. 172, N 9. - P. 1000-1014.

4. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use / Carmen Martínez, Gerardo Blanco, José M Ladero, Elena García-Martín [et al.] // Br. J. Pharmacol. - 2004. - Vol. 141, N 2. - P. 205-208.

5. Impact of CYP2C8 and 2C9 polymorphisms on coronary artery disease and myocardial infarction in the LURIC cohort / E. Haschke-Becher, J. Kirchheiner, O. Trummer, G. Grünbacher [et al.] // Pharmacogenomics. - 2010. - N 10. - P. 1359-1365.

6. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis / J.D. Lindh, L. Holm, M.L. Andersson, A. Rane // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2009. - Vol. 65, N 4. - P. 365-375.

7. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations / T. Gumbo, A. Louie, W. Liu [et al.] // Antimicrobial Agents Chemotherapy. - 2007. - Vol. 51, N 7. - P. 2329-2336.

8. The influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on optimal warfarin doses after heart valve replacement / V. Tatarūnas, V. Lesauskaitė, A. Veikutienė [et al.] // Medicina. Kaunas. - 2011. - Vol. 47, N1. - P. 25-30.

9. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism / T.H. Sullivan-Klose, B.I. Ghanayem, D.A. Bell [et al.] // Pharmacogenetics. - 1996. - Vol. 6, N 4. - P. 341-349.

10. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development / S.F. Zhou, Z.W. Zhou, L.P. Yang, J.P. Cai // Curr. Med. Chem. - 2009. - Vol. 16, N 27. - P. 3480-3675.

REFERENCES

1. Antonenko PB, Kresyun VY. PolImorfIzm genotipu tsitohromu -450 2S9 v Odeskomu regioni. Aktualni problemi suchasnoyi meditsini: Visnik Ukr. medichnoyi stomat. akademiyi. 2011;11(4):51-55.

2. Kresyun VI, Bazhora YuI. Farmakogeneticheskie osnovyi vzaimodeystviya organizma i lekarstv. Odessa: Odes gos med un-t. 2007;164.

3. Sean P Cleary, Michelle Cotterchio, Ellen Shi, Steven Gallinger. Cigarette Smoking, Genetic Variants in Carcinogen-metabolizing Enzymes and Colorectal Cancer Risk. Am J Epidemiol. 2010;172(9):1000-14.

4. Carmen Martínez, Gerardo Blanco, José M Ladero, Elena García-Martín Genetic predisposition to acute

gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. Br J Pharmacol. 2004;141(2):205-8.

5. Haschke-Becher E, Kirchheiner J, Trummer O, Grünbacher G. Impact of CYP2C8 and 2C9 polymorphisms on coronary artery disease and myocardial infarction in the LURIC cohort. Pharmacogenomics. 2010;10:1359-65.

6. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(4):365-75.

7. Gumbo T, Louie A, Liu W. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating

pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2007;51(7):2329–36.

8. Tatarūnas V, Lesauskaitė V, Veikutienė A. The influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on optimal warfarin doses after heart valve replacement. *Medicina*. Kaunas. 2011;47(1):25-30.

9. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 1996;6(4):341-9.

10. Zhou SF, Zhou ZW, Yang LP, Cai JP. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem*. 2009;16(27):3480-3675.



УДК 616.155.191-079.4

О.М. Костюкевич

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЕНДОГЕННОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ СИРОВАТКИ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СПРАВЖНЬОЇ ПОЛІЦИТЕМІЇ ТА СИМПТОМАТИЧНИХ ЕРИТРОЦИТОЗІВ

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами науковий відділ внутрішньої медицини

(зав. – д. мед. н. А.М. Кравченко)

Київ, 01133, Україна

SRI "Scientific and practical center of preventive and clinical medicine" the State Administration research department of internal medicine

Kyiv, 01133, Ukraine

e-mail: oksakost@gmail.com

Ключові слова: *еритропоетин, справжня поліцитемія, симптоматичний еритроцитоз*

Key words: *erythropoietin, polycythemia vera, secondary erythrocytosis*

Реферат. **Определение уровня эндогенного эритропоэтина сыворотки для дифференциальной диагностики истинной полицитемии и симптоматических эритроцитозов.** Костюкевич О.М. В представленной работе оценена возможность использования теста по определению уровня эндогенного эритропоэтина сыворотки (ЭПО) для дифференциальной диагностики истинной полицитемии (ИП) и вторичных симптоматических эритроцитозов (СЭ), определена чувствительность и специфичность определения субнормального уровня данного цитокина в качестве маркера истинной полицитемии ИП. Также проанализирована связь уровня эндогенного эритропоэтина ЭПО и показателей обмена железа. Обследовано 88 больных с истинной полицитемией ИП и 119 пациентов с симптоматическими эритроцитозами СЭ. Выявлено достоверное снижение концентрации ЭПО в группе больных с ИП, средний уровень которого составлял: $6,38 \pm 0,84$ мМО/мл, против $17,98 \pm 2,48$ мМО/мл у пациентов с СЭ ($p < 0,01$) и $9,81 \pm 0,58$ мМО/мл у лиц контрольной группы ($p < 0,01$). Повышение уровня ЭПО выше нормы зафиксировано у 28 (23,53%) пациентов с СЭ (23,53%), в группе больных с ИП и среди лиц контрольной группы – не наблюдалось ($\phi^*_{эм} = 4,355$, $p < 0,01$). Снижение уровня ЭПО достоверно чаще наблюдалось при ИП (у 84,09% больных) нежели при СЭ (11,76% пациентов) при СЭ ($\phi^*_{эм} = 5,218$, $p < 0,01$). В контрольной группе уменьшение концентрации ЭПО ниже референтных значений не наблюдалось зафиксировано. Нормальный уровень ЭПО выявлен только у 14 (15,91%) пациентов с ИП (15,91%) против 77 (64,71%) с СЭ ($\phi^*_{эм} = 4,578$, $p < 0,01$). У больных с ИП средний уровень ферритина соответствовал $57,41 \pm 9,74$ нг/мл, в группе пациентов при ИП против СЭ – $199,77 \pm 14,32$ нг/мл при СЭ ($p < 0,01$). У больных с ИП достоверно чаще у большего числа больных с ИП, чем у пациентов с СЭ, отмечено снижение уровня ферритина сыворотки (31,81% против 7,56%, $\phi^*_{эм} = 4,438$, $p < 0,01$). Повышение уровня ферритина чаще наблюдалось у пациентов с СЭ (15,12%) нежели у больных с ИП (4,54%) (при ИП $\phi^*_{эм} = 2,453$, $p < 0,01$). Чувствительность теста с определением сниженного уровня ЭПО для диагностики ИП составила 84,1%, специфичность – 87,4%, прогностическая ценность положительного результата – 83,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,1%. У

больных с ИП нормальный уровень ЭПО статистически значимо ($r_s = 0,5494$) коррелировал со сниженным уровнем ферритина сыворотки, что обусловлено дефицитом железа у определенного количества пациентов с полицитемией.

Abstract. Determining level of endogenous serum erythropoietin for differential diagnosis of polycythemia vera and symptomatic polycythemia. Kostyukevych O.M. The article deals with determining possibility of the assessment of the level of endogenous serum erythropoietin (EPO) for differential diagnosis of polycythemia vera (PV) and secondary erythrocytosis (SE). The determination of subnormal level of this cytokine for the diagnosis of PV has been detected. The relation between the level of endogenous erythropoietin and iron metabolism also has been analyzed. The study involved 88 patients with PV and 119 patients with SE. Statistically significant decrease in EPO concentration level has been detected in PV patients. The mean EPO level was equal to 6.38 ± 0.84 mIU/mL and 17.98 ± 2.48 mIU/mL in PV and SE patients respectively. In control group of individuals EPO concentration was equal to $9,81 \pm 0,58$ mIU/mL, the significant difference was found between all studied groups ($p < 0.01$). According to our data, EPO was increased in 28 SE patients (23.53%), it was not observed in control group and in group of PV patients ($\phi^*emp = 4.355$, $p < 0.01$). The decrease of EPO level in PV patients has been detected more often than in SE patients (84.09% versus 11.76% , $\phi^*emp = 5.218$, $p < 0.01$), it has not been observed in control group. Only 14 (15.91%) PV patients had normal EPO level, in contrast 77 (64.71%) SE patients demonstrated normal EPO level ($\phi^*emp = 4.578$, $p < 0.01$). The average level of ferritin was equal to 57.41 ± 9.74 ng/mL in PV patients and 199.77 ± 14.32 ng/mL in SE patients ($p < 0.01$). Significantly more patients with PV demonstrated decrease of ferritin level (31.81% versus 7.56%, $\phi^*emp = 4.438$, $p < 0.01$). Patients with SE more often had raised level of EPO than PV patients (15.12% versus 4.54%, $\phi^*emp = 2.453$, $p < 0.01$). The sensitivity of test with detecting of the reduced level of EPO for the diagnosis of PV was 84.1%, specificity - 87.4%, positive predictive value - 83.1%, negative predictive value - 88.1%. Normal range of EPO significantly ($r_s = 0,5494$) correlated with decreased levels of serum ferritin in patients with polycythemia vera, which was caused by iron deficiency in a certain number of patients with PV.

Еритропоетин (ЕПО) відіграє вирішальну роль у регуляції еритропоезу, саме від його рівня в крові залежить інтенсивність проліферації клітин еритроїдного паростка та їх диференціювання. Еритропоетин – це глікопротеїдглюкопротеїд, що складається з 193 амінокислотних залишків. Ген цього білка розташований на хромосомі 7. Еритропоетин належить до групи цитокінів (гемопоетичних факторів росту), виробляється переважно кортикальними інтерстиціальними клітинами нирок (90%) та в значно меншому обсязі клітинами печінки (10%). Інтерстиціальні клітини продукують еритропоетин за принципом «все або нічого», тобто підвищення продукції досягається збільшенням числа клітин, що продукують цитокін. Виробка еритропоетину регулюється на рівні транскрипції його гена. Єдиним фізіологічним стимулом, який збільшує кількість клітин, що синтезують ЕПО, є гіпоксія (загальна або локальна ниркова). Вміст еритропоетину в крові людини може збільшуватися при гіпоксії в 10-100 разів. Таким чином, продукція та метаболізм еритропоетину від його концентрації в сироватці не залежать. Збільшення маси циркулюючих еритроцитів може бути наслідком підвищення продукції еритропоетину при хронічній гіпоксії або наслідком неадекватної, без наявності гіпоксії, продукції цього цитокіну, що має місце, зокрема, при еритропоетинпродукуючих пухлинах.

Окрім впливу на проліферацію еритрокаріоцитів, еритропоетин також стимулює включення

заліза до клітин кісткового мозку. Підвищений вміст заліза в еритроїдних клітинах-передниках є необхідним для їх подальшого дозрівання та, в першу чергу, як субстрату для синтезу гемагема [1]. Таким чином, має місце певний зв'язок між ефектами еритропоетину та ферокінетикою.

Концентрація еритропоетину в крові коливається в широких межах при різних видах еритроцитозів. Вміст еритропоетину при справжній поліцитемії знижений, у більшості випадків значно, тоді як при симптоматичному еритроцитозі підвищений, незалежно від його патогенезу. Однак при гіпоксичних еритроцитозах може спостерігатися як підвищений, так і нормальний рівень цього цитокіну.

Еритропоетин – надзвичайно активний гормон, навіть невеликі коливання його концентрації призводять до значних змін активності еритропоезу. Нормальний діапазон концентрації цього цитокіну достатньо широкий (4-29 мМО/мл). Тому в деяких випадках зафіксувати підвищення концентрації ЕПО неможливо, якщо не знати її вихідні значення. Крім того, підвищення маси циркулюючих еритроцитів при покращанні тканиної оксигінації чи підвищенні в'язкості крові може призводити до зниження продукції еритропоетину. Таким чином, підвищений рівень еритропоетину сироватки передбачає наявність тканиної гіпоксії як причини еритроцитозу, тоді як нормальний рівень еритропоетину не виключає цього [10].

У той же час нормальний рівень ЕПО не виключає також і наявності справжньої поліцитемії.

Зустрічаються також еритроцитози із субнормальним рівнем ЕПО, що можливо при наявності мутації у гені рецептора до еритропоетину.

Дослідження концентрації еритропоетину сироватки крові є одним з діагностичних критеріїв диференціації симптоматичних еритроцитозів (СЕ) та еритроцитозів при справжній поліцитемії (СП) [6,8]. Однак результати досліджень різних авторів засвідчують те, що діагностична значущість показника є суперечливою. Так, M. Messinezy et al. виявили помірну чутливість (тільки 64%) низького рівня ЕРО при діагностиці СП [9]. Протилежної думки дотримуються P. Mossur et al. [4], M. McMullin et al. [5], A. Teffery et al. [7,12], які вважають визначення рівня сироваткового еритропоетину першим та важливим діагностичним тестом при проведенні диференційної діагностики СП, що демонструє чутливість на рівні 85-87%. Відповідно до класифікації хронічних мієлопроліферативних захворювань ВООЗ 2008 р. запропоновані оновлені діагностичні критерії для справжньої поліцитемії, одним з яких є наявність субпорогового рівня еритропоетину сироватки [11,13].

Нами у доступній літературі не знайдено аналізу причин виявлення нормального рівня еритропоетину при верифікованому діагнозі СП, його імовірного зв'язку з обміном заліза та рівнем феритину.

Мета роботи – визначити чутливість та специфічність визначення зниженого рівня ендogenous еритропоетину як маркеру справжньої поліцитемії, оцінити можливість використання тесту для диференційної діагностики справжньої поліцитемії та вторинних симптоматичних еритроцитозів, проаналізувати зв'язок рівня ендogenous еритропоетину та показників обміну заліза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено обстеження 88 пацієнтів зі справжньою поліцитемією – 49 чоловіків (55,7%) та 39 жінок (44,3%). Вік обстежених був від 22 до 80 років, у середньому – $56,69 \pm 1,48$ року. Всім пацієнтам зі СП діагноз було встановлено згідно з критеріями ВООЗ 2001 року. Тривалість захворювання на момент обстеження становила від 1 до 264 місяців, у середньому – $37,79 \pm 6,07$ міс. На момент проведення обстеження у 45 пацієнтів (51,1%) діагностовано I стадію захворювання. Поліцитемія справжня на стадії ІА визначена у 30 (34,1%) хворих, на стадії ІВ – у 10 (11,4%)

хворих. У 3 пацієнтів (3,4%) на момент обстеження була III стадія захворювання.

Обстежено 119 пацієнтів із симптоматичними еритроцитозами. Серед обстежених було 107 чоловіків (89,9%) та 12 жінок (10,1%). Вік обстежених коливався від 21 до 82 років, у середньому – $48,82 \pm 1,38$ року. Тривалість захворювання на момент обстеження становила від 3 до 120 місяців, у середньому – $13,57 \pm 2,08$ міс.

Контрольну групу склали 30 осіб, що були порівнюваними з пацієнтами досліджуваних груп за віком, статтю та супутньою патологією.

Дослідження периферичної крові виконували на гематологічному аналізаторі «Micros» (Франція).

Кількісну оцінку рівня еритропоетину та феритину в сироватці крові проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу на апараті «Humareader» (Human, Німеччина) з використанням тест-систем та контрольних сироваток фірми «Вектор БЕСТ» (Новосибірськ, Росія) та «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми статистичної обробки даних STATISTICA 6.0. Достовірність міжгрупових відмінностей кількісних показників визначали за допомогою критерію Стьюдента (t-тесту в двобічному варіанті). Достовірність міжгрупових відмінностей якісних показників визначали за допомогою точного критерію Фішера. Для виявлення зв'язків між окремими показниками використовували кореляційний аналіз з вираховуванням коефіцієнту кореляції Спірмена.

Згідно з сучасними вимогами доказової медицини аналіз ефективності діагностичних критеріїв повинен враховувати їх операційні характеристики – чутливість та специфічність, а також їх інтегральні критерії – прогностичну цінність позитивного (ПЦПР) та негативного результатів (НЦНР) [2,3].

Чутливість визначається як частка спостережень з наявністю досліджуваного критерію (позитивний результат тесту) у групі, для якої стверджується його характерність, а специфічність – як частка спостережень з відсутністю досліджуваного критерію (негативний результат тесту) в групі, для якої декларується його нетиповість. У разі діагностики справжньої поліцитемії позитивним результатом вважається наявність зниженого рівня еритропоетину, негативними – нормальний або підвищений рівень еритропоетину. У разі діагностики вторинного симптоматичного еритроцитозу, навпаки, позитивними результатами будуть нормальний або

підвищений рівень еритропоетину, негативним - зниження рівня еритропоетину.

При проведенні будь-якого діагностичного тесту необхідно відповісти на основне питання – чи є відповідна патологія (хвороба) у досліджуваного. У цьому нам допомагає поняття про прогностичну цінність тесту. Прогностична цінність позитивного результату – вірогідність наявності захворювання при позитивному результаті тесту. Прогностична цінність негативного результату – вірогідність відсутності захворювання при негативному результаті тесту. Прогностична цінність залежить від чутливості, специфічності тесту та розповсюдженості досліджуваного критерію в групі, що досліджується. Чим більш чутливим є тест, тим вище прогностична цінність його негативного результату, тобто вище вірогідність того, що негативний результат тесту спростовує наявність захворювання. Чим більш специфічним є тест, тим вище прогностична цінність його позитивного результату, тобто вище вірогідність того, що позитивний результат тесту підтверджує передбачуваний діагноз.

Операційні характеристики тесту визначення рівня еритропоетину сироватки для діагностики справжньої поліцитемії та симптоматичного еритроцитозу розраховували за методом латинського квадрату (чотирьохпільної таблиці) [2,3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників периферичної крові достовірної різниці між середнім числом еритроцитів та середнім рівнем гемоглобіну в обох досліджуваних групах виявлено не було. Всі вищезазначені показники статистично достовірно перевищували значення в осіб контрольної групи.

Середнє число тромбоцитів було достовірно вищим у групі хворих на СП ($522,67 \pm 27,38$) порівняно з групою пацієнтів з СЕ ($235,68 \pm 7,67$, $p < 0,01$) та контрольною групою ($217,29 \pm 7,97$, $p < 0,01$). Достовірно вищим в групі хворих на СП було також середнє число лейкоцитів ($11,74 \pm 0,55$ проти $7,48 \pm 0,22$ у групі СЕ та $6,29 \pm 0,30$ у групі контролю, $p < 0,01$).

Основні показники периферичної крові представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники периферичної крові в обстежених осіб (M±m)

Показники	СП (n=88)	СЕ (n=119)	Контроль (n=30)
Еритроцити, Т/л	$6,64 \pm 0,10^{**}$	$6,13 \pm 0,38^{**}$	$4,97 \pm 0,08$
Гемоглобін, г/л	$184,74 \pm 2,42^{**}$	$182,07 \pm 1,44^{**}$	$153,14 \pm 1,94$
Середній об'єм еритроцитів, МСV	$81,11 \pm 0,78^{***}$	$87,05 \pm 0,64^*$	$88,96 \pm 0,65$
Гематокрит, %	$57,97 \pm 0,01^{***}$	$52,89 \pm 0,01^{***}$	$44,25 \pm 0,005$
Тромбоцити, Г/л	$522,67 \pm 27,38^{***}$	$235,68 \pm 7,67^*$	$217,29 \pm 7,97$
Лейкоцити, Г/л	$11,74 \pm 0,55^{***}$	$7,48 \pm 0,22^*$	$6,29 \pm 0,30$
ШОЕ, мм/год	$1,41 \pm 0,17^{**}$	$1,84 \pm 0,08^{**}$	$7,25 \pm 0,96$

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками обох досліджуваних груп, ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи

При дослідженні рівня еритропоетину сироватки крові виявлено достовірне зниження його концентрації у групі хворих на СП: $6,38 \pm 0,84$ мМо/мл проти $17,98 \pm 2,48$ мМо/мл у пацієнтів з СЕ ($p < 0,01$) та $9,81 \pm 0,58$ в осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Підвищення рівня еритропоетину ЕРО вище норми зафіксоване у 28 (23,53%) пацієнтів з СЕ (23,53%), у групі хворих на СП та серед осіб контрольної групи - не спостерігалось у жодного. Різниця статис-

тично достовірна, $\phi^*_{емп} = 4,355$, $p < 0,01$. Зниження рівня еритропоетину ЕРО достовірно частіше спостерігалось при СП (у 84,09% хворих), ніж при СЕ (проти 11,76% при СЕ пацієнтів), ($\phi^*_{емп} = 5,218$, $p < 0,01$). У контрольній групі зниження концентрації ЕРО нижче референтних значень не спостерігалось. Нормальний рівень еритропоетину ЕРО виявлений лише у 14 (15,91%) пацієнтів зі СП (15,91%), проти у 77 (64,71%) з еритроцитозами СЕ (різниця

статистично достовірна, $\varphi^*_{емп} = 4,578$, $p < 0,01$). У всіх осіб контрольної групи рівень еритропоетину ЕРО був у нормі.

Результати дослідження рівня еритропоетину сироватки представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники рівня еритропоетину в обстежених осіб

Показники	СП (n=88)	СЕ (n=119)	Контроль (n=30)
Рівень еритропоетину сироватки, мМО/мл, (M±m)	6,38 ± 0,84***	17,98 ± 2,48*	9,81 ± 0,58
Підвищення рівня еритропоетину, n, %	–	28 (23,53%)	–
Нормальний рівень еритропоетину, n, %	14 (15,91%)***	77 (64,71%)***	30(100%)
Зниження рівня еритропоетину, n, %	74 (84,09%)*	14 (11,76%)*	–

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками обох досліджуваних груп, ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи

Дослідження рівня феритину сироватки показало, що при справжній поліцитемії, порівняно з групою осіб із СЕ, середній рівень феритину становить $57,41 \pm 9,74$ нг/мл проти $199,77 \pm 14,32$ нг/мл ($p < 0,01$). Також достовірно більшою є кількість хворих на СП зі зниженим рівнем феритину сироватки (31,81% проти

7,56%, $\varphi^*_{емп} = 4,438$, $p < 0,01$). Підвищення рівня феритину частіше спостерігалось у пацієнтів із СЕ (15,12%), ніж у хворих на СП (проти 4,54%) при СП ($\varphi^*_{емп} = 2,453$, $p < 0,01$). У контрольній групі виявлено тільки в одній особі (3,33%).

Результати дослідження рівня феритину сироватки відображені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники рівня феритину в обстежених осіб

Показники	СП (n=88)	СЕ (n=119)	Контроль (n=30)
Рівень феритину сироватки, нг/мл	57,41 ± 9,74***	199,77 ± 14,32	158,99 ± 17,25
Підвищення рівня феритину, n, %	4 (4,54%)*	18 (15,12%)	1(3,33%)
Нормальний рівень феритину, n, %	56 (63,65%)**	92(77,32%)**	29(96,67%)
Зниження рівня феритину, n, %	28 (31,81%)***	9 (7,56%)	–

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками обох досліджуваних груп, ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи

Нами проаналізована група з 14 хворих на СП, що демонструвала нормальний рівень еритропоетину сироватки. У 11 з них (78,57%) мав місце дефіцит заліза, що підтверджувалось зниженим рівнем феритину сироватки. Крім того, середній рівень гемоглобіну в цій групі був нижчим ($150,28 \pm 3,18$), ніж у групі хворих на СП в цілому ($184,74 \pm 2,42$), при цьому середнє число

еритроцитів практично не відрізнялось від середнього по групі ($6,12 \pm 0,21$ та $6,64 \pm 0,10$ відповідно).

Проведений кореляційний аналіз між концентрацією еритропоетину сироватки крові хворих на справжню поліцитемію та рівнем гемоглобіну (рис. 1), та концентрацією феритину (рис. 2).

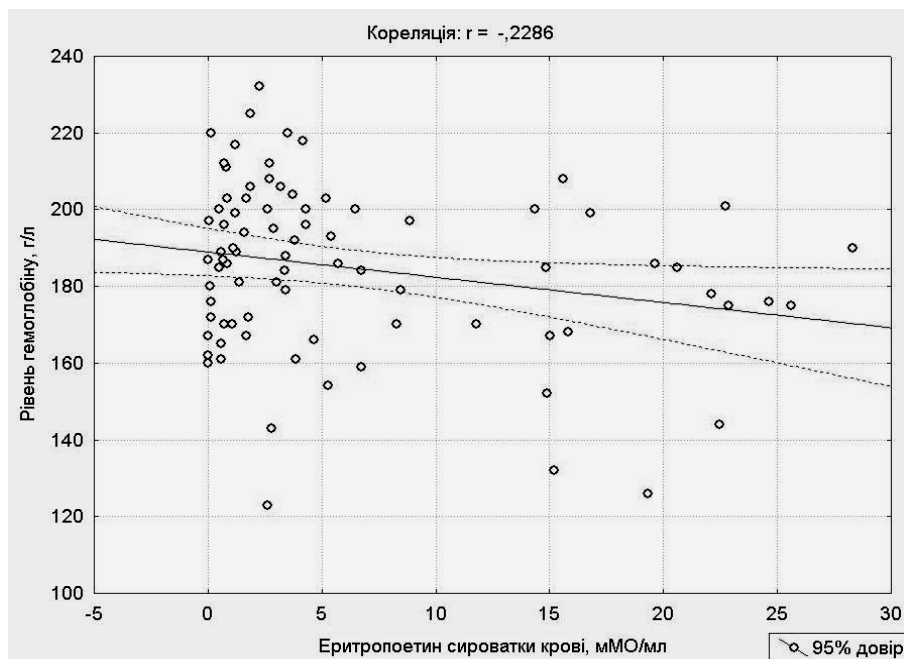


Рис.1. Залежність між рівнем гемоглобіну та концентрацією еритропоетину сироватки крові у хворих на справжню поліцитемію

Виявлено, що між рівнем гемоглобіну та концентрацією еритропоетину сироватки існує зворотна кореляційна залежність ($r_s = -0,2286$). Також зворотна кореляційна залежність визначена між концентрацією еритропоетину сироватки крові хворих на СП та концентрацією феритину ($r_s = -0,2298$).

Встановлено, що існує пряма кореляційна залежність між кількістю пацієнтів з нормальним

рівнем еритропоетину та зниженим рівнем заліза та феритину сироватки ($r_s = 0,5041$ та $0,5494$ відповідно).

Таким чином, нормальна концентрація еритропоетину найчастіше спостерігалась у випадках так званих «залізодефіцитних» СП, коли рівень гемоглобіну та феритину значно нижче, ніж при цій патології без дефіциту заліза.

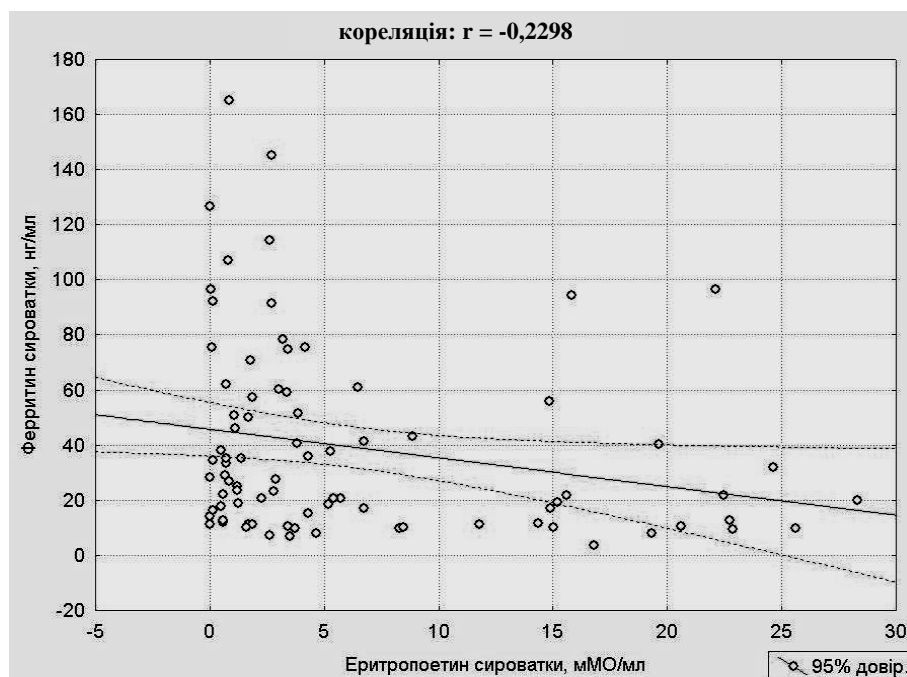


Рис. 2. Залежність між рівнем феритину сироватки крові та концентрацією еритропоетину у хворих на справжню поліцитемію

Чутливість тесту зниження рівня еритропоетину при діагностиці справжньої поліцитемії становила 84,1%, специфічність – 88,2%. Прогностична цінність позитивного результату (вірогідність наявності справжньої поліцитемії при виявленні зниженого рівня еритропоетину) становить 84,1%. Прогностична цінність негативного результату (вірогідність відсутності справжньої поліцитемії, якщо рівень еритропоетину в нормі або підвищений) – 88,2%.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на СП частіше характеризуються зниженим рівнем еритропоетину порів-

няно з пацієнтами з СЕ (84,09% проти 11,76% відповідно).

2. У хворих на СП нормальний рівень еритропоетину статистично значуще корелював зі зниженим рівнем феритину сироватки, зумовленим дефіцитом заліза у певній кількості хворих на СП.

3. Чутливість тесту з визначення зниженого рівня еритропоетину для діагностики СП становила 84,1%, специфічність – 87,4%, ПЦПР – 83,1%, ПЦНР – 88,1%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Румянцев А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов. - М.: Гэотар -мед, 2002. – 399 с.

2. Танасійчук І.С. Алгоритм оцінки ефективності діагностических критерієв / І.С. Танасійчук // Укр. журнал гематології та трансфузіології . – 2010. - № 4. – С. 35-39.

3. Alman, D.G. Diagnostic test.1: sensitivity and specificity / D.G. Alman, J.M. Bland // BMJ. – 1994. – Vol.308. – P. 1552.

4. Diagnostic value of serum erythropoetin level in patient with absolute erythrocytosis / P. Mossuz, F. Girodon, M. Donnard [et al.] // Haematologica. – 2004. - Vol. 89, N 10. – P. 1194-1198.

5. McMullin M.F. The classification and diagnosis of erythrocytosis / M.F.McMullin // Int. Jnl. Lab. Hem. – 2008. – Vol. 30, N 6. – P. 447-459.

6. Mesa R. A. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders / R. A. Mesa // Hematol. – 2007. – Vol. 93. – P. 355–362.

7. Patnaik M.M. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired / M.M. Patnaik, A. Teffery // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 834-844.

8. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net / T. Barbui, G. Barosi, G. Birgegard [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. 761 - 770.

9. Serum erythropoetin values in erythrocytosis and primary thrombocytaemia / M. Messinezy [et al.] // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol. 117, N 1. – P. 47-53.

10. Spivak J.L. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management / J.L. Spivak // Blood. – 2002. – Vol. 100, N 13. – P. 4272-4290.

11. Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms / A. Tefferi, J. W. Vardiman // Leukemia. – 2008. – Vol. 22. – P. 14–22.

12. Tefferi A. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies / A.Teffery, W.Vainchenker // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 2. – P. 573-582.

13. Thiele J. The 2008 WHO Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis / J.Thiele, H.M. Kvasnicka // Current Hematologic Malignancy Reports. – 2009. – Vol. 4. – P. 33-40.

REFERENCES

1. Rumjancev AG, Morshhakova EF, Pavlov AD. Jeritropojetin. Biologicheskie svojstva. Vozrastnaja reguljacija jeritropojeza. Klinicheskoe primenenie. M: Gjeotar –med. 2002;399.

2. Tanasijchuk IS. Algoritm ocenki jeffektivnosti diagnosticheskikh kriteriev. Ukr zhurnal gematologii ta transfuziologii.2010;4:35-39.

3. Alman DG, Bland JM. Diagnostic test.1: sensitivity and specificity. BMJ. 1994;308;1552.

4. Mossuz P, Girodon F, Donnard M. Diagnostic value of serum erythropoetin level in patient with absolute erythrocytosis. Haematologica.2004;89(10):1194-8.

5. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. Int Jnl Lab Hem. 2008;30(6):447-59.

6. Mesa RA. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. Hematol. 2007;93:355–62.

7. Patnaik MM, Teffery A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. Leukemia. 2009;23(5):834-44.

8. Barbui T, Barosi G, Birgegard G. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-70.

9. Messinezy M. Serum erythropoetin values in erythrocytosis and primary thrombocytaemia. Br J Haematol. 2002;117(1):47-53.

10. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management. *Blood*. 2002;100(13):4272-90.

11. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:14-22.

12. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical

Understanding, and Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):573-82.

13. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2009;4:33-40.



УДК 575.224: 612.398.192:616.71-001.59

Ю.О. Безмертний

МУТАЦІЯ ПРОМОТОРА ГЕНА СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ eNOS T786C У ХВОРИХ З ХИБНИМИ СУГЛОБАМИ ДОВГИХ КІСТОК: ЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ ЛІПІДІВ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ СУДИН

*НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова*

(директор – д. мед. н., проф. В.І. Шевчук)

Вінниця, 21029, Україна

Institute of Rehabilitation, Vinnitsa national medical university M.I. Pirogov

Vinnitsa, 21029, Ukraine

e-mail: bess_mert_niy@mail.ru

Ключові слова: мутація eNOS T786C, хибний суглоб, ліпіди, ендотеліальна функція

Key words: mutation eNOS T786C, pseudoarthrosis, lipids, endothelial function

Реферат. Мутація промотора гена синтази оксида азота eNOS T786C у больных с ложными суставами длинных костей: взаимосвязь с уровнем липидов и эндотелиальной функцией сосудов. **Бессмертный Ю.А.** Цель работы: изучить распространенность полиморфизма промотора гена eNOS T786C у лиц с ложными суставами длинных костей и оценить его связь с уровнем липидов и эндотелиальной функцией сосудов. **Материалы и методы исследования.** У 118 больных с ложными суставами длинных костей изучена частота мутации промотора гена eNOS T786C и определена ее взаимосвязь с уровнем липидов и эндотелиальной функцией сосудов. Группу контроля составили 48 больных с консолидированными диафизарными переломами, репрезентативные по возрасту, полу и локализации повреждения. **Результаты и их обсуждение.** Патологические гомозиготы eNOS 786-CC накапливаются преимущественно в группах больных с гипопластическим и атрофическим типом ложных суставов, в то время как частота распределения генотипов среди больных с нормопластичным типом соответствует такому у лиц с консолидированными переломами. Среди больных с генотипом eNOS 786-CC чаще выявляются лица с aberrантными уровнями липидов и структурно-функциональными изменениями общей сонной, плечевой и бедренной артерий. **Выводы.** У больных с ложными суставами длинных костей отмечается тенденция к уменьшению доли нормальных гомозигот (786-ТТ), увеличению гетерозигот (786-СТ) и доли лиц с патологическим генотипом 786-СС. Мутація гена eNOS T786C асоціювалась з розвитком гипопластических и апластических типів ложных суставов, увеличением доли лиц с aberrантными уровнями липидов, ендотеліальною дисфункцією центральних и периферических сосудов.

Abstract. Mutation of the gene promoter synthase nitric oxide eNOS T786C in patients with pseudoarthrosis of long bones: relationship with lipid levels and endothelial function. **Bezsmertnyi Yu.O.** Objective: The prevalence of gene promoter polymorphism eNOS T786C and its relationship with the level of lipids and vascular endothelial function in patients with pseudoarthrosis of long bones was investigated. **Materials and methods.** In 118 patients with pseudoarthrosis of long bones frequency of mutation of gene promoter eNOS T786C was studied and its relationship to lipid levels and vascular endothelial function was determined. The control group consisted of 48 patients with

consolidated diaphyseal fractures, representative by age, gender and location of the damage. Results and discussion. Pathological homozygotes eNOS 786-CC accumulate predominantly in patients with hypoplastic and atrophic type of pseudoarthrosis. The frequency of genotypes distribution in patients with normoplastic type of pseudoarthrosis corresponded to the same in people with consolidated fractures. In patients with genotype eNOS 786-CC more often individuals with aberrant lipid levels and structural and functional changes in the common carotid, brachial and femoral arteries are identified. Conclusions. In patients with pseudarthrosis of long bones tendency to decrease in the proportion of normal homozygotes (786-CT), increase in heterozygotes (786-CT) and the proportion of individuals with abnormal genotype 786-CC is observed. The mutation in gene T786C eNOS was associated with the development of hypoplastic and aplastic types of pseudarthrosis, increasing the proportion of persons with aberrant lipid levels, endothelial dysfunction of the central and peripheral vessels.

Перебіг репаративної регенерації кісткової тканини характеризується певною стадійністю. Послідовність стадій та їх часові характеристики залежать від багатьох факторів: обсягу та кінетики травми, функціональних порушень окремих регуляторних систем, остеоіндуктивного потенціалу організму, імунологічного статусу, метаболічних розладів, ендокринних порушень, облітеруючих захворювань судин та ін [3].

Одним з провідних чинників, що впливає на репаративний остеогенез, є стан кровообігу в зоні ушкодження [1, 3], який певною мірою детермінується станом периферійних судин до моменту травми. В останні роки опубліковані дані [5, 8], які свідчать, що порушення судинної продукції оксиду азоту асоціюються з структурно-функціональними змінами кісткової тканини і залучені в патогенетичні механізми розвитку остеопору та остеопоротичних переломів. За умов дефіциту синтезу оксиду азоту підвищувалась експресія факторів росту біологічно активних речовин, матриксних протеїназ, змінювався базальний тонус судин, порушувалась ендотеліальна функція, пригнічувалась диференціація кісткоутворюючих клітин [8, 10]. Відомо, що одним з генетичних чинників, що порушує ендотеліальний синтез NO, є поліморфізм промотора гена синтази оксиду азоту eNOS T786C [6, 9]. Разом з тим, роль поліморфізму гена eNOS T786C у процесах репаративного остеогенезу та формуванні хибних суглобів довгих кісток залишається не вивченою.

Мета роботи: дослідити поширеність поліморфізму промотору гена eNOS T786C у осіб з хибними суглобами довгих кісток та оцінити його зв'язок з рівнем ліпідів та ендотеліальною функцією судин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До групи спостереження увійшло 118 (20,13%) з 586 обстежених хворих з хибними суглобами довгих кісток на рівні діафізу, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік становив $39,34 \pm 11,01$ року. Осіб чоловічої статі було – 91 (77,12%), жіночої – 27

(22,88%). Тривалість захворювання від 11 до 126 міс. За клініко-рентгенологічною характеристикою хибного суглобу нормопластичний тип діагностовано у 24 (20,34%), гіперпластичний – у 21 (17,8%), гіпопластичний – у 36 (30,5%), атрофічний – у 37 (31,36%) хворих. До групи контролю увійшли 48 хворих з консолідованими діафізарними переломами, репрезентативні групі хворих з хибними суглобами за віком, статтю, локалізацією ушкодження, частотою супутньої патології.

Забір крові для молекулярно-генетичних досліджень здійснювали в стандартних умовах – з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з 3,8% розчином цитрату натрію (у співвідношенні 9:1) та без антикоагулянтів. Вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та тригліцеридів у сироватці крові визначали уніфікованими методами з використанням вітчизняних стандартних наборів «Холестерин-Ф», «Тригліцериди» (Філісіт-Діагностика, Україна), «Альфа-холестерин» (Реагент, Україна). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) розраховувався за формулою W. Friedwald: Холестерин ЛПНГ = Загальний холестерин – холестерин ЛПВГ – (0,45 x Тригліцериди) [4]. При ранжируванні рівнів ліпідів у сироватці крові користувались критеріями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2007), рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2011). Критеріями дисліпідемії вважали рівень загального холестерину $>5,0$ ммоль/л, холестерину ЛПНГ $>3,0$ ммоль/л, холестерину ЛПВГ $<1,0$ та $1,2$ ммоль/л (для чоловіків та жінок, відповідно), тригліцеридів $>1,7$ ммоль/л.

Товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) плечових, стегнових та загальних сонних артерій оцінювали в мм методом дуплексного ультразвукового сканування з лінійним датчиком 7 МГц на апараті "Sonoline 6000 C" (Medisson, Південна Корея). Ендотелій-залежну вазодилатацію правої плечової артерії визначали (ЕЗВД

ПА) за стандартною методикою. Нормальними показниками вважали приріст діаметра досліджуваної артерії після реакції гіперемії через 30 та 90 с. більше ніж 10%.

Для генетичних досліджень відбирали проби цільної крові, стабілізованої цитратом натрію, які до тестування зберігали при -20°C. Генотипування проводилось методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним аналізом продуктів ПЛР. Вивчалась мутація гену ендотеліальної синтази нітроген монооксиду (NOS 3 T786C).

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні поліморфізму промотора гену eNOS T786C було встановлено, що серед осіб з консолюдованими переломами співвідно-

шення нормальних гомозигот (786-ТТ), гетерозигот (786-ТС) та гомозигот з патологічним генотипом 786-СС становило 50,0, 43,8 та 6,2% відповідно (табл. 1). Розподіл частот генотипів ТТ/ТС/СС у групі осіб з консолюдованими переломами відповідав рівновазі Харді-Вайнберга й узгоджувався з даними щодо поширеності поліморфізму гену eNOS T786C серед практично здорових осіб в українській популяції [6, 7]. Розподіл частот вказаних генотипів, що зустрічалися у групі хворих з хибними суглобами, також підпорядковувся закону Харді-Вайнберга, однак відрізнявся від такого в групі порівняння. Серед хворих з хибними суглобами спостерігалась тенденція до зменшення частки нормальних гомозигот 786-ТТ і достовірно в 2,6 разу збільшувалась частка гомозигот 786-СС. Відповідно частота С-алелю, що зустрічався серед хворих з хибними суглобами, була вищою, ніж серед осіб з консолюдованими переломами, і становила 37,7% проти 28,1%.

Таблиця 1

Частота генотипів eNOS T786C у осіб з консолюдованими переломами та хибними суглобами довгих кісток

Характеристика групи	Частота генотипів eNOS T786C, n (%)			Частота С-алелю, %
	786-ТТ	786-ТС	786-СС	
1 Хворі з консолюдованими переломами, n=48	24 50,0%	21 43,8%	3 6,2%	28,1
2 Хворі з хибними суглобами, n=118	48 40,7%	51 43,2%	19 16,1%	37,7
p1,2	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
У тому числі залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглобу				
3 Нормопластичний тип, n=24	12 50,0%	10 41,7%	2 8,3%	29,2
4 Гіперпластичний тип, n=21	10 47,6%	9 42,9%	2 9,5%	31,0
p3,4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5 Гіпопластичний тип, n=36	13 36,1%	16 44,4%	7 19,4%	41,7
p3,5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6 Атрофічний тип, n=37	13 35,1%	16 43,2%	8 21,6%	43,2
p3,6	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Типологічний аналіз показав, що серед хворих з нормопластичним типом поширеність С-алелю промотора eNOS та співвідношення генотипів ТТ/ТС/СС узгоджувалась з такою в групі хворих з консолідованими переломами (50,0, 41,7 та 8,3%). У групі хворих з гіперпластичним типом спостерігалось незначне зменшення частоти генотипу 786-ТТ та збільшення частоти генотипу 786-СС. У той же час серед хворих з гіпопластичним та атрофічним типом частка нормальних гомозигот 786-ТТ була меншою (в 1,4 разу), ніж серед хворих з нормопластичним типом, натомість частіше виявлялись гетерозиготи 786-ТС, а частка патологічних гомозигот 786-СС зростала в 2,3 та 2,6 разу відповідно. Частота С-алелю при авітальних типах хибних суглобів сягала 41,7 та 43,2% порівняно з 29-31% при вітальних типах.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих з хибними суглобами залежно від поліморфізму промотору гена eNOS T786C показав, що у гомозиготних носіїв С-алелю виявлялись більш

виразні ознаки атерогенних дисліпідемій (табл. 2). Так, у гомозигот СС рівні загального холестерину та холестерину ЛПНГ були достовірно вищими на 10,0 та 14,8%, а рівень холестерину ЛПВГ, навпаки, меншим на 16,1%, ніж у нормальних гомозигот ТТ. У той же час, суттєвих відмінностей за вмістом ліпідів у сироватці крові між гомозиготами ТТ та гетерозиготами ТС не спостерігалось.

Результати ранжирування рівнів ліпідів у сироватці крові хворих з хибними суглобами підтвердили, що серед гомозиготних носіїв С-алелю реєструється достовірне зростання частки осіб з аберантними рівнями загального холестерину та холестерину ЛПВГ і на рівні стійкої тенденції збільшувалась частка осіб з високими рівнями ЛПНГ та тригліцеридів (табл. 3). Зокрема, частота виявлення рівнів загального холестерину >5,0 ммоль/л у групі хворих з хибними суглобами – патологічних гомозигот СС перевищувала таку в 1,5 разу в групі нормальних гомозигот ТТ.

Таблиця 2

Вміст ліпідів у сироватці крові у хворих з хибними суглобами довгих кісток залежно від генотипу eNOS T786C (M ± m)

Генотип eNOS T786C	Вміст ліпідів у сироватці крові, ммоль/л			
	загальний холестерин	холестерин ЛПНГ	холестерин ЛПВГ	тригліцериди
1 Гомозиготи 786-ТТ, n=48	5,38±0,13	3,57±0,14	1,08±0,03	1,63±0,09
2 Гетерозиготи 786-ТС, n=51	5,49±0,13	3,72±0,13	1,05±0,03	1,59±0,07
p _{1,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3 Гомозиготи 786-СС, n=19	5,92±0,16	4,10±0,18	0,93±0,05	1,95±0,16
p _{3,1}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p _{3,2}	0,1	>0,05	<0,05	<0,05

Аналіз стану ендотеліальної функції у хворих з хибними суглобами залежно від поліморфізму промотору гена eNOS T786C виявив наявність тісної асоціації між генотипом та показниками структурно-функціонального стану центральних та периферичних судин (табл. 4). Так, навіть вже у гетерозигот ТС реєструвались достовірно більш високі показники ТІМ загальної сонної, плечової та стегнової артерії та нижча здатність плечової артерії до ендотелій-залежної вазоди-

лятації, ніж у нормальних гомозигот. У патологічних гомозигот СС показники ТІМ загальної сонної, плечової та стегнової артерії були достовірно вищими на 17,0, 21,2 та 16,0%, ніж у нормальних гомозигот ТТ, та на 8,53, 13,1 та 7,25%, ніж у гетерозигот ТС. Відповідно показник ЕЗВД ПА на 90 сек. після гіперемії у гомозигот СС виявився достовірно нижчим (на 38,3%), ніж у носіїв генотипу ТТ.

Частота виявлення аберантних рівнів ліпідів у сироватці крові у хворих з хибними суглобами залежно від генотипу eNOS T786C, n (%)

Генотип eNOS T786C	Частота виявлення аберантних рівнів ліпідів, n (%)			
	загальний холестерин	холестерин ЛПНГ	холестерин ЛПВГ	тригліцериди
	>5,0 ммоль/л	>3,0 ммоль/л	<1,0 ммоль/л	>1,7 ммоль/л
1 Гомозиготи 786-ТТ, n=48	27 56,2%	30 62,5%	20 41,7%	19 39,6%
2 Гетерозиготи 786-ТС, n=51	33 64,7%	36 70,6%	23 45,0%	15 29,4%
p _{1,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3 Гомозиготи 786-СС, n=19	16 84,2%	16 84,2%	13 68,4%	12 63,1%
p _{3,1}	<0,05	0,1	<0,05	0,1
p _{3,2}	0,1	>0,05	0,1	<0,05

За поширеністю поліморфізму промотору гена eNOS T786C хворі з хибними суглобами відрізняються від осіб з консолюдованими переломами: спостерігається зростання частоти зустрічності патологічного С-алелю, достовірно зростає частота генотипу СС і знижується частота нормального генотипу ТТ. Гомозиготи СС накопичуються переважно у групах хворих з гіпопластичним та атрофічним типом хибних суглобів, у той час як частотний розподіл генотипів серед хворих з нормопластичним типом

наближається до такого у осіб з консолюдованими переломами. Серед хворих з генотипом СС частіше виявляються особи з аберантними рівнями ліпідів. Негативний вплив мутації промотору гена eNOS T786C на структурно-функціональний стан судин хворих з хибними суглобами достовірно ілюструють зростання ТІМ загальної сонної, плечової та стегнової артерій та зниження ендотелій-залежної вазодилатації не лише у патологічних гомозигот СС, а й у гетерозигот ТС.

Стан ендотеліальної функції у хворих з хибними суглобами довгих кісток залежно від генотипу eNOS T786C (M ± m)

Генотип eNOS T786C	ТІМ судин, мм			ЕЗВД ПА на 90 с.
	ЗСА	плечова	стегнова	
1 Гомозиготи 786-ТТ, n=48	0,885±0,018	0,391±0,009	0,905±0,018	8,55±0,40
2 Гетерозиготи 786-ТС, n=51	0,949±0,024	0,419±0,010	0,979±0,024	7,24±0,038
p _{1,2}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
3 Гомозиготи 786-СС, n=19	1,03±0,031	0,474±0,013	1,05±0,033	6,18±0,043
p _{3,1}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p _{3,2}	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05

ВИСНОВКИ

1. Порушення репаративної регенерації довгих кісток асоціюється з поліморфізмом гена синтази оксиду азоту eNOS T786C та збільшенням частки осіб з патологічним генотипом CC. Гомозиготи CC накопичуються переважно у групах хворих з гіпопластичним та атрофічним типом хибних суглобів, у той час як частотний розподіл генотипів серед хворих з нормопластичним типом наближається до такого в осіб з консолидованими переломами.

2. Серед хворих з гомозиготним носійством C-алелю частіше виявляли особи з аберантними рівнями ліпідів та ендотеліальною дисфункцією центральних та периферичних судин.

3. Перспективи подальших розвідок направлені на розробку та впровадження патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування розладів репаративної регенерації довгих кісток при метаболічних та молекулярно-генетичних порушеннях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепаляции / В.Г. Климовицкий, В.М. Оксимец, В.Ю. Черныш, А.Г. Попандупуло // Травма. – 2008. – Т.9, №4. – С. 390-395
2. Коваленко В.М. Серцево–судинні захворювання: Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Асоціація кардіологів України / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. – К., 2011. – 96 с.
3. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости. Сообщение 2 / Н.А. Корж, К.К. Романенко, Л.Д. Горидова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 84-90.
4. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: метод. рекомендації Асоціації кардіологів України / О.І. Мітченко, М.І. Лутай – К., 2011. – 48 с.
5. Поворознюк В.В. Вплив дисліпідемій на стан мінеральної щільності кісткової тканини / В.В. Поворознюк, О.І. Нішкунмай // Укр. мед. альманах. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 107-110.
6. Поліморфізм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язь з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым ин-

фарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – №4 (66), VII-VIII. – С. 20-23.

7. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, В.Е. Досенко [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 20-27.

8. Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H(2)O(2)-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis / Z.S. Xu, X.Y. Wang, D.M. Xiao [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2011. – Vol. 50, N 10. – P. 1314-1323.

9. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from osteopenic rats subjected to physical activity with and without nitric oxide synthase inhibition / N.M. Ocarino, J.N. Boeloni, A.M. Goes [et al.] // Nitric Oxide. – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 320-325.

10. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions / C. J. Wang, K. D. Yang, J. Y. Ko [et al.] // Nitric Oxide. – 2009. – Vol. 20, N 4. – P.298–303.

REFERENCES

1. Klimovitskiy VG, Oksimets VM, Chernysh VYu, Popandopulo AG. Vliyanie mehanizma travmyi na sostoyanie periostalnyih istochnikov osteoreparatsii. Travma. 2008;9(4):390-5
2. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YuM. Sersevo–sudinnI zahvoryuvannya: Klasifikatsiya, standarti diagnostiki ta likuvannya. Asotsiatsiya kardiologiv Ukrayini. K. 2011;96.
3. Korzh NA, Romanenko KK, Goridova LD. Reparativnaya regeneratsiya kosti: sovremennyiy vzglyad na problemu. Narushenie regeneratsii kosti. Soobschenie 2. Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 2006;1:84-90.
4. Mitchenko OI, Lutay MI. Dislipidemiya: diagnostika, profilaktika ta likuvannya. Metodichni rekomendatsiyi asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayini. K. 2011;48.
5. Povoroznyuk VV, Nishkumay OI. Vpliv dislipidemiya na stan mineralnoyi schilnosti kistkovoyi tkanini. Ukr med almanah. 2010;13(1):107-10.
6. Parhomenko AN, Kozhuhov SN, Lutay YaM. Polimorfizm T-786C promotora gena endotelialnoy NO-

sintazyi: svyaz s effektivnostyu tromboliticheskoy terapii u patsientov s ostrym infarktomyokarda. Ukr med chasopis. 2008;4(66):20-23.

7. Parhomenko AN, Lutay YaM, Dosenko VE. Rasprostranennost, patogeneticheskoe i prognosticheskoe znachenie polimorfizma promotora gena endotelialnoy NO-sintetazyi u bolnyih s ostrym koronarnym sindromom. Ukr kardiolog zhurnal. 2005;4:20-27.

8. Xu ZS, Wang XY, Xiao DM. Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H(2)O(2)-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis. Free Radic Biol Med. 2011;50(10):1314-23.

9. Ocarino NM, Boeloni JN, Goes AM. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from osteopenic rats subjected to physical activity with and without nitric oxide synthase inhibition. Nitric Oxide.2008;19(4):320-5.

10. Wang CJ, Yang KD, Ko JY. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions. Nitric Oxide. 2009;20(4)298–303.

С.І. Вишніченко

ПОКАЗНИКИ НЕВРОТИЗАЦІЇ ТА СТАН ПСИХІЧНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ПРАЦІВНИКІВ ОРГАНІВ ВНУТРІШНІХ СПРАВ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра психіатрії ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. Л.М. Юр'єва)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
department of psychiatry of FU
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: siev@mail.ru*

Ключові слова: *рівень невротизації, синдром вигорання, психічна дезадаптація, працівники органів внутрішніх справ, скринінг-діагностика*

Key words: *level of neuroticism, burnout syndrome, psychological maladjustment, personnel of internal affairs organs, screening-diagnostics*

Реферат. Показатели невротизации и состояние психической дезадаптации у сотрудников органов внутренних дел. Вишниченко С.И. В статье описаны данные психологического тестирования сотрудников органов внутренних дел с использованием теста УНП: уровня невротизации и психопатизации, распространенность уровня невротизации среди сотрудников органов внутренних дел, взаимосвязь уровня невротизации и клинических групп (психически здоровые, с синдромом выгорания и непсихотическими психическими расстройствами). Уровень невротизации отражает как динамические, так и статические (состояния и свойства) особенности личности, т.е. невротизация является вариативной личностной переменной. В клинической картине психической дезадаптации доминируют проявления астеноневротических и психовегетативного синдромов. Чаще среди лиц с непсихотическими психическими расстройствами встречается высокий (100%) уровень невротизации, повышенный (87,5%) и в зоне неопределенного диагноза (50%), чем среди лиц с синдромом выгорания, а ниже нормы (36,36%) и низкий (19,08%) уровень невротизации – чаще среди лиц с синдромом выгорания, чем среди лиц с непсихотическими психическими расстройствами. Уровень невротизации на грани нормы и патологии встречается в основном среди лиц с синдромом выгорания (50%) и непсихотическими психическими расстройствами (50%).

Abstract. Neurotization indicators and state of mental desadaptation in personnel of internal affairs organs. Vyshnichenko S.I. The article describes the data of psychological testing of personnel of internal affairs organs, using LNP test: levels of neuroticism and psychopathisation, prevalence of levels of neuroticism among the personnel, the relationship between neuroticism level and clinical groups (mentally healthy, with burnout syndrome and with non-psychotic mental disorders). Level of neuroticism reflects both dynamic and static (states and properties) personality characteristics, i.e. neuroticism is elective personality variable. The clinical picture is characterized by manifestations of asthenoneurotic and psycho-vegetative syndromes. More often among those with non-psychotic mental disorders a high (100%) level of neuroticism, increased (87.5%) and in the zone of uncertain diagnosis (50%) occur, than among those with burnout syndrome, and lower than normal (36.36%) and low (19.08%) neuroticism level – more often among with burnout syndrome, than in those with non-psychotic mental disorders. Level of neuroticism on the verge of normal and pathological conditions occurs mostly in people with burnout syndrome (50%) and non-psychotic mental disorders (50%).

Головним завданням відомчої системи охорони психічного здоров'я є забезпечення психо-профілактичної роботи серед особового складу органів та підрозділів внутрішніх справ [7]. Ускладнює виконання цього завдання недостатня розробленість критеріїв, які розмежовують психічну норму й патологію, їх певна суб'єктивність, нездатність охопити різноманіття та динамізм проявів психічної діяльності, а це, в свою чергу, утруднює діагностику й відповідно

лікування, профілактику, корекцію психічної дезадаптації. І залишає без достатньої уваги лікарів – психіатрів так звані передхворобливі психічні розлади (такі поняття як «передхвороба», «психічна дезадаптація», «стрес» мають семантичну близькість), які знаходяться в перехідній зоні між психічною нормою і психічною патологією, та становлять основну частку психічних розладів у працівників органів

внутрішніх справ [1, 12, 14]. Все це обумовлює актуальність дослідження.

Середній показник захворюваності на розлади психіки та поведінки серед осіб рядового та начальницького складу органів та підрозділів внутрішніх справ у 2012 році по Україні становив 2,7 на 1000 (2011 рік – 3,4 на 1000) [7], що значно вище, ніж серед населення України.

Загальна захворюваність за даними МОЗ України на 2011 р. становить 232 на 100 тис. населення. На 1-му місці — граничні, непсихотичні розлади — приблизно 70%, на 2-му — органічні розлади (шизофренія, тяжкі депресії) — 17–18% [10]. Серед осіб рядового та начальницького складу органів та підрозділів внутрішніх справ на 1-му місці – невротичні, пов'язані зі стресом, та соматоформні розлади (F.40-F.48) – приблизно 55%, на 2-му місці – органічні, включаючи симптоматичні, психічні розлади (F.00-F.09) – приблизно 40% [6].

У клінічній картині психічної дезадаптації домінують прояви астеноневротичного й психовегетативного синдромів [5]. Астеноневротичний синдром об'єднує групу станів: неврастенію, хронічну втому, синдром емоційного вигорання і депресивний розлад [11]. Вираженість проявів психічної дезадаптації залежить від «динаміки особистісної структури в конституціонально-континуальному просторі особистості» [3]: норма (акцентуація) – погранична аномальна особистість (ПАО) – патологічна психічна конституція (ППК – Психопатія).

Профілактика надзвичайних подій, психічних розладів у працівників органів внутрішніх справ починається з проведення якісного відбору й продовжується під час періодичного психіатричного, наркологічного огляду. Під час проходження профогляду проводиться скринінгова діагностика невротичної і психопатичної симптоматики за допомогою методики РНП (Ласко І.Б., Тонконогий Б.І., 1974) або опитувальника PEN (Ганс і Сіблла Айзенк, 1968) [2, 4, 6, 8].

Мета дослідження: визначити, які показники невротизації вказують на наявність доклінічного або клінічного рівня психічної дезадаптації у працівників органів внутрішніх справ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні взяли участь 238 працівників органів внутрішніх справ Дніпропетровської області: 211 (88,66%) осіб чоловічої статі, 27 (11,35%) осіб жіночої статі у віці від 19 до 51 року. Середній вік обстежуваних становив 28 років, середній стаж служби становив 6 років.

Разом з анкетуванням працівники органів внутрішніх справ були обстежені за допомогою

тесту РНП: опитувальника, який призначений для визначення рівня невротизації і психопатизації (Ласко І.Б., Тонконогий Б.І., 1974) [6, 8], «Методики діагностики рівня емоційного вигорання» Бойка В.В. [8].

Тест РНП (Ласко І.Б., Тонконогий Б.І., 1974) використовується під час проходження профогляду працівниками органів внутрішніх справ з метою виявлення осіб, які потребують поглибленого психіатричного огляду, визначення, до якої клінічної групи слід зарахувати обстежуваного і які необхідно провести корекційні, лікувальні, профілактичні заходи.

Рівень невротизації відображає як динамічні, так і статичні (стани й властивості) особливості особистості, тобто невротизація є варіативною особистісною змінною. Рівень психопатизації – відносно стійка особистісна особливість, яка впливає на стиль міжособистісних взаємин і не корелює з даними оцінки стану людини [2, 7, 8].

Тест «Методика діагностики рівня емоційного вигорання» за Бойко В.В. було обрано тому, що він дозволяє оперувати «смысловим змістом і кількісними показниками, підрахованими для різних фаз формування синдрому «вигорання», можна не тільки достатньо об'ємно охарактеризувати особистість респондента, а й накреслити для нього індивідуальні заходи профілактики та психокорекції (Юрьєва Л.Н., 2004)» [14].

Досліджені особи (табл. 1) були розподілені на три клінічні групи: група психічно здорових осіб; з синдромом вигорання; з непсихотичними психічними розладами і три клінічні рівні: рівень практично здорових; доклінічний рівень (група підвищеного ризику, з донозологічними проявами); клінічний рівень (хворі на неврози й особи з неврозоподібними станами, які зумовлені хронічними захворюваннями; Розлади адаптації (F43.2); Соматоформна вегетативна дисфункція (F45.3); Неврастенія (F48.0); Емоційні лабільні (астенічні) розлади органічного генезу (F06.6)).

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою ліцензійного пакету Statistica v6.1® [9]. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Критичний рівень статистичної значущості приймався $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході проведеного дослідження з 238 працівників органів внутрішніх справ визнано психічно здоровими 109 (45,80%) осіб (1 група), виявлено синдром вигорання у 41 (17,23%) особи (2 група) і непсихотичні психічні розлади у 88 (36,98%) осіб (3 група). За ознакою статі статистично значущої різниці ($p > 0,1$) між клінічними групами не виявлено (табл. 2).

Розподіл досліджуваних на клінічні рівні і групи

Рівень	Клінічні групи						Всі (n=238)	
	1 група - психічно здорові (n=109)		2 група - синдром вигорання (n=41)		3 група – неспихотичні психічні розлади (n=88)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Практично здорові	104	95,41*	0	0	0	0	104	43,7
Доклінічний	5	4,59*	41	100*	31	35,23*	77	32,35
Клінічний	0	0	0	0	57	64,77*	57	23,95

Примітка: *- p<0,001 порівняно з іншими клінічними групами.

Між клінічними групами (3 групою – особи з неспихотичними психічними розладами і 1 групою – психічно здорові) виявлені достовірні відмінності серед таких показників невротизації:

рівень невротизації низький (*- p<0,001), підвищений (**- p<0,05), високий (*- p<0,001), на межі норми й патології (**- p<0,05).

Взаємозв'язок статі і клінічних груп

Стать	Клінічні групи						Всі (n=238)	
	1 група - психічно здорові (n=109)		2 група - синдром вигорання (n=41)		3 група – неспихотичні психічні розлади (n=88)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жіноча	11	10,09*	6	14,63*	10	11,36*	27	11,35
Чоловіча	98	89,91*	35	85,37*	78	88,64*	211	88,66

Примітка: *- p>0,1 порівняно з іншими клінічними групами.

Рівень невротизації (табл. 3) низький виявлено у 152 (63,87%) обстежених осіб, підвищений – у 8 (3,36%) осіб, високий – у 10 (4,2%) осіб, на межі норми й патології – у 8 (3,36%) осіб. Серед них у 3 групі (особи з неспихотичними психічними розладами) рівень невротизації низький виявлено у 44 (28,95%) обстежених осіб, підвищений – у 7 (87,5%) осіб, високий – у 10 (100%) осіб, на межі норми й патології – у 4 (50%) осіб; в 1 групі (психічно здорові

особи) рівень невротизації низький виявлено у 79 (51,97%) обстежених осіб, підвищений – у 1 (12,5%) особи, високий і на межі норми й патології – не виявлено. Тобто, найчастіше серед осіб з неспихотичними психічними розладами зустрічається високий (100%) рівень невротизації, підвищений (87,5%) та рівень на межі норми й патології (50%), а низький рівень невротизації (51,97%) найчастіше зустрічається серед психічно здорових осіб.

Взаємозв'язок рівня невротизації і клінічних груп

Клінічні групи		Рівень невротизації									
		нижче/ норми	стабі- льна норма	низький	під- вище- ний	висо- кий	висо- кий (мож- ливо невроз)	на межі норми й пато- логії	в зоні невиз- начено- го діагно- зу	досто- вір- ність сум- нівна	недо- стовір- ний
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 група - психічно здорові (n=109)	Абс.	6	3	79*	1**	0*	1	0*	3	8	8
	%	54,55	42,86	51,97	12,5	0	25	0	33,33	50	61,54
2 група – синдром вигорання (n=41)	Абс.	4**	1	29**	0***	0**	0	4*	0	2	1
	%	36,36	14,29	19,08	0	0	0	50	0	12,5	7,69
3 група – непсихотичні психічні розлади (n=88)	Абс.	1**	3	44*	7**	10*	3	4**	6***	6	4
	%	9,09	42,86	28,95	87,5	100	75	50	66,67	37,5	30,77
Всі (n=238)	Абс.	11	7	152	8	10	4	8	9	16	13
	%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Примітки: *- p<0,001 порівняно з іншими клінічними групами; ** - p<0,05 порівняно з іншими клінічними групами; *** - p<0,1 порівняно з іншими клінічними групами.

Достовірні відмінності між клінічними групами (3 групою – особи з непсихотичними психічними розладами і 2 групою – особи з синдромом вигорання) виявлені серед таких показників невротизації: рівень невротизації нижче норми (**- p<0,05), низький (**- p<0,05), високий (**- p<0,05), підвищений (***- p<0,1), у зоні невизначеного діагнозу (***- p<0,1).

Рівень невротизації нижче норми виявлено у 11 (4,6%) обстежених осіб, низький – у 152 (63,87%) осіб, високий – у 10 (4,2%) осіб, підвищений – у 8 (3,36%), в зоні невизначеного діагнозу – у 9 (3,78%). Серед них у 3 групі (особи з непсихотичними психічними розладами) рівень невротизації нижче норми виявлено у 1 (9,09%) особи, низький – у 44 (28,95%) осіб, високий – у 10 (100%) осіб, підвищений – у 7 (87,5%), у зоні невизначеного діагнозу – у 6 (66,67%); у 2 групі (особи з синдромом вигорання) рівень невротизації нижче норми виявлено у 4 (36,36%) осіб, низький – у 29 (19,08%) осіб, високий – у 0 (0%) осіб, підвищений – у 0 (0%), у зоні невизначеного діагнозу – у 0 (0%).

Тобто найчастіше серед осіб з непсихотичними психічними розладами зустрічається високий (100%) рівень невротизації, підвищений (87,5%) і в зоні невизначеного діагнозу (50%), ніж серед осіб з синдромом вигорання, а нижче норми (36,36%) та низький (19,08%) рівень невротизації – найчастіше серед осіб з синдромом вигорання, ніж серед осіб з непсихотичними психічними розладами.

Достовірні відмінності між клінічними групами (2 групою – особи з синдромом вигорання і 1 групою – психічно здорові) виявлені в такому показникові невротизації: на межі норми й патології (*- p<0,001). Рівень невротизації на межі норми й патології зустрічається у 4 (50%) осіб серед осіб з синдромом вигорання, а серед психічно здорових осіб не виявлено. Тобто рівень невротизації на межі норми й патології зустрічається переважно серед осіб з синдромом вигорання (50%) і з непсихотичними психічними розладами (50%).

ВИСНОВКИ

1. На наявність психічної дезадаптації клінічного рівня вказує високий (100%) рівень невротизації (*- $p < 0,001$); а також з достатньо високою імовірністю (**- $p < 0,05$) підвищений (87,5%) рівень невротизації та рівень на межі норми й патології (50%).

2. Рівень невротизації на межі норми й патології вказує на наявність психічної дезадаптації як доклінічного (*- $p < 0,001$), так і клінічного (**- $p < 0,05$) рівня.

3. Рівень невротизації в зоні невизначеного діагнозу (66,67%) вказує на можливу тенденцію до виникнення психічної дезадаптації клінічного рівня (***- $p < 0,1$).

4. Низький рівень невротизації з найбільшою імовірністю (*- $p < 0,001$) найчастіше (52%) зустрічається серед психічно здорових осіб, ніж серед осіб з непсихотичними психічними розладами (29%).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский. – М.: Медицина, 2000. – 469с.

2. Беломестнова Н.В. Стандартизированные методики в диагностике агрессивности: "Уровень невротизации и психопатизации" / Н.В. Беломестнова // Современное состояние и перспективы развития новых направлений судебных экспертиз в России и за рубежом: материалы междунар. науч.-практ. конф., Калининград, 23-24 апреля 2003г. - Калининград, 2003. – С. 235-239.

3. Боев И.В. Символдрама: коррекция личностных и поведенческих нарушений: монография / И.В. Боев, Я.Л. Обухов. – Ставрополь: Сервисшкола, 2009. – 167 с.

4. Кабанов М.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / М.М. Кабанов, А.Е. Личко, В.М. Смирнов. – Л., 1983. – 311 с.

5. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности препарата адаптол при лечении синдрома эмоционального выгорания / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, И.С. Никишена [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 10. – С. 30-33.

6. Методика определения уровня невротизации и психопатизации (УНП): метод. рекомендации ЛНИПНИ им. Бехтерева В.М. МЗ РСФСР / под ред. Личко А.Е. – Л., 1980. – 46 с.

7. Огляд результатів діяльності центрів психіатричної допомоги та професійного психофізіологічного відбору ГУМВС, УМВС України в Автономній Республіці Крим, областях, містах Києві та Севастополі у 2012 році.

8. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика: методики и тесты: учеб. пособие / Д.Я. Райгородский. – Самара: Издат. Дом «БАХРАХ-М», 2002. – 672 с.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

10. Устінов О.В. Психічне здоров'я як складова національної безпеки. – Укр. мед. часопис. 1(93) – ІП 2013 Видавництво «МОПІОН». <http://m.umj.com.ua/last>

11. Чабан О.С. Астено-невротический синдром / О.С. Чабан // Рубежи здоровья. – 2012. – № 1. – С. 16-19.

12. Юрьева Л.Н. История. Культура. Психические и поведенческие расстройства. – К.: Сфера, 2002. – 224 с.

13. Юрьева Л.Н. Кризисные состояния / Л.Н. Юрьева. – Днепропетровск: Арт-Пресс, 1998. – 164 с.

14. Юрьева Л.Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников: формирование, профилактика и коррекция / Л.Н. Юрьева. – К.: Сфера, 2004. – 272 с.

REFERENCES

1. Aleksandrovskiy YuA. Pogranichnyie psichicheskie rassstroystva. M: Meditsina. 2000;469.

2. Belomestnova NV. Standartizirovannyye metodiki v diagnostike agressivnosti: "Uroven nevrotizatsii i psihopatizatsii". Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya novyih napravleniy sudebnyih ekspertiz v Rossii i za rubezhom: materialy mezhdunar nauch-prakt konf, Kaliningrad. 23-24 aprelya 2003;235-9.

3. Boev IV, Obuhov YaL. Simvoldrama: korrektsiya lichnostnyih i povedencheskih narusheniy: monografiya. Stavropol: Servisshkola. 2009;167.

4. Kabanov MM, Lichko AE, Smirnov VM. Metody psihologicheskoy diagnostiki i korrektsii v klinike. L. 1983;311.

5. Chutko LS, Surushkina SYu, Nikishena IS. Kliniko-neyrofiziologicheskoe issledovanie effektivnosti pre-

parata adaptol pri lechenii sindroma emotsionalnogo vygoraniya. Zhurnal nevrologii i psichiatrii. 2010;10:30-33.

6. pod red. Lichko AE. Metodika opredeleniya urovnya nevrotizatsii i psihopatizatsii (UNP): metodicheskie rekomendatsii LNPNI im. Behtereva VM MZ RSFSR.L. 1980;46.

7. Oglyad rezultativ diyalnosti tsentriv psichiatrichnoyi dopomogi ta profesynogo psihofiziologichnogo vidboru GUMVS, UMVS ukrayini v Avtonomniy Respublitsi Krim, oblastiayah, mistah Kiev i ta Sevastopoli u 2012; 2012.

8. Raygorodskiy DYa. Prakticheskaya psihodiagnostika: metodiki i testyi: ucheb posobie Samara. Izdat Dom «BAHRAH-M». 2002;672.

9. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskih dannyih. Primenenie paketa prikladnyih programm STATISTICA.M: Media Sfera. 2002;312.

10. UstInov OV. Psihichne zdorov'ya yak skladova natsionalnoyi bezpeki. Ukr med chasopis 1(93). Vidavnistvo «MORION»; 2013.

11. Chaban OS. Asteno-nevroticheskiy sindrom. Ru-bezhi zdorovya. 2012;1: 16-19.

12. Yureva LN. Istoriya. Kultura. Psihicheskie i povedencheskie rasstroystva. K: Sfera. 2002;224.

13. Yureva LN. Krizisnyie sostoyaniya. Dnepropetrovsk: Art-Press. 1998;164.

14. Yureva LN. Professionalnoe vyigoranie u meditsinskih rabotnikov: formirovanie, profilaktika i korrektsiya. K: Sfera. 2004;272.



УДК 618.14-089.844

**В.О. Потапов,
Ю.В. Донська,
І.В. Івах,
Н.Г. Галицька,
М.В. Медведєв**

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства і гінекології
(зав. – д.мед.н., проф. В.О. Потапов)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
obstetrics and gynecology department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: medvedev.mv@gmail.com

Ключові слова: лейомиома матки, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, фактори ризику, епідеміологічні особливості

Key words: uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, endometriosis, risk factors, epidemiologic features

Реферат. Епидемиологические особенности сочетанных гиперпролиферативных процессов женской репродуктивной системы. Потапов В.А., Донская Ю.В., Ивах И.В., Галицкая Н.Г., Медведев М.В. В исследовании принимало участие 622 женщины репродуктивного возраста с такими гиперпролиферативными процессами органов малого таза, как лейомиома матки, гиперплазия эндометрия и эндометриоз. В ходе работы изучены основные эпидемиологические факторы, присущие указанным заболеваниям. Выявлено, что такие заболевания, как лейомиома матки, эндометриоз и гиперплазия эндометрия имеют общие факторы риска – повышенная масса тела, раннее менархе, повышенная частота ВЗОМТ, анемии, гипертонической болезни, оперативных вмешательств по поводу гинекологической патологии. В то же время выявлены специфические черты, присущие только сочетанию лейомиомы матки и гиперплазии эндометрия – повышение частоты СПКЯ и сахарного диабета второго типа, а также для лейомиомы матки и эндометриоза – сокращение продолжительности менструального цикла, повышение частоты бесплодия.

Abstract. Epidemiologic peculiarities of combined hyperproliferative processes of female reproductive system. Potapov V.O., Donska Yu.V., Ivach I.V., Halytska V.H., Medvedev M.V. The study involved 622 women of reproductive age with such hyperproliferative processes of the pelvic organs as uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia and endometriosis. We studied main epidemiological factors inherent in these diseases. We have found that such diseases as uterine leiomyoma, endometriosis and endometrial hyperplasia have common risk factors: obesity, early menarche, increased frequency of PID, anemia, hypertension, surgical interventions for gynecological pathology. At the same time, specific features unique to the combination of uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia were found: increased frequency of PCOS and type 2 diabetes, as well as for endometriosis and uterine leiomyoma – reduction of menstrual cycle length, increase of infertility frequency.

Лейоміома матки (ЛМ) є поширеною пухлинною жіночих статевих органів, частота якої у жінок репродуктивного віку становить 20-45%. У кожної другої хворої з ЛМ спостерігаються гіперпластичні процеси ендометрія (ГЕ), приблизно у 15-20% таких жінок виявляється генітальний ендометріоз [2].

Наявність поєднаних гіперпроліферативних процесів внутрішніх статевих органів у жінок суттєво впливає на клінічний перебіг, репродуктивну функцію, ефективність лікування, що диктує необхідність пошуку нових стратегій диференційованого підходу до лікування цих захворювань [1].

Метою дослідження було виявлення епідеміологічних особливостей поєднаних гормонозалежних гіперпроліферативних захворювань жіночої репродуктивної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні брали участь 542 жінки репродуктивного віку з ЛМ, яка підлягала оперативному лікуванню, та 80 здорових жінок, які склали контрольну групу (КГ). Дослідження проводилось з 2007 по 2013 рік на базі Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, Дніпропетровської міської клінічної лікарні №9 та приватної клініки «Гарвіс».

Залежно від наявності лейоміоми матки та інших гіперпроліферативних процесів жіночої репродуктивної системи всі жінки були розподілені на 3 групи: групу I склали 187 жінок з ЛМ; до групи II увійшли 176 жінок з поєднанням ГЕ та ЛМ; групу III склали 179 жінок з наявністю ЛМ та ендометріозу.

З метою підвищення репрезентативності даних з дослідження були виключені випадки інфільтративного ендометріозу, підозри на малігнізацію, атипової гіперплазії ендометрія та тяжкої екстрагенітальної патології.

У ході роботи вивчено анамнестичні дані, що включали: особливості преморбідного фону, спадкову схильність, перенесені й супутні екстрагенітальні та гінекологічні захворювання, перенесені оперативні гінекологічні та інші втручання. Особлива увага приділялася вивченню специфічних функцій жіночого організму: менструальної, статевої та репродуктивної.

Всім жінкам була виконана міомектомія лапаротомним або лапароскопічним доступом. З метою підтвердження діагнозу проводилось морфологічне дослідження видалених під час хірургічного втручання міоматозних вузлів та ендометріоїдних експлантів. Перед плановим оперативним лікуванням проводилось гістологічне дослідження зразків ендометрія, що були отри-

мані під час діагностичного вишкрібання або аспіраційної біопсії ендометрія.

Для морфологічного дослідження з кожного блоку проводили не менше ніж 10 зрізів. Парафінові зрізи товщиною 4-5 мкм, отримані на мікротомі Microm HM-340, були депарафіновані й пофарбовані гематоксилином-еозином. Світлова мікроскопія проводилась за допомогою світлового мікроскопу Leica DMLS з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$.

Отримані дані обробляли з використанням ЕОМ за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 6.1, Statsoft, США). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка та Колмогорова. У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних показав, що переважна більшість жінок були віком від 26 до 40 років. Середній вік жінок, що увійшли у дослідження, становив $32,8 \pm 0,85$ року. Групи, що досліджувались, не відрізнялися вірогідно за віком: у КГ був $32 \pm 0,97$ року; у групі I – $33,5 \pm 1,3$ року; у групі II – $34,3 \pm 0,84$ року та у групі III – $31,4 \pm 1,4$ року ($p > 0,05$).

Середній індекс маси тіла (ІМТ) був вірогідно вищим у жінок групи III порівняно з КГ (табл.1), що, очевидно, пов'язано з більш частим застосування гормональної терапії у жінок з ЛМ та ендометріозом, а також підвищенням концентрації естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів в жировій тканині.

Жінки з надмірно низькою масою тіла ($ІМТ \leq 18,5$ $кг/м^2$) та ожирінням 2 ступеня та вище ($ІМТ \geq 35$ $кг/м^2$) вилучалися із дослідження, враховуючи великий вплив надмірної та недостатньої кількості жирової тканини на гормональний фон та прогресування ЛМ, частоту її рецидивів.

Очікувано жінки основних груп характеризувались більш раннім середнім віком менархе порівняно з КГ ($p < 0,05$), що вказує на більшу експозицію до естрогенів та більшу кількість менструальних циклів (МЦ), які підвищують імовірність гіперпроліферативних захворювань, що вивчалися. Середня тривалість МЦ не відрізнялася від здорових жінок у всіх групах окрім III, де тривалість МЦ була статистично значущо меншою, ніж у решті груп ($p < 0,05$).

При оцінці розповсюдженості запальних захворювань внутрішніх геніталій (ЗЗОМТ) було виявлено, що ЗЗОМТ були частіше зафіксовані в основних групах з найбільшою частотою в групі III. На нашу думку, принаймні у частині

випадків, у жінок цієї групи за симптоми ЗЗОМТ були помилково прийняті симптоми ендометріодної хвороби.

Розповсюдженість синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) була на рівні здорових жінок у всіх основних групах, окрім групи II, де СПКЯ був виявлений вірогідно частіше, ніж у решті груп ($p < 0,05$). Це вказує на певну роль СПКЯ в

генезі ГЕ у частини жінок з ЛМ, оскільки відомо, що характерною рисою СПКЯ є хронічна ановуляція з відносною гіперестрогенією.

Примітним фактом була в 2 рази більша частота оперативних втручань з приводу гінекологічної патології у жінок основних груп ($p < 0,05$). Це ще раз підтверджує роль механічного пошкодження в патогенезі ЛМ.

Таблиця 1

Основні епідеміологічні чинники, характерні для гіперпроліферативних процесів

Показник	КГ (n=80)	Група I (n=187)	Група II (n=176)	Група III (n=179)
ІМТ, кг/м ² (M±m)	23,1±1,3	24,1±0,9	25,4±1,1	26,9±1,1*
Середній вік менархе, роки (M±m)	13,2±0,5§	11,2±0,4	10,0±0,4	11,1±0,3
Середня тривалість МЦ, дні (M±m)	29,1±1,1	28,3±0,8	30,1±1,2	25,2±0,9¥
ЗЗОМТ, абс. (%)	5 (6,3)	21 (11,2)	22 (12,5) *	37 (20,7) * ¥
СПКЯ, абс. (%)	3 (3,8)	4 (2,1)	16 (9,1) §	6 (3,4)
Гінекологічні операції, абс. (%)	11 (13,8) §	48 (25,7)	53 (30,1)	69 (38,5)
Гіпертонічна хвороба, абс. (%)	3 (3,8) §	17 (9,1)	16 (9,1)	21 (11,7)
Цукровий діабет, абс. (%)	2 (2,5)	7 (3,7)	16 (9,1) §	8 (4,5)
Анемія, абс. (%)	6 (7,5) §	89 (47,6)	121 (68,8) §	77 (43,0)

Примітки: * - відмінність вірогідна з КГ при $p < 0,05$, § - відмінність з рештою груп вірогідна при $p < 0,05$, ¥ - відмінність вірогідна з групою II при $p < 0,05$.

Основні групи характеризувалися більше ніж в 3 рази частим виявленням гіпертонічної хвороби. Поясненням такої епідеміологічної знахідки є повідомлення про спільні ланки патогенезу ЛМ та гіпертонічної хвороби [3].

Цікавим спостереженням є статистично значуще підвищення частоти цукрового діабету у групі II. При аналізі випадків діабету серед жінок цієї групи виявлено, що 93,8% жінок з діабетом мали його інсулін-незалежний варіант, який, як і СПКЯ, є частиною метаболічного синдрому.

Зрозумілою була значно підвищена частота анемії серед жінок з ЛМ. Причому найбільш висока частота анемії була серед жінок з найбільш вираженим геморагічним синдромом (група II).

При аналізі репродуктивної функції у досліджуваних групах було виявлено підвищену частоту безпліддя серед жінок з ЛМ (табл. 2).

Однак статистично значуще підвищення безпліддя спостерігалось лише у жінок групи III ($p < 0,05$), що свідчить про більший вплив на фертильність ендометріозу ніж лейоміоми матки.

При аналізі частоти абортів було виявлено її підвищення у жінок групи I та II. Відносно невисока частота абортів у жінок групи III, яка була аналогічна даним у здорових жінок, пов'язана з високою частотою безпліддя у цій групі. В цілому, висока частота абортів є однією з можливих причин виникнення гіперпроліферативних процесів внутрішніх жіночих геніталій.

Пологи в анамнезі зустрічалися з однаковою частотою у всіх групах, що досліджувались, окрім групи III, де вона була вірогідно нижчою ($p < 0,05$), що пов'язано зі згаданим вище фактором – високою розповсюдженістю неплідності у жінок з поєднанням ЛМ та ендометріозу.

Репродуктивна функція в анамнезі

Показник	КГ (n=80)	Група I (n=187)	Група II (n=176)	Група III (n=179)
Безпліддя, абс. (%)	9 (11,3) §	28 (15,0)	39 (22,2)	89 (49,7) §
Аборти, абс. (%)	35 (43,8) * ¥	117 (62,6)	122 (69,3)	76 (42,5) * ¥
Пологи, абс. (%)	66 (82,5)	143 (76,5)	131 (74,4)	97 (54,2) §

Примітки: * - відмінність вірогідна з групою I при $p < 0,05$, § - відмінність з рештою груп вірогідна при $p < 0,05$, ¥ - відмінність вірогідна з групою II при $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, було виявлено та проаналізовано основні епідеміологічні особливості у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями внутрішніх статевих органів. Виявлено, що такі захворювання, як лейоміома матки, ендометріоз та гіперплазія ендометрія мають спільні патогенетичні ланки, що проявляється у наявності таких спільних для цих захворювань факторів ризику, як підвищена маса тіла, раннє менархе, підвищена частота ЗЗОМТ, анемії, гіпертонічної хвороби, оперативних втручань з приводу гінекологічної патології. Разом з тим, виявлені специфічні риси, притаманні тільки поєднанню ЛМ

та ГЕ – підвищення частоти СПКЯ та цукрового діабету другого типу, а також для ЛМ та ендометріозу – скорочення тривалості менструального циклу, підвищення частоти безпліддя.

2. Отже, на основі ретельного вивчення анамнестичних даних пацієнтки з ЛМ можна прогнозувати наявність поєднання останньої з такими гіперпроліферативними процесами як ендометріоз та гіперплазія ендометрія, а також успішність лікування та наслідки для репродуктивної функції, що допоможе обирати правильну лікувальну стратегію на ранніх етапах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. От дискрипанса к комплайнсу в комплексном лечении больных лейомиомой и эндометриозом / В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин, И.А. Казанцева // Актуальные вопросы клинической железно-дорожной медицины. – 2000. – № 5. – С. 127-132.

2. Тихомирова А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров., Д.М. Лубнин – М.: МИА, 2006. — 176 с.

3. Faerstein E. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation / E. Faerstein, M. Szklo, N.B. Rosenshein // Am. J. Epidemiol. — 2001. — Vol. 153, N 1. — P. 11-19.

REFERENCES

1. Serov VN, Tihomirov AL, Lubnin DM, Kazantseva IA. Ot diskripansa k komplaynsu v kompleksnom lechenii bolnyh leyomiomoy i endometriozom. Aktualnyye voprosy klinicheskoy zheleznodorozhnoy meditsiny. 2000;5:127-32.

2. Tihomirova AL, Lubnin DM. Mioma matki. M: MIA. 2006;176.

3. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. Am J Epidemiol. 2001;153(1):11-9.



УДК 618.131/.138-007.43/.44-036.87-092-07-089-036.83

Р.М. Банахевич

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ОБСТЕЖЕННІ ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВНИМ ГЕНІТАЛЬНИМ ПРОЛАПСОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
obstetrics and gynecology department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія, діагностика, генітальний пролапс, рецидив
Key words: magnet-resonance, tomography, diagnostics, genital prolapse, relapse

Реферат. Возможности использования магнитно-резонансной томографии в исследовании пациенток с рецидивным генитальным пролапсом. Банахевич Р.М. Представлены результаты обследования 45 женщин с рецидивом генитального пролапса на этапе подготовки к повторному оперативному вмешательству с использованием магнитно-резонансной томографии. Период наблюдения составил 4 года. Динамическое исследование тазового дна выполнялось врачом-радиологом на высокопольном магнитно-резонансном томографе Philips Intera 1,5 Tesla с возможностью 3D моделирования, получения срезов толщиной до 1 мм в любой плоскости, высокой дифференциацией мягких тканей (связок, мышц). Исследование показало, что классификация пролапса по стадиям удобна для стандартизации диагностики, однако она менее полезна для дифференцированного подхода к выбору хирургической стратегии, так как не учитывает нюансы хирургической анатомии. Разработанный нами алгоритм динамической магнитно-резонансной томографии у пациенток с рецидивной тазовой грыжей существенно повышает качество диагностики, позволяет учитывать взаимоотношения между сегментами и правильно оценить вид дефекта, наличие поражения других органов, определить степень поражения мышечного и фасциально-лигаментарного аппарата, в деталях планировать будущее хирургическое вмешательство. Динамическая магнитно-резонансная томография дает возможность определиться с объемом операции, прогнозировать возможные интраоперационные осложнения и результаты операции, избежать изменений плана операции непосредственно в ходе операции, минимизировать риск развития рецидива и необходимость выполнения повторных оперативных вмешательств. В послеоперационном периоде определить в каком топографическом соотношении находятся между собой органы малого таза, качество установки протеза. Магнитно-резонансная диагностика, по сравнению с другими методиками исследований, безвредна для пациенток, не имеет ограничений в плоскости исследования, дает возможность широко использовать ее как для объективной диагностики, так и для динамического наблюдения в процессе лечения в оперативной гинекологии.

Abstract. Possibilities of magnet-resonance tomography usage while examining patients with recurrent genital prolapse. Banakhevych R.M. Complex problem of establishing a diagnosis and choosing optimal treatment for patients with recurrent genital prolapse calls for improving preoperative clinical examination of these patients. Relapse necessitates better understanding of genital prolapse in each individual patient. The results of survey of 45 women with recurrent genital prolapse at the stage of preparation for re-surgery using magnetic resonance imaging are submitted. Follow-up period was 4 years. Dynamic study of the pelvic fundus was performed by a radiologist using MRI Philips Intera 1,5 Tesla with the possibility of 3D modeling, making up to 1mm thick slices in any plane, high differentiation of soft tissue (ligaments, muscles). The study showed that the classification of prolapse by stages is useful for standardization of diagnosis, but it is less useful for a differentiated approach to the choice of surgical strategy, since it ignores the nuances of surgical anatomy. The developed algorithm of dynamic magnetic resonance imaging in patients with recurrent pelvic hernia significantly improves the quality of diagnosis. It takes into account the relationship between the segments and allows to evaluate the type of fascial and ligament complex defect, the details of planning future surgery. In 57,8% of patients prolapse of the vagina following pubo-coccygeal line indicates a true relapse. Reducing the distance while performing Valsalva samples from cervical pubo-coccygeal line 2-3 cm was seen as second-best result of the operation – 26,7%, questionable form of recurrence was observed in 15,6% of patients. The developed algorithm makes it possible to determine the extent of the procedure and to predict possible intraoperative complications and results of operations, to avoid changes of operation plan, to minimize the risk of recurrence and the need for re-surgery. In the postoperative period it allows to determine topographical relations between pelvic organs

and quality of prosthesis adjustments. Magnetic resonance diagnosis, compared with other methods of research, is harmless to the patient and is not restricted plane of the study, that makes it possible to use it both for objective diagnosis and dynamic follow-up during treatment in operative gynecology.

Сучасний підхід до вивчення промежини, перинеологія - це розуміння будови тазового дна, яке об'єднує чотири поверхи (передній - везіко-уретральний, середній - матково-піхвовий, задній - аноректальний та верхній перитонеальний поверх), їх взаємовідношень та конкуренції у розвитку різних видів пролапсу. Діагностика опущення та випадіння сечового міхура і матки не викликає проблем при гінекологічному огляді. Проте точне визначення виду та ступеня пролапсу представляє певні труднощі, а іноді практично неможливе, особливо при специфічній аноректальній патології та ентероцеле [1, 3, 4].

За результатами досліджень до 30% пацієнок, прооперованих з приводу генітального пролапсу, потребують проведення повторних операцій [4]. Це пов'язано з тим, що тазова грижа рідко протікає у вигляді ізольованого дефекту сегментів тазового дна. Не всі порушення діагностуються і усуваються одночасно, а стандартні методи дослідження, в більшості випадків, дозволяють отримати лише попередні первинні дані основного, клінічно значущого процесу. При цьому не враховуються конкуруючі та приховані патологічні процеси в суміжних сегментах [2, 4].

Це зумовлює необхідність підвищення рівня передопераційного клінічного обстеження пацієнок та кращого розуміння самої проблеми генітального пролапсу, враховуючи його профілактику та лікування.

Проблема комплексної діагностики та вибору оптимальної тактики лікування хворих з тазовим пролапсом знаходиться в центрі уваги багатьох лікарів-гінекологів, урологів, колопроктологів [5, 6]. На сьогодні не існує стандартного алгоритму діагностичних досліджень та комплексної оцінки всіх специфічних симптомів захворювання, що впливають значною мірою на якість та результати лікування. Ряд авторів вважає, що від 16% до 50% ентероцеле залишаються нерозпізнаними під час клінічного обстеження [1, 4].

Стадійна класифікація пролапсу є зручною для стандартизації діагностики, однак вона менш корисна для диференційованого підходу до вибору хірургічної стратегії, тому що не враховує нюанси хірургічної анатомії [1, 3].

У зв'язку з цим значний інтерес у діагностиці тазового пролапсу представляє впровадження в практику методу магнітно-резонансної томографії - методики швидкого сканування, яка не тільки дасть можливість спростити діагностичні

дослідження, а й стає основою одержання тривимірних зображень, що відображають реальну анатомію органів малого таза, та дозволяє оцінити функцію тазових органів. Стандартизація цього методу створює сучасну концепцію загального підходу до оцінки патології тазового дна, на відміну від сегментарного аналізу [7, 8].

Мета роботи – розробити комплексну програму діагностики поєднаних та ізольованих захворювань органів малого таза у жінок з рецидивом генітального пролапсу із застосуванням динамічної магнітно-резонансної томографії, визначення значущих факторів розвитку рецидиву.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

За період з 2009 по 2012 рік нами проведено динамічне магнітно-резонансне дослідження у 45 жінок з рецидивом генітального пролапсу на етапі підготовки до повторного оперативного втручання.

Динамічне дослідження тазового дна виконувалося лікарем-радіологом на високопольному магнітно-резонансному томографі Philips Intera 1,5 Tesla з можливістю 3D моделювання, отримання зрізів товщиною до 1 мм у будь-якій площині, високою диференціацією м'яких тканин (зв'язок, м'язів). Перед початком дослідження проводилося опитування і огляд пацієнтки, інструктаж про порядок виконання дослідження в спокої і при проведенні проби Вальсальви.

Методика оцінки стану тазового дна передбачала проведення магнітно-резонансного дослідження в спокої та при виконанні проби Вальсальви протягом 10 секунд.

На знімку, отриманому в сагітальній проекції, проводили пубо-кокцигіальну лінію між нижнім краєм лобкового симфізу та останнім куприковим суглобом. Ця лінія корелює зі статусом дівоча пліва, яка не візуалізується при дослідженні. Об'єктивну оцінку клінічних проявів пролапсу здійснювали шляхом визначення глибини опущення грижі відносно цієї лінії під час проведення проби Вальсальви. До 2 см - пролапс легкого ступеня, від 2 см до 5 см – середнього ступеня, понад 5 см – тяжкого ступеня.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок становив $56,8 \pm 1,3$ року. Тривалість захворювання становила від 1 до 12 років.

Частота випадків екстрагенітальних захворювань була високою і становила 86,7%: захворювання

серцево-судинної системи 44,5%, захворювання шлунково-кишкового тракту у вигляді хронічних закрепів 42,2%; хронічні захворювання легеневої системи 35,5%, варикозне розширення вен нижніх кінцівок 22,2%. Встановлено ознаки дисплазії сполучної тканини у 73,3% пацієток з рецидивною формою пролапсу геніталій, при цьому легкого ступеня 68,8%, середнього 42,2%. Тяжкий ступінь не був виявлений в жодній пацієнтки.

Так, скарги на дискомфорт та відчуття стонного тіла біля виходу з піхви висловлювали 100% пацієток, розлади сечовипускання – 20,3%, необхідність вправляти грижу – 24,3%.

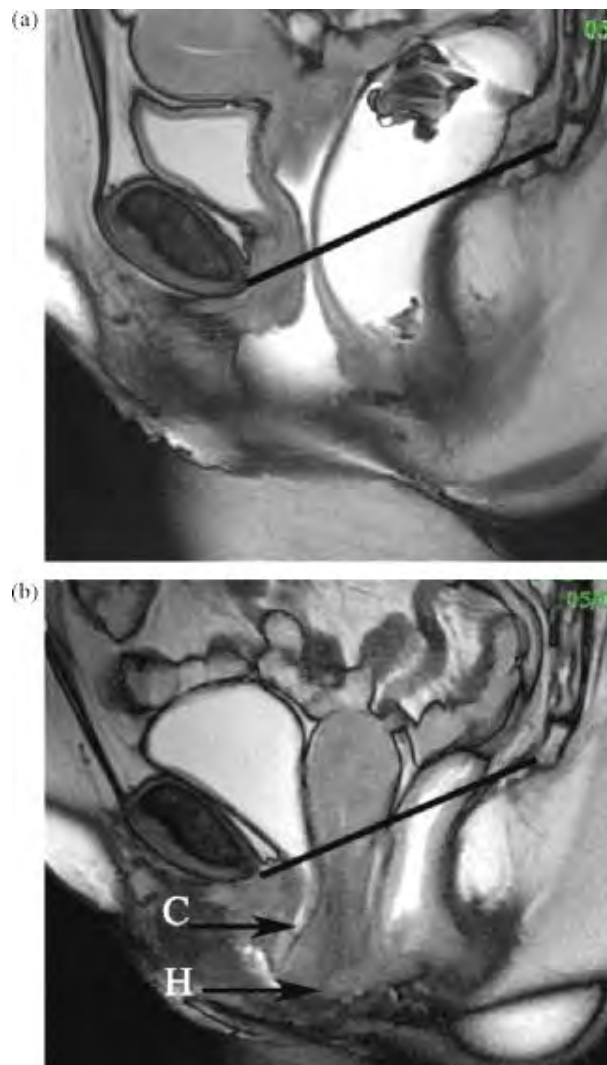
При магнітно-резонансному дослідженні у 17,8% було діагностовано рецидив заднього сегмента піхви, в проксимальному – 2 клінічні випадки та у дистальному відділі – 3 випадки; прихований дефект апікального сегмента – у 7 випадках, що дозволило правильно прогнозувати вид майбутнього оперативного втручання та мінімізувати ризик розвитку повторного рецидиву. Для визначення дефекту передньої фасції оцінювали простір між передньою стінкою піхви та сечовим міхуром. Характерною особливістю була деформація стінки сечового міхура в зоні дефекту фасції, яка збільшувалася при зростанні внутрішньочеревного тиску у 9 (20%) пацієток, що характерно для прогресування не діагностованого пролапсу під час клінічного огляду та неправильному виборі виду першого оперативного втручання.

Оцінювалася якість встановлення протезу. При проведенні магнітно-резонансного дослідження було діагностовано зсув протезу у двох пацієток, один випадок зморщування протеза на передній стінці піхви та один випадок відриву протеза від місця фіксації в апікальному сегменті.

У 57,8% пацієток опущення стінок піхви нижче лонно-куприкової лінії свідчило про справжній рецидив (рис.). Зменшення відстані, при виконанні проби Вальсальви, від шийки матки до лонно-куприкової лінії на 2-3 см розцінювалося як субоптимальний результат операції – 26,7%, сумнівна форма рецидиву спостерігалась у 15,6% пацієток.

У 4 жінок спостерігалась елонгація шийки матки – подовження її до рівня чи за межі дівочої пліви. Також нами було діагностовано конкуруючий пролапс – 13,3% пацієток. При дефекті апікальної фіксації спостерігався дефект заднього сегмента піхви в проксимальному та дистальному відділах. Клінічно цей вид пролапсу не визначався.

Порівняно з іншими методиками досліджень магнітно-резонансна діагностика нешкідлива для пацієнтів, не має обмеження у площині дослідження, що дає можливість широко використовувати її як для об'єктивної діагностики, так і для динамічного спостереження у процесі лікування.



Магнітно-резонансна томографія органів малого таза

а) нормальне положення органів малого таза вище лонно-куприкової лінії.

б) генітальний пролапс (проба Вальсальви), сечовий міхур, шийка матки нижче лонно-куприкової лінії, задне склепіння піхви на рівні лінії (С – грижа сечового міхура, цистоцеле; Н – рівень входу в цервікальний канал).

Використання динамічної магнітно-резонансної томографії, як неінвазивного та високоінформативного методу, у вивченні стану органів малого таза у жінок з рецидивом тазової грижі дозволило нам об'єктивно оцінити ступінь ураження органів та м'язово-лігаментарного апарату, визначити, в якому топографічному співвідношенні знаходяться між собою органи

малого таза, якість установки протеза, наявність ураження інших органів, що перешкоджають з тих чи інших причин проведенню комбінованого хірургічного втручання. Комплекс всієї отриманої інформації використовувався нами для визначення об'єму операції, вибору оперативного доступу, оцінки ризику розвитку рецидиву в кожному конкретному випадку.

ПІДСУМОК

Розроблений нами алгоритм динамічної магнітно-резонансної томографії у пацієнтів з тазовою грижею істотно підвищує якість діаг-

ностики, дозволяє враховувати взаємовідношення між сегментами та правильно оцінити вид дефекту фасціально-лігаментарного апарату, в деталях планувати майбутнє хірургічне втручання. Він дає можливість визначитися з об'ємом операції, прогнозувати можливі інтраопераційні ускладнення та результати операції, уникнути змін плану операції безпосередньо в ході операції, мінімізувати ризик розвитку рецидиву та необхідність повторних оперативних втручань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Спиральная компьютерная томография в диагностике патологии матки и придатков / Л.В. Адамян, К.Д. Муратов // Международный конгресс по эндометриозу. Москва, 22-26 апреля 2007. – М., 2007. – С. 190-192.
2. Актуальные проблемы колопроктологии // I съезд колопроктологов России с международным участием: тез. докл. – Самара, 2003. – С. 24-25.
3. Березовская Т.П. Магнитно-резонансная томография в онкогинекологии: автореф. дис. на соискание учен. степени. д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т.П. Березовская. – Обнинск, 2000. - 37 с.
4. Куликовский В.Ф. Критерии нормального расположения тазовых органов и тазового дна у женщин по данным магнитно-резонансной томографии // В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник, А.В. Бабанин // Актуальные вопросы современной клинической медицины: сб. науч.-практ. работ, посвященный 50-летию БОКБ. - Белгород, 2004. - С. 137-143
5. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство / ред. Л.В. Адамян [и др.]. - М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 656 с.
6. Магнитный резонанс в медицине: основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу: [пер. с англ.] / под ред. П.А. Ринка. – М.: ГЭОТАР - МЕДИА, 2003. – 256 с.
7. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учеб. для вузов: учеб. пособие. В 2 т. Т. 2 / В.И. Сергиенко, Э.А. Петросян, И.В. Фрауч; под ред. Ю.М. Лопухина. - 3-е изд., исп. - М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. - 592 с.
8. CT Scan MRI and LASER in GYNECOLOGY / Dr Geeta J.Doppa Assoc prof KVG Medical College Sullia D.K – 2009.

REFERENCES

1. Adamyan LB, Muratov KD. Spiralnaya kompyuternaya tomografiya v diagnostike patologii matki i pridatkov. Mezhdunarodnyiy kongress po endometriozu Moskva. 22-26 aprelya. 2007;190-2.
2. Aktualnyie problemyi koloproktologii. I s'ezd koloproktologov Rossii s mezhdunarodnyim uchastiem tez. dokl. Samara. 2003;24-5.
3. Berezovskaya TP. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v onkoginekologii: avtoref dis na soiskanie uchen stepeni d-ra med nauk spets. 14.01.01 «Akusherstvo i ginekologiya». Obninsk. 2000;37.
4. Kulikovskiy VF, Oleynik NV, Babanin AV. Kriterii normalnogo raspolozheniya tazovyih organov i tazovogo dna u zhenschin po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii. Aktualnyie voprosyi sovremennoy klinicheskoy meditsiny: sb nauch-prakt rabot, posvyaschennyiy 50-letiyu BOKB. Belgorod. 2004;137-43.
5. red Adamyan LV. Luchevaya diagnostika i terapiya v akusherstve i ginekologii natsionalnoe rukovodstvo. M: GEOTAR-MEDIA. 2012;656.
6. red Rinka PA. Magnitnyiy rezonans v meditsine: osnovnoy uchebnik Evropeyskogo foruma po magnitnomu rezonansu. M: GEOTAR-MEDIA. 2003;256.
7. Sergienko VI, Petrosyan EA, Frauch IV, pod red Lopuhina YuM. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya hirurgiya: ucheb dlya vuzov: ucheb posobie V 2 t. T. 2. M: GEOTAR-MEDIA. 2007;592.
8. CT Scan MRI and LASER in GYNECOLOGY. Dr Geeta J Doppa Assoc prof KVG Medical College Sullia DK; 2009.



УДК 616.314-007:616.441-006.5-092-08:615.24

К.О. Колесник¹,
О.В. Деньга³,
О.А. Макаренко²

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ «ЕХІНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ С» І «ТЕРАФЛЕКС» ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ПЕРЕМІЩЕННІ ЗУБІВ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗОБУ

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського»¹

кафедра дитячої стоматології

(зав. – доц. К.О. Колесник)

ДУ «Інститут стоматології АМН України»²

Одеський національний медичний університет³

кафедра дитячої стоматології

Одеса, 65000, Україна

SE «Crimean state medical university named after S.I. Georgievsky»

department of children's stomatology

SE «The Institute of Dentistry of the NAMS of Ukraine»

Odessa national medical university

department of children's stomatology

Odessa, 65000, Ukraine

e-mail: nalivkina2009@mail.ru

Ключові слова: експериментальний зуб, фосфатази, протеїнази, ортодонтія, переміщення зубів

Key words: experimental goiter, phosphatase, proteinases, orthodontics, tooth movement

Реферат. Оценка эффективности применения препаратов «Эхинацея композитум С» и «Терафлекс» при ортодонтическом перемещении зубов на фоне экспериментального зоба. Колесник К.А., Деньга О.В., Макаренко О.А. Нарушения тиреоидного статуса может негативно отразиться на биологических процессах, лежащих в основе ортодонтического перемещения зубов. Цель исследования – оценить в эксперименте эффективность применения комплекса препаратов, обладающих остеотропным и иммуномодулирующим действием при ортодонтическом перемещении зубов (ОМПЗ) на фоне эутиреоидного зоба. У 75 крыс линии Вистар стадного разведения (самки, 5 месяцев, 210±28 г) моделировали экспериментальный зуб путем введения 1% раствора перхлората калия с питьевой водой в течение 20 дней. С 22-го дня, крысам 3-й, 4-й и 5-й групп вводили внутримышечно раствор йодида калия (KI) в дозе 20 мкг/кг. Животным 3-й и 5-й групп с 22-го дня на протяжении 5 дней внутримышечно вводили препарат «Эхинацея композитум С». На 29-й день от начала эксперимента воспроизводили ОМПЗ. Крысам 4-й и 5-й групп на фоне введения KI внутримышечно вводили терафлекс в дозе по глюкозамингликану 750 мг/кг. У крыс выделяли нижнюю челюсть для подсчета кариозных полостей и определения степени атрофии альвеолярного отростка, верхнюю челюсть – для определения активности щелочной, кислой фосфатазы, эластазы и общей протеолитической активности (ОПА), пульпу резцов – для определения активности фосфатаз. Эхинацея композитум С, йодид калия и терафлекс в идее монотерапии оказывали некоторое позитивное влияние на фосфатазы альвеолярной кости. Полностью предупредить нарушения активности костных фосфатаз и протеиназ удалось только при применении полного комплекса: KI – на протяжении всего лечения, эхинацея композитум С – перед фиксацией закрывающих пружин, терафлекс – после фиксации. Таким образом, поэтапное использование препаратов - Йодид калия, «Эхинацея композитум С» и Терафлекс способствовало нормализации активности щелочной и кислой фосфатазы в пульпе и костной ткани альвеолярного отростка, а также оказывало протекторное действие на протеиназы костной ткани челюстей экспериментальных животных.

Abstract. Estimation of efficacy of echinacea compositum C and teraflex application in orthodontic moving of teeth on the background of experimental goiter. Kolesnik K.A., Denga O.V., Makarenko O.A. Disturbances of the thyroid status may be negatively reflected on the biological processes underlying orthodontic tooth movement. Research object – in experiment to estimate efficacy of application of drug complex with osteotropic and immunomodulating action in orthodontic moving of teeth (OMT) on the background of euthyroid goiter. In 75 rats of Vistar line of gregarious breeding (females, 5 months, 210±28 g) experimental goiter was modeled by injection of 1% perchlorate potassium solution with drinking water within 20 days. Intragastric solution of potassium Iodidum (PI) in the dose of 20 mkg/kg was introduced to rats of the 3rd, 4th and 5th groups from the 22nd day. Intragastrically drug «Echinacea compositum C» was introduced to animals of the 3rd and 5th groups from the 22nd day during 5 days. OMT was reproduced on the 29th day from the beginning of experiment. On the background of PI injection, teraflex in a dose on glucosaminglican of 750 mg/kg was introduced to the rats of the 4th and 5th groups. A mandible for calculation of

carious cavities and definition of atrophy degree of an alveolar process, and the maxilla – for definition of alkaline activity, acidic phosphatase, elastase and general proteolytic activity (GPA), pulp of incisors – for phosphatases definition of activity were isolated. Echinacea compositum, potassium Iodidum and teraflex in the idea of monotherapy caused some positive influence on phosphatases of an alveolar bone. To completely prevent disturbances of activity of bone phosphatases and proteinases was possibly only at application of a full complex: PI – throughout all treatment, echinacea compositum C – before fixation of closing springs, teraflex – after fixation. Thus, stage-by-stage use of drugs – potassium Iodidum, «Echinacea compositum C» and Teraflex promoted to normalization of activity of alkaline and acidic phosphatase in pulp and bone tissue of alveolar process, and rendered protective action on proteinase of bone tissue of jaws of experimental animals as well.

Застосування сучасних незнімних ортодонтичних апаратів дозволяє максимально ефективно нормалізувати положення зубів, оклюзію, покращити естетику обличчя. Однак при лікуванні зубощелепних аномалій за допомогою таких конструкцій можливі ускладнення, такі як осередкова демінералізація емалі, фенестрація і дигесценція альвеолярної кістки [7, 10]. І ризик розвитку ускладнень зростає за наявності у пацієнтів ендокринних захворювань [8, 9, 12, 13]. Це диктує необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів, які оптимізують ортодонтичне лікування такої категорії дітей і підлітків. Найчастішою ендокринопатією підліткового віку є дифузний нетоксичний зуб [2, 6].

Мета дослідження – оцінити в експерименті ефективність застосування комплексу препаратів, що чинять остеотропну та імуномодулюючу дію при ортодонтичному переміщенні зубів на тлі еутиреоїдного зобу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експеримент проводили на 75 щурах лінії Вістар стадного розведення (самиці, 5 місяців, 210 ± 28 г). Для моделювання експериментального зобу використовували стандартну методику введення 1% розчину перхлорату калію з питною водою щурам протягом 20 днів [11]. Установлено, що 16-20 днів прийому 1% розчину перхлорату калію в 20 разів знижує вміст йоду в щитовидній залозі експериментальних тварин і викликає в ній морфологічні, функціональні й гормональні зміни, характерні для хворих на еутиреоїдний зуб [5]. Після моделювання експериментального зобу, починаючи з 22-го дня, щурам 3-ї, 4-ї і 5-ї груп вводили внутрішньошлуночково розчин йодиду калію (KI) в дозі 20 мкг/кг. Окрім цього, тваринам 3-ї і 5-ї груп з 22-го дня впродовж 5 днів внутрішньошлуночково вводили препарат «Ехінацея композитум С». На 29-й день від початку експерименту 5 щурам з кожної групи під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) фіксували закриваючу пружину за допомогою лігатурного дроту і моделювали ортодонтичне переміщення зубів. Після цього щурам 4-ї і 5-ї груп на тлі введення KI внутрішньошлуночково вводили терафлекс в дозі по

глюкозамінглікану 750 мг/кг. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом шляхом розкриття магістральних судин серця.

У щурів виділяли нижню щелепу для підрахунку каріозних порожнин і визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка, верхню щелепу – для визначення активності лужної, кислої фосфатази, еластази і загальної протеолітичної активності (ЗПА), пульпу різців – для визначення активності фосфатаз [1, 3, 4]. Гомогенати кісткової тканини готували з розрахунку 75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1, пульпи – 5 мг/мл фізіологічного розчину.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 узагальнені результати підрахунку ступеня атрофії альвеолярного відростка і виразності каріозного процесу у щурів з експериментальним зобом після фіксації ортодонтичної пружини і введення різних профілактичних засобів. Представлені дані свідчать про достовірне зростання атрофії альвеолярного відростка у здорових щурів, індукованої прикладенням ортодонтичних сил ($p < 0,001$). Моделювання зобу також призвело до збільшення цього показника ($p < 0,001$). Самі високі значення атрофії альвеолярної кістки зареєстровані у тварин 2-ї групи, у яких відтворювали ортодонтичну модель переміщення зубів (ОМПЗ) на тлі експериментального зобу. Цей показник достовірно перевищував відповідні значення у здорових щурів з ОМПЗ ($p_1 < 0,002$) і у щурів із зобом без ОМПЗ ($p_2 < 0,002$). Одержані результати свідчать про різке поглиблення процесів резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка у тварин при поєднаному моделюванні зобу і ОМПЗ.

Інтенсивність каріозного процесу меншою мірою залежить від ортодонтичного втручання, оскільки ні кількість, ні глибина каріозних уражень не збільшились у здорових щурів, яким фіксували ортодонтичні пружини. При цьому моделювання експериментального зобу у щурів 2-ї групи призвело до достовірного зростання кількості і глибини каріозних уражень на 33,3% і 34,2% відповідно ($p < 0,05$). Якщо ортодонтичне переміщення зубів не вплинуло на інтенсивність карієсу у здорових щурів, то у щурів із зобом під

дією ортодонтичних сил відзначалося зростання числа і глибини каріозних уражень. Так, у тварин 2-ї групи з ОМПЗ кількість каріозних порожнин збільшилась на 61,8%, а глибина – на 75,0%

порівняно з показниками у здорових щурів, яким фіксували закриваючі пружини ($p_1 < 0,001$ і $p_1 < 0,002$).

Таблиця 1

Показники карієсу й атрофії альвеолярного відростка у щурів при моделюванні зобу, ортодонтичного втручання і профілактики

Групи тварин		Ступінь атрофії альвеолярного відростка, %	Кількість каріозних порожнин, середнє на 1 щура	Глибина уражень зубів карієсом, бали
Інтактна	Без ОМПЗ n = 10	25,1 ± 0,8	6,3 ± 0,8	7,3 ± 0,9
	ОМПЗ n = 5	29,3 ± 0,3 $p < 0,001$	5,5 ± 0,4 $p > 0,4$	6,4 ± 0,7 $p > 0,5$
Експериментальний зоб (ЕЗ)	Без ОМПЗ n = 10	27,9 ± 0,9 $p < 0,05$	8,4 ± 0,7 $p < 0,05$	9,8 ± 0,9 $p < 0,05$
	ОМПЗ n = 5	32,7 ± 0,9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,002$	8,9 ± 0,6 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,6$	11,2 ± 1,1 $p < 0,02$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,3$
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С	Без ОМПЗ n = 10	28,1 ± 2,1 $p > 0,2$ $p_2 > 0,9$	8,3 ± 0,7 $p > 0,1$ $p_2 > 0,9$	10,9 ± 1,2 $p < 0,05$ $p_2 > 0,4$
	ОМПЗ n = 5	31,6 ± 0,8 $p < 0,001$ $p_3 > 0,3$	7,9 ± 0,6 $p > 0,1$ $p_3 > 0,25$	9,4 ± 0,7 $p > 0,1$ $p_3 > 0,2$
ЕЗ + КІ + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	26,5 ± 0,7 $p > 0,2$ $p_2 > 0,25$	7,2 ± 1,0 $p > 0,5$ $p_2 > 0,3$	8,5 ± 1,1 $p > 0,4$ $p_2 > 0,4$
	ОМПЗ n = 5	28,8 ± 0,6 $p < 0,002$ $p_3 < 0,002$	7,5 ± 0,9 $p > 0,2$ $p_3 > 0,25$	9,0 ± 0,5 $p > 0,1$ $p_3 > 0,2$
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	24,7 ± 0,9 $p > 0,7$ $p_2 < 0,02$	5,3 ± 0,4 $p > 0,3$ $p_2 < 0,002$	6,0 ± 0,5 $p > 0,25$ $p_2 < 0,002$
	ОМПЗ n = 5	27,1 ± 0,5 $p < 0,05$ $p_3 < 0,001$	5,8 ± 0,8 $p > 0,7$ $p_3 < 0,01$	6,7 ± 0,9 $p > 0,6$ $p_3 < 0,01$

П р и м і т к и : 1. p – достовірність відмінностей від значень в інтактній групі; 2. p_1 – достовірність відмінностей від показників у щурів з ОМПЗ; 3. p_2 – достовірність відмінностей від показників у щурів із зобом без ОМПЗ; 4. p_3 – достовірність відмінностей від показників у щурів з поєднанням зобу і ОМПЗ.

Введення щурам 3-ї групи як з ОМПЗ, так і без неї ехінацеї композитум С і КІ не мало суттєвого впливу на резорбцію альвеолярної кістки і розвиток карієсу зубів ($p_2 > 0,4-0,9$ і $p_3 > 0,2-0,3$) при моделюванні експериментального зобу.

Терафлекс в поєднанні з КІ також не чинив позитивної дії на показники інтенсивності карієсу. Всі показники займали проміжні значення між їх рівнем у інтактних щурів та у тварин із зобом або поєднанням зобу і ОМПЗ.

**Вплив експериментального зобу, ортодонтичного втручання
і профілактики на активність фосфатаз пульпи щурів (M±m)**

Групи тварин		Активність кислої фосфатази, нкат/г	Активність лужної фосфатази, нкат/г
Інтактна	Без ОМПЗ n = 10	0,051 ± 0,004	1,75 ± 0,10
	ОМПЗ n = 5	0,046 ± 0,003 p > 0,3	1,57 ± 0,09 p > 0,2
Експериментальний зоб (ЕЗ)	Без ОМПЗ n = 10	0,064 ± 0,005 p < 0,05	1,40 ± 0,08 p < 0,02
	ОМПЗ n = 5	0,079 ± 0,005 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	1,36 ± 0,05 p < 0,01 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,6
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С	Без ОМПЗ n = 10	0,058 ± 0,006 p > 0,3 p ₂ > 0,4	1,61 ± 0,10 p > 0,3 p ₂ > 0,1
	ОМПЗ n = 5	0,059 ± 0,004 p > 0,2 p ₃ < 0,01	1,74 ± 0,10 p > 0,9 p ₃ < 0,01
ЕЗ + КІ + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	0,055 ± 0,003 p > 0,4 p ₂ > 0,1	1,69 ± 0,11 p > 0,7 p ₂ < 0,05
	ОМПЗ n = 5	0,056 ± 0,004 p > 0,4 p ₃ < 0,002	1,89 ± 0,15 p > 0,4 p ₃ < 0,002
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	0,043 ± 0,004 p > 0,2 p ₂ < 0,01	1,76 ± 0,12 p > 0,9 p ₂ < 0,02
	ОМПЗ n = 5	0,048 ± 0,006 p > 0,7 p ₃ < 0,002	1,92 ± 0,09 p > 0,2 p ₃ < 0,001

П р и м і т к и : 1. p – достовірність відмінностей від значень в інтактній групі; 2. p₁ – достовірність відмінностей від показників у щурів з ОМПЗ; 3. p₂ – достовірність відмінностей від показників у щурів із зобом без ОМПЗ; 4. p₃ – достовірність відмінностей від показників у щурів із поєднанням зобу і ОМПЗ.

При цьому відзначено достовірне зниження атрофії альвеолярної кістки у щурів із зобом і ОМПЗ після застосування терафлексу та йодиду калію (p₃ < 0,002).

Самі низькі значення каріозного процесу і ступеня атрофії альвеолярного відростка зареєстровані у щурів із зобом, які отримували повний комплекс препаратів. Так, рівень всіх показників у 5-й групі достовірно знизився відносно від-

повідних контрольних значень. Незважаючи на те, що ступінь резорбції альвеолярної кістки у щурів із зобом та з ОМПЗ на тлі застосування комплексу препаратів був вище нормального рівня у здорових щурів, все-таки її інтенсивність достовірно загальмувалась порівняно з показниками у тварин 2-ї групи з ОМПЗ без лікування.

У таблиці 2 наведені результати дослідження активності кислої (КФ) і лужної фосфатаз (ЛФ)

пульпи різців шурів. Рівень активності цих ферментів може свідчити про функціональний стан пульпи. Відомо, що ЛФ відповідальна за мінералізацію твердих тканин зуба, а КФ – бере участь у резорбції (демінералізації) дентину й емалі. Відтворення ОМПЗ не вплинуло на активність обох фосфатаз пульпи у здорових шурів.

Моделювання зобу сприяло збільшенню активності КФ у пульпі різців на 25,5 % ($p > 0,3$), а дія закриваючих пружин на тлі експериментального зобу – на 54,9 % ($p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками в інтактній групі тварин (табл. 2). Активність цього фермента пульпи була також достовірно вище значень у пульпі здорових шурів на тлі ОМПЗ ($p_1 < 0,001$) і в пульпі шурів з експериментальним зобом ($p_2 < 0,05$), з чого можна зробити висновок про потенціювання негативних ефектів розвитку зобу й ортодонтичного втручання на активність КФ пульпи. Підвищення активності КФ у пульпі говорить про інтенсифікацію резорбційних процесів у твердих тканинах зубів шурів, що найбільш виражена у тварин 2-ї групи з ОМПЗ.

Одночасно зі збільшенням активності КФ моделювання зобу призвело до зниження активності ЛФ у пульпі на 20,0 % ($p < 0,02$). Ортодонтичні сили, що розвиваються закриваючими пружинами на тлі зобу, призвели до зниження активності цього фермента на 22,3% ($P < 0,01$, $p_1 < 0,05$ і $p_2 > 0,6$). Необхідно зазначити, що падіння активності ЛФ при моделюванні зоба і ОМПЗ менш значне, ніж збільшення активності КФ. На підставі цього можна заключити, що поглиблення каріозного процесу у шурів при ортодонтичному переміщенні зубів або на тлі експериментального зобу відбувалося в основному за рахунок підсилення резорбційних процесів, а не за рахунок пригнічення ремінералізації твердих тканин зубів.

Призначення ехінацеї композитум С тваринам 3-ї групи загальмувало підвищення активності КФ і зниження активності ЛФ пульпи тільки у шурів, яким фіксували закриваючі пружини ($p_3 < 0,01$). Введення терафлексу більшою мірою чинило позитивний вплив на обидва показники, що вивчаються ($p_3 < 0,002$). Але самий значний результат з нівелювання порушень активності фосфатаз у пульпі отриманий після застосування повного комплексу препаратів у шурів 5-ї групи ($p > 0,2-0,9$ і $p_3 < 0,001-0,002$). На нашу думку, механізм карієспротекторної дії запропонованого комплексу полягає в нормалізації активності фосфатаз пульпи зубів і збереженні її мінералізуючої функції.

Важливою складовою резорбції кісткової тканини є деградація білкової матриці під впливом протеолітичних ферментів, які діють поетапно при різних значеннях рН. У зв'язку з реєстрацією підсилення атрофії альвеолярної кістки у шурів, індукованої прикладенням сил закриваючих пружин, найбільш вираженою на тлі експериментального зобу, дослідили загальну протеолітичну активність ЗПА (рН 7,6) і активність самого потужного деструктивного фермента еластази (рН 6,5) в кістковій тканині альвеолярного відростку.

Результаті, представлені в таблиці 3, демонструють, що фіксація здоровим шурам незнімних конструкцій призвела до збільшення ЗПА в альвеолярній кістці на 46,0 % ($p < 0,01$).

При експериментальному зобі цей показник виріс приблизно такою ж мірою – на 43,4 % ($p < 0,002$). Ортодонтичне втручання на тлі порушення функції щитовидної залози сприяло підвищенню ЗПА в кістковій тканині альвеолярного відростка на 73,4 % ($p < 0,001$). Причому значення ЗПА у цих тварин достовірно перевищували рівні цього показника у здорових шурів з ОМПЗ ($p_1 < 0,05$), а також – при експериментальному зобі без ОМПЗ ($p_2 < 0,02$), що свідчить про поглиблення деградації білків кісткової тканини під дією ортодонтичних сил на тлі зобу. Ці результати підтверджуються і зрослим ступенем атрофії альвеолярної кістки у шурів 2-ї групи з ОМПЗ.

Ортодонтичне переміщення зубів у здорових шурів призвело і до достовірного підвищення активності іншого протеолітичного фермента в альвеолярній кістці – еластази ($p < 0,05$). Експериментальний зоб не викликав достовірних змін цього показника ($p > 0,2$). При цьому поєднане моделювання зобу й ортодонтичного втручання викликало більш значне збільшення активності еластази в альвеолярній кістці тварин ($p < 0,002$). Таким чином, дослідження активності протеїназ кісткової тканини показали збільшення їх активності при відтворенні експериментального зобу, ортодонтичного втручання, і особливо виражене при поєднанні зобу і ОМПЗ.

Введення шурам 3-ї групи без ОМПЗ ехінацеї композитум С і КІ сприяло недостовірному зниженню ЗПА й активності еластази в альвеолярній кістці ($p_2 > 0,2$ і $p_2 > 0,6$). Але при цьому рівні цих показників відповідали значенням у інтактних шурів ($p > 0,25$ і $p > 0,3$). Якщо ж шурам 3-ї групи вводили ехінацею до фіксації закриваючих пружин, то ЗПА і активність еластази в їх альвеолярній кістці перевищували значення у здорових шурів ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) і одночасно їхні рівні були нижче відповідних значень контролю

($p_3 < 0,05$), що свідчить про недостатню ефективність цього препарату.

Застосування терафлексу і КІ у щурів 4-ї групи, як після ортодонтичного втручання, так і без нього, чинило на активність протеїназ альвеолярного відростка приблизно таку ж дію, як і ехінацея композитум С в поєднанні з КІ. Призначення щурам 5-ї групи повного комплексу препаратів достовірно знизило ЗПА у щурів із зобом і без ОМПЗ ($p_2 < 0,02$) і з ОМПЗ ($p_3 < 0,001$) до нормальних значень ($p > 0,2$ і $p > 0,5$). Активність

еластази кісткової тканини альвеолярного відростка у щурів із зобом після ортодонтичного втручання і застосування повного комплексу препаратів також достовірно зменшилась ($p_3 < 0,001$) і відповідала рівню у здорових тварин ($p > 0,9$). Представлені дані таблиці 4 демонструють, що поетапне застосування запропонованого комплексу препаратів чинило виражену протекторну дію на протеїнази кісткової тканини тварин.

Таблиця 3

Вплив експериментального зобу, ортодонтичного втручання і профілактики на активність протеїназ альвеолярної кістки щурів ($M \pm m$)

Групи тварин		Загальна протеолітична активність, нкат/кг	Активність елстази, мк-кат/г
Інтактна	Без ОМПЗ n = 10	29,86 ± 2,89	3,65 ± 0,44
	ОМПЗ n = 5	43,59 ± 3,16 $p < 0,01$	4,87 ± 0,39 $p < 0,05$
Експериментальний зоб (ЕЗ)	Без ОМПЗ n = 10	42,99 ± 1,85 $p < 0,002$	4,40 ± 0,28 $p > 0,2$
	ОМПЗ n = 5	51,79 ± 2,45 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,02$	5,76 ± 0,35 $p < 0,002$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С	Без ОМПЗ n = 10	36,28 ± 4,25 $p > 0,25$ $p_2 > 0,2$	4,21 ± 0,31 $p > 0,3$ $p_2 > 0,6$
	ОМПЗ n = 5	43,30 ± 2,74 $p < 0,01$ $p_3 < 0,05$	4,74 ± 0,27 $p < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ЕЗ + КІ + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	35,75 ± 4,09 $p > 0,25$ $p_2 > 0,1$	3,91 ± 0,41 $p > 0,7$ $p_2 > 0,3$
	ОМПЗ n = 5	40,31 ± 3,17 $p < 0,02$ $p_3 < 0,01$	4,89 ± 0,25 $p < 0,01$ $p_3 < 0,05$
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	32,84 ± 3,50 $p > 0,5$ $p_2 < 0,02$	4,09 ± 0,62 $p > 0,6$ $p_2 > 0,6$
	ОМПЗ n = 5	35,20 ± 2,46 $p > 0,2$ $p_3 < 0,001$	3,72 ± 0,29 $p > 0,9$ $p_3 < 0,001$

Примітки: 1. p – достовірність відмінностей від значень в інтактній групі; 2. p_1 – достовірність відмінностей від показників у щурів ($M \pm m$)з ОМПЗ; 3. p_2 – достовірність відмінностей від показників у щурів із зобом без ОМПЗ; 4. p_3 – достовірність відмінностей від показників у щурів з поєднанням зобу і ОМПЗ.

У таблиці 4 представлені результати дослідження активності фосфатаз альвеолярної кістки експериментальних тварин, оскільки, як відомо, за рівнем активності цих ферментів можна судити про співвідношення процесів «резорбція – мінералізація» в кістковій тканині. Ортодонтичне переміщення зубів у здорових тварин викликало достовірне збільшення активності КФ в альвеолярній кістці з $3,51 \pm 0,24$ до $4,36 \pm 0,18$ мк кат/г

ткани. Відтворення зобу призвело до підвищення цього показника до $5,48 \pm 0,51$ мк-кат/г, а поєднання зобу і ОМПЗ – до $8,70 \pm 0,45$ мк-кат/г. Одержані дані свідчать про те, що ортодонтичне втручання і функціональні порушення щитовидної залози ініціюють інтенсифікацію резорбційних процесів у кістковій тканині альвеолярного відростка, найбільш вираженій у щурів із зобом і ОМПЗ.

Таблиця 4

Вплив експериментального зобу, ортодонтичного втручання і профілактики на активність фосфатаз альвеолярної кістки щурів ($M \pm m$)

Групи тварин		Активність кислої фосфатази, мк-кат/г	Активність лужної фосфатази, мк-кат/г
Інтактна	Без ОМПЗ n = 10	$3,51 \pm 0,24$	$81,75 \pm 6,10$
	ОМПЗ n = 5	$4,36 \pm 0,18$ p < 0,02	$109,87 \pm 8,09$ p < 0,02
Експериментальний зоб (ЕЗ)	Без ОМПЗ n = 10	$5,48 \pm 0,51$ p < 0,01	$105,31 \pm 9,27$ p < 0,05
	ОМПЗ n = 5	$8,70 \pm 0,45$ p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$146,82 \pm 12,25$ p < 0,001 p ₁ < 0,02 p ₂ < 0,02
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С	Без ОМПЗ n = 10	$4,88 \pm 0,67$ p > 0,25 p ₂ > 0,25	$95,81 \pm 8,10$ p > 0,2 p ₂ > 0,5
	ОМПЗ n = 5	$7,39 \pm 0,54$ p < 0,001 p ₃ > 0,1	$124,47 \pm 9,61$ p < 0,002 p ₃ > 0,2
ЕЗ + КІ + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	$4,69 \pm 0,34$ p < 0,02 p ₂ > 0,25	$98,65 \pm 10,14$ p > 0,2 p ₂ > 0,6
	ОМПЗ n = 5	$6,02 \pm 0,48$ p < 0,001 p ₃ < 0,002	$102,26 \pm 8,15$ p < 0,05 p ₃ < 0,01
ЕЗ + КІ + ехінацея композитум С + терафлекс	Без ОМПЗ n = 10	$3,85 \pm 0,29$ p > 0,3 p ₂ < 0,01	$83,26 \pm 5,12$ p > 0,9 p ₂ < 0,05
	ОМПЗ n = 5	$4,37 \pm 0,56$ p > 0,2 p ₃ < 0,001	$90,52 \pm 7,40$ p > 0,4 p ₃ < 0,002

Примітки: 1. p – достовірність відмінностей від значень в інтактній групі; 2. p₁ – достовірність відмінностей від показників у щурів з ОМПЗ; 3. p₂ – достовірність відмінностей від показників у щурів із зобом без ОМПЗ; 4. p₃ – достовірність відмінностей від показників у щурів з поєднанням зобу і ОМПЗ.

Поряд зі збільшенням активності КФ у кістковій тканині альвеолярного відростка щурів, яким моделювали ортодонтичне втручання або зоб, у середньому на 31,6% зростала активність ЛФ. При поєднанні цих факторів активність ЛФ збільшилась значніше – на 79,6%. Оскільки активність кісткової ЛФ зростає при інтенсифікації процесів мінералізації, а в нашому дослідженні встановлено підсилення резорбції в альвеолярній кістці при відтворенні зобу або ортодонтичного втручання, зареєстроване підвищення активності ЛФ можна пояснити компенсаторною реакцією на дію патологічних чинників. Причому поєднання цих чинників поглиблює збільшення активності ЛФ, також як і активності КФ та протеолітичних ферментів у кістковій тканині альвеолярного відростка.

Введення шурам 3-ї групи ехінацеї композитум С сприяло нормалізації активності КФ і ЛФ тільки у щурів із зобом без подальшого ортодонтичного втручання ($p > 0,2-0,25$). В альвеолярному відростку щурів, яким відтворювали зоб і ОМПЗ, активність обох фосфатаз зберігалась високою порівняно з рівнем у здорових щурів ($p < 0,001-0,002$ і $p_3 > 0,1-0,2$). Застосування терафлексу, невпаки, призвело до достовірного зниження активності КФ і ЛФ в альвеолярній кістці щурів

4-ї групи, яким фіксували ортодонтичні апарати на тлі експериментального зобу ($p_2 < 0,002$ і $p_3 < 0,01$) для КФ і ЛФ, відповідно), хоча рівень активності фосфатаз не знизився до норми ($p < 0,001$ і $P < 0,05$).

Активність КФ і ЛФ у кістковій тканині альвеолярного відростка достовірно знизилась ($p_2 < 0,1-0,05$ і $p_3 < 0,001-0,002$) до відповідних значень у здорових щурів тільки у тварин 5-ї групи, яким поетапно вводили весь запропонований комплекс препаратів незалежно від проведення ортодонтичного втручання ($p > 0,2-0,9$).

ПІДСУМОК

Таким чином, застосування розробленого комплексу препаратів до і після ортодонтичного втручання ефективно попереджає порушення в альвеолярній кістці і зубах експериментальних тварин. Призначення ехінацеї композитум С, йодиду калію або терафлексу в ідеї монотерапії чинило деякий позитивний вплив на фосфатази альвеолярної кістки. Але повністю попередити порушення активності кісткових фосфатаз і протеїназ вдалося тільки при застосуванні повного комплексу: КІ – впродовж всього лікування, ехінацея композитум С – перед фіксацією закриваючих пружин, терафлекс – після фіксації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабаш Р.Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе / Р.Д. Барабаш, А.П. Левицкий // Бюл. эксперим. биологии. — 1973. — № 8. — С. 65-67.
2. Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В.І. Кравченко, С.В. Постол // Междунар. эндокринол. журнал. — 2011. — №3 (35). — С.26-32.
3. Левицкий А.П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А.П. Левицкий, А.И. Марченко, Т.Л. Рыбак // Лаб. дело. — 1973. — № 10. — С. 624-625.
4. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, І.В. Ходаков, Ю.В. Зеленина // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 3. — С. 17-21.
5. Характеристика експериментальних моделей зоба у щурів / Т.М. Мишуніна, Т.І. Богданова, О.В. Калініченко, Л.І. Пількевич // Ендокринологія. — 2005. — Т.10, №2. — С. 194-200.
6. Buriak V.N. Peculiarities of thyroid pathology in the childhood / V.N. Buriak, E.S. Murashko // Lik. Sprava. — 2012. — N 5. — P.58-63.
7. Determination of pH and total proteins in saliva in patients with and without fixed orthodontic appliances (pilot study) / Zarate D.A.S. [et al.] // Revista Odontologica Mexicana. — 2004. — Vol. 8, N 3. — P. 59-63
8. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat / C.K. Ong [et al.] // Angle Orthod. — 2000. — Vol. 70, N 2. — P. 118-125.
9. Patel A. Medical disorders and orthodontics / A. Patel, D.J. Burden, J. Sandler // J. Orthod. — 2009. — Vol. 36, Suppl. — P.1-21.
10. The effects of orthodontic therapy on periodontal health. A systematic review of controlled evidence / A.M. Bollen [et al.] // J. Am. Dental Association. — 2008. — Vol. 139, N. 4. — P. 413-422.
11. The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat / Yu K. [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2002. — Vol.182, N 2. — P.148-159.
12. Villarino M.E. Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats / Villarino M.E., Lewicki M., Ubios A.M. // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. — 2011. — Vol. 139, N 4, Suppl. — P. 76-82.
13. Zhang Y.L. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells/ Y.L. Zhang, J.A. Frangos, M. Chachisvilis // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2009. — Vol 296, N 6. — P.1391-1399.

REFERENCES

1. Barabash RD, Levickij AP. Kazeinoliticheskaja i BAJeJe-jesteraznaja aktivnost' sljony i sljunnyh zhelez u kryс v postnatal'nom ontogeneze. Bjul. jeksperim. biologii. 1973;8:65-67.
2. Barabash RD, Levickij AP. Dinamika zahvorjuvanosti na patologiju shhitopodibnoi zalozi v Ukraїni. Mezhdunar. jendokrinol. zhurnal. 2011;3(35):26-32.
3. Levickij AP, Marchenko AI, Rybak TL. Sravnitel'naja ocenka treh metodov opredelenija aktivnosti fosfataz sljony. Lab. delo. 1973;10:624-5.
4. Levickij AP, Makarenko OA, Hodakov IV, Zelenina JuV. Fermentativnij metod ocinki stanu kistkovoї tkanini. Odes. med. zhurnal. 2006;3:17-21.
5. Mishunina TM, Bogdanova TI, Kalinichenko OV, Pil'kevich LI. Harakteristika eksperimental'nih modelej zoba u shhuriv. Endokrinologija. 2005;10(2):194-200.
6. Buriak VN, Murashko ES. Peculiarities of thyroid pathology in the childhood. Lik. Sprava. 2012;5:58-63.
7. Zarate DAS. Determination of pH and total proteins in saliva in patients with and without fixed orthodontic appliances (pilot study). Revista Odontologica Mexicana. 2004;8(3):59-63.
8. Ong CK. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. Angle Orthod. 2000;70(2):118-25.
9. Patel A, Burden DJ, Sandler J. Medical disorders and orthodontics. J. Orthod. 2009;36:1-21.
10. Bollen AM. The effects of orthodontic therapy on periodontal health. A systematic review of controlled evidence. J. Am. Dental Association. 2008;139(4):413-22.
11. Yu K. The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2002;182(2):148-59.
12. Villarino ME, Lewicki M, Ubios AM. Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats. Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2011;139(4):76-82.
13. Zhang YL, Frangos JA, Chachisvilis M. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2009;296(6):1391-9.



УДК 616.314.17-77.001:615.477.3

**Є.Л. Альберт,
О.І. Лиско**

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ
НАПРУЖНО-ДЕФОРМОВАНИХ СТАНІВ
ЗУБІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПРИ
ВИКОРИСТАННІ КОМБІНОВАНОЇ ЗНІМНОЇ
ШИНИ-ПРОТЕЗА**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра ортопедичної стоматології
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Фастовець)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
prosthetic dentistry department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

Ключові слова: *напружно-деформовані стани зубів, захворювання пародонту, ортопедичне лікування*
Key words: *stress-strain state of teeth, periodontal disease, prosthetic treatment*

Реферат. Математическое моделирование напряженно-деформированных состояний зубов нижней челюсти при использовании комбинированной съемной шины-протеза. Альберт Є.Л., Лиско О.І. В статье представлены результаты математического моделирования и анализа напряженно-деформированных состояний зубов нижней челюсти при I, II и III степенях тяжести воспалительно-дистрофического процесса в пародонте, а также при использовании комбинированной шины-протеза с многозвеньевым вестибуло-оральным кламмером, каркас которого изготовлен из полиоксиметилена. Доказано, что уменьшение высоты межзубных перегородок, наблюдаемое при пародонтите, увеличивает подвижность зубов в 2,75 раза при I степени патологического процесса, в 6,75 раза – при II степени и в 9,0 раз при III степени ($p < 0,05$). При этом

давление, передаваемое через зубы на костную ткань, превышает физиологическое в 4,08; 5,04; 9,6 раза соответственно для разных степеней тяжести пародонтита ($p < 0,05$). В свою очередь, использование предложенной шины-протеза позволяет уменьшить перемещение нижних резцов в среднем до $0,135 \pm 0,051$ мм, что соизмеримо с физиологическими показателями ($p > 0,05$). В то же время напряжение, которое передается на костную ткань альвеолы, приближается к значениям интактного пародонта и составляет в среднем $1,6 \pm 0,50$ МПа ($p > 0,05$).

Abstract. Mathematic modeling of stress-deformed states of low jaw teeth while using combined removable splint-denture. Albert Ye.L., Lysko O.I. The article presents the results of mathematical modeling and analysis of the stress-strain states of the lower incisors in the 1-st, 2-nd and 3-d degrees of inflammatory degenerative process in the periodontium; and while using combined splint-denture with continuous vestibular-oral clasp and polyoxymethylene framework. It is proved that reduction in height of interdental septa observed in periodontitis increases tooth mobility by 2.75 times in the first degree of the pathological process; by 6.75 times - in the second degree; and by 9.0 times - in the third degree ($p < 0.05$). The pressure on the bone tissue transmitted through the teeth exceeds physiological one by 4.08; 5.04; 9.6 times for different degrees of severity of periodontal disease ($p < 0.05$). In its turn, use of the proposed design of splint-denture reduces movement of the lower incisors in average up to 0.135 ± 0.051 mm, that is equal to physiological parameters ($p > 0.05$). At the same time, the stress, transmitted on the alveolar bone tissue is near the values of intact periodontium ($p > 0.05$), 1.6 ± 0.50 Mpa on average.

Складність протезування дефектів зубних рядів на тлі запально-дистрофічних процесів у пародонті полягає в необхідності використання як опори зубів, що мають низьку функціональну витривалість. Тому обґрунтування конструкційних особливостей зубних протезів залежно від стану опорних тканин залишається важливим завданням ортопедичної стоматології [2]. Можливим шляхом вирішення проблеми, що існує, є застосування новітніх матеріалів та технологій для їх виготовлення, здатних значно підвищити функціональну цінність конструкцій [4]. У свою чергу, обґрунтувати ефективність запропонованих методик з точки зору біомеханіки дозволяють сучасні комп'ютерні технології, зокрема використання спеціалізованих програм з оцінки напружено-деформованих станів (НДС) технічних систем, які засновані на методі механіко-математичного моделювання - методі кінцевого елемента [5].

Отже, мета представленої дослідження - вивчення ефективності комбінованої знімної шини-протеза власної конструкції для іммобілізації опорних зубів при різному ступені тяжкості запально-дистрофічних процесів у пародонті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення напружено-деформованих станів зубів нижньої щелепи проводили для різних ступенів тяжкості пародонтиту за класифікацією Данилевського М.Ф. (1994) (I - зниження висоти міжальвеолярних перегородок на 1/3 висоти; II - на 1/2; III - на 2/3) [1], а також при накладанні комбінованої знімної протеза-шини з багатоланковим вестибулооральним кламером, каркас якого виготовлений з поліоксиметилену (рис. 1) [3].

В основі методу кінцевих елементів лежить дискретизація об'єкта для розв'язання рівнянь механіки суцільного середовища з припущенням, що ці співвідношення виконуються в межах кожної кінцевої ділянки. Таким чином, завдання математичного описання кінцевого елемента зводиться до того, щоб зв'язати переміщення й сили, що діють у вузлах.



Рис. 1. Комбінована знімна шина-протез власної конструкції

Розрахунок здійснювався для об'ємних комп'ютерних моделей, побудованих методом кінцевих елементів з використанням програми «Т-Flex» (рис. 2). При цьому, на моделях нижньої щелепи, що досліджувалися, були відтворені всі тканини пародонта (компактна пластинка, губчаста кістка, періодонт, цемент кореня, дентин та емаль зуба, окрім підслизового шару і власне слизової оболонки), з урахуванням ступеня резорбції міжальвеолярної перегородки. Фізико-механічні властивості поліоксиметилену, а також

тканин пародонта, зокрема твердість, жорсткість, коефіцієнт Пуассона, пружність, модуль Юнга, були взяті з літературних джерел [5].

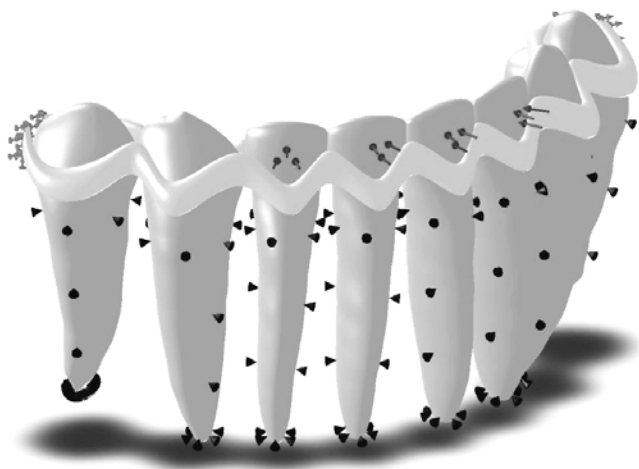


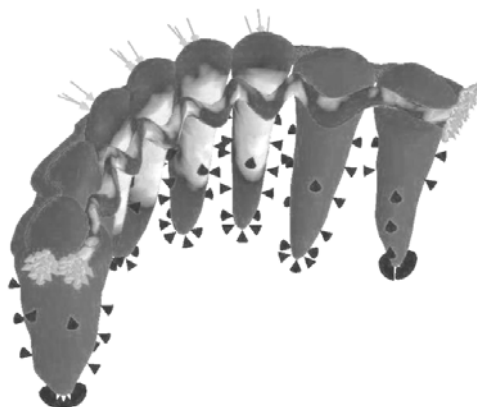
Рис. 2. Модель напружно-деформованих станів зубів нижньої щелепи при використанні комбінованої знімної шини-протеза

Результати моделювання оцінювалися за двома показниками: максимальна величина переміщення різців щодо первісного положення в напрямку дії сили та величина результуючих напруг за рівнянням Губера – Мізеса під максимально можливим з умов експлуатації навантаженням, яке становить 100 Н на кожний зуб та прикладається під кутом 45°. З огляду на те, що шина на різцях має найменшу твердість, навантаження іклів, а особливо премолярів, не дозволяє достатньою мірою оцінити її ефективність, тому у моделі було обране навантаження чотирьох різців, як найбільш критичне для функціонування конструкції.

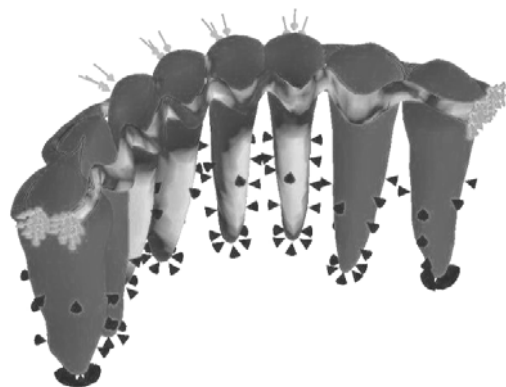
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У представленій кінцево-елементній моделі зуб розглядався як тверде тіло, що фіксоване в періодонтальному просторі, який має шість ступенів свободи: три поступові та три обертальні відносно трьох ортогональних осей. Отже, рухомість зуба визначалася можливими сумарними переміщеннями навколо цих осей. З іншого боку, як пружне тіло зуб мав нескінченну кількість ступенів свободи. Найбільш вірогідними при цьому були деформації розтягнення, стиснення та крутіння навколо повздожньої осі зуба, а також вигин у вестибуло-оральному або мезіодистальному напрямках. Знаючи умови закріплення пружного тіла та навантаження, що деформують у різних напрямках, ми встановили пружні переміщення усіх точок перетину зуба. Саме всі ці переміщення зуба як твердого, так і

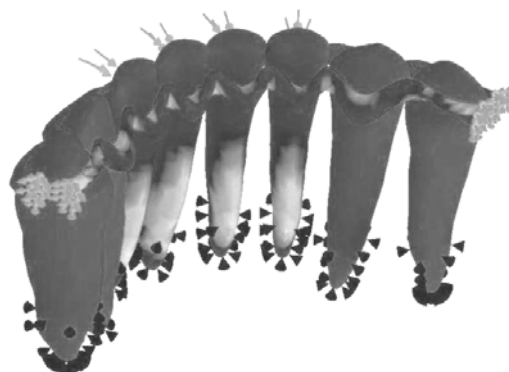
пружного, тіла визначали його сумарні переміщення, які в клінічній стоматології називають рухомістю зуба.



а



б



в

Рис. 3. Характерний розподіл напруження при використанні протеза-шини при різному ступені запально-дистрофічного процесу в пародонті: а – I ступінь; б – II ступінь; в – III ступінь (найменше зафарбовування на рисунку описує ділянки найбільшого напруження)

При імітації відкушування силою 100 Н максимальне переміщення зубів, що вивчались, становило $0,12 \pm 0,04$ мм. При моделюванні I ступеня тяжкості пародонтиту цей показник дорівнював

0,33±0,09 мм; II ступеня – 0,81±0,37 мм; III ступеня – 1,08±0,39 мм. Тобто зменшення висоти міжзубних перегородок, що спостерігається при пародонтиті, збільшує рухомість зубів у 2,75 разу при I ступені патологічного процесу, в 6,75 разу – при II ступені та в 9,0 разів при III ступені ($p < 0,05$). У свою чергу, використання запропонованого протеза-шини дозволило зменшити переміщення нижніх різців у середньому до 0,135±0,051 мм ($p < 0,05$).

Тиск, який передавався на кісткову тканину альвеоли під час максимального навантаження на зуб при здоровому пародонті, становив 2,4±0,78 МПа. Разом з тим, максимальна величина еквівалентного навантаження на поверхні зуба при резорбції альвеолярної кістки для I, II та III ступенів тяжкості запально-дистрофічного процесу в пародонті становила відповідно 10,2±3,0 МПа, 12,6±3,9 МПа та 24,0±7,6 МПа. Таким чином, тиснення, що передається через зуби на кісткову тканину, перевищує фізіологічне в 4,08; 5,04; 9,6 разу відповідно для різних ступенів тяжкості пародонтиту, і є фактором, що руйнує пародонт за рахунок стимулювання резорбтивних процесів в альвеолярній кістці за принципом ортодонтичних апаратів.

Максимальна величина напруги при шинуванні зубів становила 1,6±0,50 МПа, що свідчить про компенсацію напружено-деформованих станів. Таке навантаження пародонта слід вважати фізіологічним, тобто тим, що стимулює репаративні процеси в кістковій тканині завдяки сприянню мікроциркуляторній гемодинаміці. При цьому характерним є розподіл оклюзійного навантаження при різних ступенях патологічного процесу в пародонті (рис. 3). Локалізація вогнищ напружено-деформованих станів залежить від ступеня резорбції кісткової тканини пародонта. Як видно, найбільше навантаження при зниженні

висоти міжальвеолярної перегородки на 1/3 приходиться на язикову поверхню альвеолярної лунки, при цьому воно перевищує фізіологічне в 2,1–2,4 разу. Решта напружено-деформованих станів компенсуються шиною-протезом. При збільшенні резорбції кісткової тканини приблизно до середини лунки при II ступені пародонтита компенсаційний ефект шини дещо знижується: напруження на рівні нижньої третини кореня зберігається, але не перевищує критичні значення. При резорбції кісткової тканини більше ніж 2/3 висоти перегородки найбільше навантаження спостерігається для верхівкової частини коренів нижніх зубів, при цьому сумарна величина напруги не перевищує гранично допустиму.

Таким чином, розроблена конструкція за рахунок властивостей матеріалу, який використовується для її виготовлення, здатна компенсувати перевантаження зубів, а отже і тканин пародонта, внаслідок резорбтивних процесів у кістковій тканині. Показники переміщення та напруги, зареєстровані при використанні знімної шини-протеза, не перевищують фізіологічних меж ($p > 0,05$).

ПІДСУМОК

Аналіз показників переміщення і напруг, одержаних внаслідок проведеного математичного моделювання, показав, що для всіх величин кісткової резорбції запропонований варіант комбінованої шини-протеза дозволяє зсув зубів під дією сили, що зміщує, в межах припустимих фізіологічних значень. Отримані результати дозволяють зробити висновок про ефективність конструкції для іммобілізації зубів при різному ступені резорбції міжзубних перегородок, які відповідають тяжкості патологічного процесу в пародонті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мельничук Г.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування / Г. М. Мельничук, М.М. Рожко, Л.В. Завербна. – Івано-Франківськ: Б.В., 2011. – 328 с.
2. Ортопедична складова комплексного лікування генералізованого пародонтиту / В.П. Неспрядько, І.О. Жданович // *Соврем. стоматология*. – 2012. – № 1. – С.30-34.
3. Пат. 64755 Україна, МПК А 61 С 13/00. Комбінована знімна шина-протез для лікування захворю-

- вань пародонта / Є.Л. Альберт, О.В. Громов, Зубко В.В. [и др.] (UA). - № u201111682; заявл. 04.10.2011; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 21.
4. Трофіменко О.А. Шляхи оптимізації обґрунтування вибору конструкцій зубних протезів при захворюваннях тканин пародонта / О.А. Трофіменко // *Соврем. стоматология*. – 2007. – № 2. – С. 134-139.
5. Чуйко А.Н. Биомеханика в стоматологии: монография / А.Н. Чуйко, И.А. Шинчуковский. – Х.: Изд-во «Форт», 2010. – 516 с.

REFERENCES

1. Melnichuk GM, Rozhko MM, Zaverbna LV. GIngIvIt, parodontit, parodontoz: osoblivostI IIkuvannya. Ivano-FrankIvsk: BV. 2011;328.
2. Nespryadko VP, Zhdanovich IO. Ortopedichna skladova kompleksnogo IIkuvannya generallIzovanogo parodontitu. *Sovrem stomatologiya*. 2012;1:30-34.
3. Albert EL, Gromov OV, Zubko VV. Pat 64755 UkraYina, MPK A 61 S 13/00. KombInovana znImna shina-protez dlya IIkuvannya zahvoryuvan parodonta. UA. - N u201111682; zayavl.04.10.2011; opubl. 10.11.2011, Byul. N 21.
4. Trofimenko OA. Shlyahi optimIzatsIYi obGrun-tuvannya vboru konstruktSIy zubnih protezIv pri zahvo-ryuvannyah tkanin parodonta *Sovrem. stomatologiya*. 2007;2:134-9.
5. Chuyko AN, Shinchukovskiy IA. Biomehanika v stomatologii: monografiya. H: Izd-vo «Fort». 2010;516.



УДК 616.31-053.2(477.75)

**Н.В. Бушма,
К.Н. Косенко,
О.В. Деньга**

**РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И
ИНТЕНСИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У
ДЕТЕЙ г. СИМФЕРОПОЛЯ**

*ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»
Одесса, 65000, Украина
SE «The Institute of Dentistry of the NAMS of Ukraine»
Odessa, 65000, Ukraine*

Ключевые слова: дети, основные стоматологические заболевания, фиссуры моляров, электрометрия
Key words: children, basic dental diseases, fissures of molars, electrometry

Реферат. Поширеність та інтенсивність основних стоматологічних захворювань у дітей м. Сімферополя. Бушма Н.В., Косенко К.Н., Деньга О.В. *На сьогодні, незважаючи на наявність сучасних ефективних засобів гігієни порожнини рота і профілактики стоматологічних захворювань, що дозволили знизити їх інтенсивність, поширеність захворювань залишається дуже високою. Одним з методів профілактики карієсу зубів у дітей віком 6-7 років є запечаткування фісур молярів як найуразливіших ділянок зубів, при якому є ряд проблем, пов'язаних зі складним рельєфом фісур. Метою цього дослідження було вивчення поширеності й інтенсивності стоматологічних захворювань і тенденції їх розвитку, а також електрометричних показників фісур зубів у дітей 6-7 років м. Сімферополя. Було обстежено 87 дітей 6-7 років (1-ї класи шкіл м. Сімферополя). При цьому оцінювалися стан твердих тканин зубів (КПз, КПп, КПВз, КПВп, каріозні порожнини, пломби, пігментні плями, ускладнення в структурі каріозних уражень), стан тканин пародонту (РМА %, кровоточивість, проба Шиллера-Писарева, СРІТН) і рівень гігієни порожнини рота (Silness-Loe, Stallard). Для діагностики електрометрії твердих тканин фісур зубів використовували апарат ДентЕст. Проведені дослідження основних стоматологічних захворювань і електрометричних показників твердих тканин фісур молярів у дітей 6-7 років м. Сімферополя свідчать про незадовільну гігієну порожнини рота, високу ураженість карієсом тимчасових і постійних зубів і тенденції до збільшення останнім часом поширеності карієсу зубів постійного прикусу у дітей 6-7 років, необхідність розробки і впровадження лікувально-профілактичних заходів, які дозволять не допустити виникнення каріозного процесу в зубах постійного прикусу.*

Abstract. The prevalence and intensity of the main dental diseases in children of Simferopol. Bushma N.V., Kosenko K.N., Denga O.V. *At present, despite the availability of modern effective oral hygiene means and prevention of dental diseases, which reduced their intensity, disease prevalence remains high. One method of dental caries preventing in children aged 6-7 years is a fissure sealing of molars, the most vulnerable areas of the newly erupted teeth, having a number of problems associated with a complex fissures relief. The purpose of this study was to investigate the prevalence and intensity of dental diseases and their development trends, as well as indicators of*

electrometric fissures of teeth in children aged 6-7 years of Simferopol. 87 children aged 6-7 years (first classes schools in Simferopol) were examined. In this case, assessed the state of hard dental tissues (CFt, CFf, CFDt, CFdf, cavities, fillings, chalk spots, depigmentation, complications in the structure of lesions), the state of periodontal tissue (PMA%, bleeding, Schiller-Pisarev test, CPITN) and oral hygiene (Silness-Loe, Stallard) were examined. For diagnosing electrometry of hard tissues of dental fissures DentiEst apparatus was used. Studies of major dental diseases and electrometric indicators of hard tissues of molars fissures in children under study testifies to a high caries incidence in temporary and permanent teeth and a tendency to increase of caries prevalence of permanent occlusion in these children, poor oral hygiene and the need to develop and implement treatment and preventive measures that not allow the development of caries process in the teeth of permanent occlusion.

В настоящее время, несмотря на наличие современных эффективных средств гигиены полости рта и профилактики стоматологических заболеваний, позволивших снизить их интенсивность, распространенность заболеваний остается высокой [1, 2, 4]. Одним из методов профилактики кариеса зубов у детей в возрасте 6-7 лет является запечатывание фиссур моляров как наиболее уязвимых участков вновь прорезавшихся зубов [3, 5, 6, 8]. Из-за сложного рельефа фиссур зубов существуют проблемы, связанные с их стерилизацией и сами методы их запечатывания нуждаются в усовершенствовании. Кроме того, представляет интерес установление корреляционной связи электрометрических показателей твердых тканей фиссур и основных показателей, характеризующих состояние тканей пародонта, твердых тканей зубов и уровня гигиены полости рта, для разработки необходимых лечебно-профилактических мероприятий.

Целью данного исследования было изучение распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний и тенденции их развития, а также электрометрических показателей фиссур зубов у детей 6-7 лет г. Симферополя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В условиях стоматологического кабинета было обследовано 87 детей 6-7 лет (1-е классы школ г. Симферополя). При этом оценивались состояние твердых тканей зубов по индексам КПз, КПп, КПУз, КПУп, кариозные полости, пломбы, меловые, пигментные пятна, осложнения в структуре кариозных поражений, состояние тканей пародонта (PMA %, кровоточивость, проба Шиллера-Писарева, CPITN) и уровень гигиены полости рта (Silness-Loe, Stallard). Электрометрическая диагностика твердых тканей фиссур зубов проводилась по методике [7] с использованием аппарата ДентЭст.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой поражаемости детей г. Симферополя кариесом зубов временного прикуса. Распространённость кариеса зубов временного прикуса составила 95,7%, что соответствует градации

ВОЗ – массовая. В индексе КПП кариозные полости составили 74,46%, пломбы – 25,54%. В структуре кариозных поражений осложнения составили 18,87%. У 6,9% детей отмечались меловые пятна, а у 19,5% детей – пигментные пятна. Индекс НИК по КПз составил 9,81. При этом у 31,25% детей КПз = 8, у 31,25 % КПз = 10, у 18,75 детей КПз = 11, по 6,25% детей имели 9, 12 и 13 кариозных зубов. 10 детей входили в группу НИК, как по КПз, так и по КПУз.

Распространённость кариеса зубов постоянного прикуса у этой возрастной группы детей составила 44,6%, что является достаточно высоким показателем.

В структуре индекса КПУз кариес составил 80%, пломбы составили – 4,71%, а удаленные зубы составили 15,29%. Диагноз «осложнённый кариес» был поставлен в 5,88% случаев. Индекс НИК зубов постоянного прикуса составил 2,13. 5 кариозных моляров было у одного ребёнка, по 3 и 4 кариозных зуба – у 25,0% детей. По 2 кариозных зуба было у 26% детей и по одному кариозному зубу выявлено у 43,73% детей группы НИК по КПУз.

Сравнивая данные 2010 года и данные обследования 1983 года (табл. 1), можно отметить увеличение в настоящее время количества осложнений и запломбированных зубов временного прикуса на 65,79 %. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению поражаемости зубов постоянного прикуса детей г. Симферополя. Так, в 1983 году индекс КПУз составлял 0,36, а в 2010 – 0,83, что больше в 2,31 раза. Эта же тенденция отмечена и в индексе НИК по КПУз – в 1983 году он составил 1,11, а в 2010 – 2,13.

Средний показатель количества мягкого налета в преддесневой области зубов по индексу Silness-Loe у детей составил 1,57 (табл. 2). У 14,89 % детей в группе налет не определялся визуально, но отмечалось небольшое количество мягкого налета на кончике зонда. У 61,7 % детей определялось большое количество мягкого налета на кончике зонда. У 2,13 % детей налет определялся в преддесневой области визуально.

Таблиця 1

Интенсивность поражения кариесом зубов детей 6-7 лет г. Симферополя

Год обследования	КПЗ	КПП	К	Меловое пятно	Пигментное пятно	П	Осл.	КПУз	КПУп	К	П	У	Осложнения
2010 n = 47	6,21± 0,41 p>0,1	7,4± 0,40 p>0,1	5,51± 0,45 p>0,1	14 зубов (47 чел.) 0,3±0,02	30 зубов (47 чел.) 0,63±0,04	1,89± 0,15 p<0,001	1,04± 0,10	0,83± 0,07 p<0,001	0,85± 0,07 p<0,001	0,68± 0,05 p<0,001	0,04± 0,004 p>0,1	0,13± 0,01	0,04± 0,004
1983 n = 28	6,46± 0,39	6,68± 0,40	5,53± 0,42	-	-	1,14± 0,1	0	0,36± 0,02	0,36± 0,02	0,32± 0,02	0,04± 0,004	0	0

Примечание: p – показатель достоверности отличий 2010 г. от 1983 г.

Среднее по группе значение индекса Stallard составляло 1,78. При этом у 12,77 % детей окрашивалось не более 1/3 поверхности коронки. У 25,53% детей окрашивалось от 1/3 до 2/3 поверхности коронки и у 6,38% детей окрашивалось более 2/3 поверхности коронки.

Уровень гигиены полости рта у 27,66% детей был удовлетворительным, у 57,45% – неудовлетворительным, и у 14,89% детей – плохим.

Степень тяжести гингивита в среднем по группе по индексу Рамга составила 16,5% (табл. 2). Легкая степень тяжести гингивита отмечена у 76,6% детей, средняя степень – у 21,28% детей. Лишь у 2,13% детей явления гингивита отсутствовали.

Точечные кровоизлияния были отмечены у 12,77% обследованных детей, отсутствие крово-

точивости – у 14,89% детей и появление пятен (2 балла) – у 2,13% детей. Зубной камень обнаружили у 8,51% детей. Патологические карманы отсутствовали. Индекс нуждаемости в лечении заболеваний тканей пародонта у детей по группе составил 0,79. Степень воспалительного процесса, оцениваемая по интенсивности окрашивания десен (проба Шиллера-Писарева), свидетельствовала, что светло-желтое окрашивание (1 балл) было у 68,09% детей, 2 балла – светло-коричневое окрашивание было у 19,15% детей и отсутствие окрашивания (0 баллов) отмечено у 12,77% детей.

Проведенное анкетирование показало, что регулярно чистят зубы 34,04% детей, нерегулярно – 53,19%. Один раз в сутки чистили зубы 51,06% детей, два раза в сутки 27,66% детей.

Таблиця 2

Состояние тканей пародонта и уровень гигиены полости рта у детей 6-7 лет г. Симферополя

Silness-Loe	Stallard	Уровень гигиены, %	РМА, %	Индекс кровоточивости	Ш-П	Зубной камень	Пат. карман	СРITN
1,57±0,11	1,78±0,13	хор. 0 уд. 27,66 неуд. 57,45 плох. 14,89	16,5	1,34±0,12	0,93±0,1	0,02±0,01	0	0,79±0,1

Результаты проведенных электрометрических исследований моляров в фиссурах показали, что электрометрический параметр (ЭП) лежал в пределах 30-140 от. ед. и среднее по группе значение составляло 65 от. ед. Этот результат свидетельствует о достаточно высокой электрической проводимости твердых тканей зубов на этих участках по сравнению с другими зубами. Низкое электрическое сопротивление в фиссурах

свидетельствует о повышенной вероятности возникновения или уже существования в них кариозного процесса и требует проведения лечебно-профилактических мероприятий в них в первую очередь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что при повышенной проводимости твердых тканей зубов в фиссурах обследованных детей 6-7 лет, неудовлетворительной

гигиене полости рта, высокой поражаемости кариесом временных и постоянных зубов и наблюдающейся тенденции к увеличению распространенности кариеса зубов постоянного прикуса

необходима разработка и внедрение лечебно-профилактических мер, которые позволят не допустить возникновения кариозного процесса в зубах постоянного прикуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Н.Е. Организация и проведение профилактики кариеса зубов у детей с использованием герметиков и фторсодержащих аппликационных средств: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. / Н.Е. Абрамова. – СПб., 2000. – 18с.
2. Деньга О. В. Адаптогенные профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 / О.В. Деньга. – Одесса, 2000. – 40 с.
3. Кисельникова Л.П. Фиссурный кариес (диагностика, клиника, прогнозирование, профилактика, лечение): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук. / Л.П. Кисельникова. – Екатеринбург, 1996. – 42 с.
4. Косенко К.Н. Эпидемиология основных стоматологических заболеваний у населения Украины и пути их профилактики: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 / К.Н. Косенко. – Одесса, 1993. – 36 с.

5. Кузьмина И.Н. Герметизация фиссур как метод профилактики кариеса жевательной поверхности моляров / И.Н. Кузьмина // Стоматология для всех. – 1998. – №2 (3). – С.21-22.
6. Куцевляк В.Ф. Герметизация фиссур – метод современной профилактики кариеса / В.Ф. Куцевляк, С.В. Полякова, Л.Ю. Пушкар // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 2. – С. 60-62.
7. Леонтьев В.К. Электрометрическая диагностика начального, фиссурного рецидивного кариеса и других поражений твердых тканей зубов с законченной минерализацией эмали: метод. рекомендации / В.К. Леонтьев, Г.Г. Иванова, Т.Н. Жорова. – Омск, 1988. – 17 с.
8. Профилактика кариеса зубов с применением аппликационных средств и фиссурных герметиков: учеб. пособие / Ю.А. Федоров, В.А. Дрожжина, Н.Е. Абрамова [та ін]. – СПб. : СПб МАПО, 1996. – 28 с.

REFERENCES

1. Abramova NE. Organizatsiya i provedenie profilaktiki kariesa zubov u detey s ispolzovaniem germetikov i ftorsoderzhaschih aplikatsionnyih sredstv: avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni kand. med. nauk. SPb. 2000;18.
2. Denga OV. Adaptogennyye profilaktika i lechenie osnovnyih stomatologicheskikh zabolevaniy u detey: avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni d-ra med. nauk: spets. 14.01.22. Odessa. 2000;40.
3. Kiselnikova LP. Fissurnyy karies (diagnostika, klinika, prognozirovanie, profilaktika, lechenie): avtoref dis na soiskanie uchen stepeni d-ra med nauk. Ekaterinburg. 1996;42.
4. Kosenko KN. Epidemiologiya osnovnyih stomatologicheskikh zabolevaniy u naseleniya Ukrainy i puti ih profilaktiki: avtoref dis na soiskanie uchen stepeni d-ra med nauk: spets 14.01.22. Odessa. 1993;36.

5. Kuzmina IN. Germetizatsiya fissur kak metod profilaktiki kariesa zhevatelnoy poverhnosti molyarov. Stomatologiya dlya vseh. 1998;2(3):21-22.
6. Kutsevlyak VF, Polyakova SV, Pushkar LYU. Germetizatsiya fissur – metod sovremennoy profilaktiki kariesa. Suchasni medichni tehnologii. 2009;2:60-62.
7. Leontev VK, Ivanova GG, Zhorova TN. Elektrometricheskaya diagnostika nachalnogo, fissurnogo retsidivnogo kariesa i drugih porazheniy tverdyih tkaney zubov s zakonchennoy mineralizatsiey emali: metod rekomendatsii. Omsk. 1988;17.
8. Fedorov YuA, Drozhzhina VA, Abramova NE. Profilaktika kariesa zubov s primeneniem aplikatsionnyih sredstv i fissurnyih germetikov: ucheb posobie SPb: SPb MAPO. 1996;28.



УДК 616.311-084:618.19-006-08:615.277

**О.В. Денга,
Е.С. Шумилина**

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ СОПР, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ, У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»
Одесса, 65000, Украина
SE « Institute of Dentistry of NAMS of Ukraine»
Odessa, 65000, Ukraine

Ключевые слова: комплексная профилактика, лечение, мукозит, химиотерапия, рак молочной железы
Key words: comprehensive prophylaxis, treatment, mucositis, chemotherapy, breast cancer

Реферат. Профилактика та лікування уражень СОПР, зумовлених хіміотерапевтичним лікуванням, у хворих на рак молочної залози. Денга О.В., Шуміліна К.С. Метою цієї роботи було вивчення в клініці ефективності розробленого комплексного лікування та профілактики ускладнень хіміотерапії в порожнині рота у хворих на рак молочної залози. У ротовій рідині хворих на рак молочної залози після проведення хіміотерапії, санації, професійної гігієни порожнини рота і призначення комплексу супровідної терапії досліджували активність еластази, лізоциму, каталази, уреаз, вміст малонового діальдегіду і ступінь дисбіозу. Активність еластази при первинному обстеженні перевищувала норму в 4 рази. Через 1 місяць зменшилася в 2,1 разу. Через 6 місяців знизилася до нормального рівня. Первинний аналіз активності лізоциму показав зниження її в 9 разів. Через 1 місяць вона зросла в 4,4 разу, а через 6 місяців - в 9,7 разу. Активність уреаз на першому етапі в кілька разів перевищувала нормальні показники. Через 1 місяць знизилася на 49,0%, а через 6 місяців - до нормального рівня. Розрахунок ступеня дисбіозу (СД) в ротовій порожнині виявив дуже високі значення цього показника (в середньому 46). Через 6 місяців СД становив 1,5. Активність каталази при первинному обстеженні була на порядок знижена. Через 1 місяць підвищилася в 4,3 разу і на останньому етапі відповідала нормальним значенням. Вміст малонового діальдегіду (МДА) при первинному обстеженні був підвищений у середньому на 66,7%. Через 1 місяць знизився на 40,4% і відповідав нормальним значенням. Через 3 та 6 місяців цей показник зберігався на низькому рівні. Проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність запропонованого комплексу супровідної терапії у порожнині рота і є підставою для впровадження схеми лікування мукозиту, індукованого хіміотерапією.

Abstract. Prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced oral lesions in patients with breast cancer. Denga O.V., Shumilina Ye.S. Our aim was to study the efficacy of developed multimodality therapy and prophylaxis of complications of chemotherapy in the oral cavity of patients with breast cancer. We studied activity of elastase, lysozyme, catalase, urease, malondialdehyde content and the degree of dysbiosis in the oral fluid of patients with breast cancer after chemotherapy, dental prophylaxis, professional oral hygiene and accompanying multimodality therapy. At baseline elastase activity was above normal by 4 times. In 1 month it decreased by 2.1 times. After 6 months it decreased to normal level. The primary analysis showed a decrease of lysozyme activity by 9 times. After 1 month it increased by 4.4 times, and after 6 months – by 9.7 times. At baseline urease activity was several times higher than normal level. After 1 month it decreased by 49.0%, and after 6 months - up to the normal level. The degree of dysbiosis (DD) in the oral cavity revealed a very high values of this parameter (mean - 46). After 6 months DD was 1.5. At baseline catalase activity was low. After 1 month it increased by 4.3 times, and then it correspond to the normal values. At baseline the content of malondialdehyde (MDA) was increased by 66.7%. After 1 month it decreased by 40.4% and corresponded to normal values. After 3 and 6 months the rate remained at a low level. Study showed a high therapeutic efficacy of the proposed multimodality therapy. The scheme can be used for treatment of chemotherapy-induced mucositis.

Проведенные нами исследования показали высокую распространенность заболеваний твердых тканей зуба и пародонта, а также изменений в СОПР, вызванных химиотерапевтическим лечением [4].

Целью данной работы было изучение в клинике эффективности разработанной комплексной поддерживающей терапии химиотерапевтического лечения больных раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ротовой жидкости больных раком молочной железы после проведения химиотерапии и назначения комплекса поддерживающей терапии оценивали уровень воспалительного процесса по активности эластазы [1], состояние неспецифической резистентности по активности лизоцима [6], уровень антиоксидантной защиты по активности каталазы [3], степень микробной

обсеменённости полости рта по активности уреазы [2], содержание малонового диальдегида (ПОЛ) [8] и степень дисбиоза (соотношение уреазы/лизоцим) [9]. Всем пациенткам проводили

санацию и профессиональную гигиену полости рта. В основной группе назначали комплекс препаратов (табл.1), а в группе сравнения базовую терапию.

Таблица 1

Комплексная терапия и профилактика поражений слизистой оболочки полости рта после химиотерапевтического лечения

Препарат	Способ применения и дозы
За неделю до 2-го курса ХТ, через 6 мес. – 1 месяц	
Кальцид	1 таб. 3 раза в день
Намацит	3 г на 250 мл воды 2 раза в день
Лактовит	1 капс. 2 раза в день
За 1 нед. до и 2 нед. после каждого курса ХТ	
Лизомукоид	2 чайн. ложки эликсира на 0,25 мл воды, полоскать полость рта 4-5 раз в день
Квертулин (гель)	3-4 раза в день после еды аппликации на слизистую оболочку полости рта

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования активности эластазы в ротовой жидкости больных раком молочной железы свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе в полости рта после проведения химиотерапии (табл. 2). Уровень этого маркера воспаления в ротовой жидкости при первичном обследовании превышал эти показатели у пациентов без соматической патологии более, чем в 4 раза. Анализ ротовой жидкости, проведенный через 1 месяц, показал достоверное снижение активности эластазы в обеих группах. При этом в группе сравнения этот показатель уменьшился в 1,4 раза ($p_1 < 0,01$), а в основной группе – в 2,1 раза ($p_1 < 0,001$). Если при первичном исследовании в уровне активности эластазы между группами не было различий ($p > 0,4$), то через 1 месяц изучаемый показатель в основной группе пациенток, получавших комплексную терапию, был досто-

верно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Через 3 месяца активность эластазы в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток была низкой по сравнению с исходными значениями. При этом уровень этого показателя в основной группе был в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,02$), что свидетельствует о меньшей выраженности воспаления в полости рта пациенток основной группы. Проведение биохимического анализа через 6 месяцев зарегистрировало снижение активности эластазы в ротовой жидкости пациенток основной группы до нормального уровня. А в ротовой жидкости группы сравнения активность эластазы, несмотря на снижение по отношению к исходному уровню, была в 2 раза выше нормальных значений (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии комплекса поддерживающей терапии.

Таблица 2

Активность эластазы в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, мк-кат/л

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,36±0,09	1,47 ± 0,09	1,06 ± 0,08 $p_1 < 0,01$	0,90 ± 0,07 $p_1 < 0,001$	0,72 ± 0,09 $p_1 < 0,001$
Основная		1,60 ± 0,11 $p > 0,4$	0,74 ± 0,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	0,61 ± 0,08 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$	0,43 ± 0,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$

Примечания: в табл. 2-6. p – достоверность отличий между группами, p_1 – достоверность отличий по отношению к исходному уровню.

В таблице 3 обобщены результаты исследования активности лизоцима в ротовой жидкости пациенток на различных сроках лечения. Первичный анализ, проведенный через 4 дня после химиотерапии, показал очень резкое снижение этого показателя неспецифической резистентности в полости рта. По сравнению с нормальными значениями активность лизоцима в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток после проведения химиотерапии снижена почти в 9 раз, что говорит о существенном угнетении

местного неспецифического иммунитета и большой вероятности развития стоматологической патологии. Через 1 месяц после проведения санации полости рта у пациенток группы сравнения активность лизоцима в их ротовой жидкости выросла в 2,2 раза. При этом в основной группе после дополнительного назначения комплекса поддерживающей терапии активность лизоцима повысилась более существенно – в 4,4 раза ($p < 0,001$).

Таблица 3

Активность лизоцима в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, ед/л

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения		4,7 ± 0,6	10,3 ± 1,1 $p_1 < 0,002$	21,8 ± 1,9 $p_1 < 0,001$	18,1 ± 2,4 $p_1 < 0,001$
	97±16				
Основная		6,2 ± 0,9 $p > 0,2$	27,5 ± 0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	39,6 ± 5,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	60,4 ± 7,2 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Оценивая активность лизоцима через 3 месяца, мы отметили дальнейший рост этого показателя неспецифического иммунитета в ротовой полости пациенток обеих групп. Однако в основной группе рост активности лизоцима был более значителен ($p < 0,01$). На заключительном этапе биохимического исследования уровень лизоцима в основной группе в 3,3 раза превышал значения этого показателя в группе сравнения ($p < 0,001$). В конечном итоге за наблюдаемый период активность лизоцима в группе сравнения увеличилась в 3,8 раза, а в основной – в 9,7 (табл. 3). Полученные результаты позволяют отметить выраженное иммуностимулирующее действие предложенного комплекса, что весьма важно для пациентов со злокачественными новообразованиями. К сожалению, уровень этого основного показателя неспецифической резистентности в полости рта даже у пациенток основной группы за 6 месяцев не достиг нормальных значений. Возможно, для полной нормализации уровня лизоцима в полости рта необходим более длительный прием комплекса, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

В таблице 4 представлены результаты оценки активности уреазы – фермента, который вырабатывают условно-патогенные и патогенные микроорганизмы. Поэтому по уровню активнос-

ти этого фермента можно косвенно судить о степени микробной обсемененности ротовой полости. Как видно из представленных данных, активность уреазы в ротовой жидкости обеих групп на первом этапе исследования в несколько раз превышала эти показатели у пациентов без соматической патологии. При проведении исследований ротовой жидкости через 1 месяц было установлено снижение активности уреазы в ротовой жидкости группы сравнения на 23,4% ($p_1 > 0,1$), а в основной группе – на 49,0% ($p < 0,05$). Достоверное уменьшение активности уреазы в ротовой жидкости группы сравнения было зарегистрировано только через 6 месяцев после начала наблюдения.

При этом в ротовой жидкости основной группы пациенток активность уреазы была на достоверно высоком уровне на всех этапах применения комплекса поддерживающей терапии ($p < 0,02 - 0,05$, табл. 4). Важно подчеркнуть, что через 6 месяцев активность уреазы в ротовой жидкости пациенток основной группы, которым назначали исследуемый комплекс препаратов, снизилась до нормального уровня. Вероятно, полученный результат связан с повышением неспецифической резистентности в ротовой полости под влиянием назначения регулярных курсов разработанного комплекса.

**Активность уреазы в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии
рака молочной железы, мк-кат/л, $M \pm m$**

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,185-0,200	0,47 ± 0,05	0,36 ± 0,02 $p_1 > 0,1$	0,41 ± 0,04 $p_1 > 0,4$	0,28 ± 0,03 $p_1 < 0,01$
Основная		0,53 ± 0,04 $p > 0,4$	0,27 ± 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	0,30 ± 0,02 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$	0,19 ± 0,02 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$

Расчет степени дисбиоза (СД) в ротовой полости по соотношению активности лизоцима и уреазы (метод А.П. Левицкого и др., 2007) выявил очень высокие значения этого показателя. Так, если при III степени дисбиоза, соответствующей декомпенсированной стадии, уровень СД находится в пределах 8-20, то у пациенток после химиотерапии он составил в среднем 46 (рис. 1). Как показали дальнейшие расчеты, СД в полости

рта пациенток группы сравнения снижался в ходе наблюдения и через 6 месяцев составил 7,6, что соответствует II субкомпенсированной стадии дисбиоза. Тогда как у пациенток основной группы под влиянием комплекса сопроводительной терапии уровень СД уменьшался более значительно и достиг к 6 месяцу 1,5, что характеризуется как компенсированная I стадия дисбиоза [9].

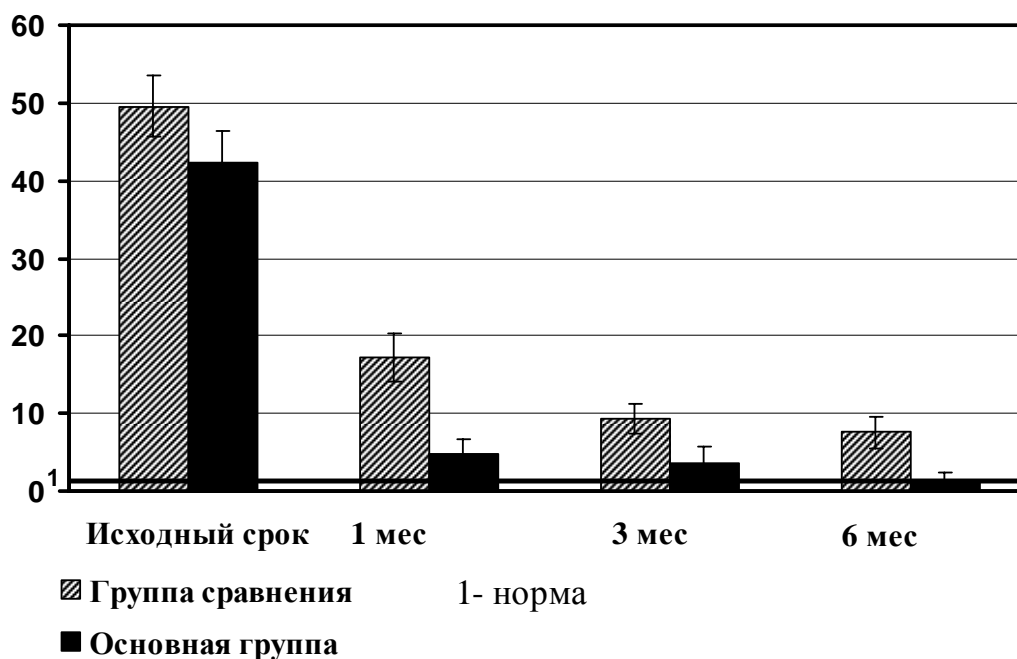


Рис. 1. Изменения степени дисбиоза в полости рта пациенток после химиотерапии рака молочной железы под влиянием комплекса поддерживающей терапии

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной пребиотической эффективности кверцетина и инулина, входящих в состав Квертулина. Известно, что эти компоненты способствуют росту и размножению пребиотической микрофлоры, улучшая состояние микробиоценоза [5].

Как видно из результатов, представленных в табл. 5, активность основного антиоксидантного фермента каталазы в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток при первичном обследовании после проведения химиотерапии была на порядок снижена, что свидетельствует о резком угнетении антиоксидантной защиты в полости рта

и является весомым фактором для развития стоматологической патологии. Проведение биохимического анализа ротовой жидкости через месяц показало повышение активности каталазы в группе сравнения в 3,3 раза, а в основной – в 4,3 раза ($p < 0,01$). Более значительное повышение активности одного из основных показателей антиоксидантной защиты в ротовой жидкости основной группы свидетельствует о стимуляции антиоксидантной защиты ротовой полости под влиянием предложенного комплекса (табл. 5). Более высокие, достоверно отличимые ($p < 0,001$),

значения активности каталазы в ротовой жидкости пациенток основной группы зарегистрированы при обследовании через 3 и через 6 месяцев. Важно отметить, что на последнем этапе активность каталазы в основной группе соответствовала нормальным значениям, в группе сравнения так и не достигла уровня нормы. Полученные результаты подтверждают многочисленные факты о выраженной антиоксидантной эффективности кверцетина, входящего в состав Квертулина [7].

Таблица 5

Активность каталазы в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, мкат/л, $M \pm m$

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,15-0,20	0,017±0,002	0,056±0,006 $p_1 < 0,001$	0,083±0,009 $p_1 < 0,001$	0,097±0,013 $p_1 < 0,001$
Основная		0,019±0,003 $p > 0,6$	0,082±0,007 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	0,124±0,011 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,163 ± 0,020 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Содержание малонового диальдегида (МДА) в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток при первичном обследовании было повышено в среднем на 66,7 % (табл. 6). Это свидетельствует об интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ротовой полости пациенток после проведения химиотерапии. Проведение базовой терапии в группе сравнения не повлияло на этот показатель, который сохранялся на исходном уровне через 1 и 3 месяца ($p_1 > 0,2-0,25$). Только через 6 месяцев в ротовой жидкости группы сравнения содержание МДА достоверно умень-

шилось ($p_1 < 0,02$, табл. 6). При этом в ротовой жидкости основной группы уже после назначения первого курса комплексной сопроводительной терапии уровень МДА снизился на 40,4% и соответствовал нормальным значениям ($p_1 < ,01$). На последующих этапах биохимического исследования через 3 и 6 месяцев этот показатель интенсивности ПОЛ сохранялся на низком уровне, что подтверждает выраженные антиоксидантные свойства исследуемого комплекса препаратов (табл. 6).

Таблица 6

Содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, ммоль/л, $M \pm m$

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,25-0,35	0,48 ± 0,04	0,41 ± 0,05 $p_1 > 0,25$	0,39 ± 0,05 $p_1 > 0,2$	0,30 ± 0,04 $p_1 < 0,02$
Основная		0,52 ± 0,06 $p > 0,6$	0,31 ± 0,04 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	0,27 ± 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,002$	0,24 ± 0,02 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные биохимические исследования ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы показали высокую

терапевтическую эффективность предложенного поддерживающего комплекса. Уже через месяц предложенная схема привела к позитивным

изменениям в ротовой жидкости: снижению степени воспаления, микробной обсеменённости, дисбиоза, ПОЛ на фоне повышения местной антиоксидантной защиты и неспецифического

иммунитета. Данные исследования являются основанием для внедрения схемы лечения мукозита, индуцированного химиотерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
2. Гаврикова Л.М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Сегень // *Стоматология*. – 1996. – Спец. вып. – С. 49-50
3. Гирич С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирич // *Лаб. диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
4. Деньга О.В. Особенности стоматологического статуса больных раком молочной железы на фоне химиотерапии / О.В. Деньга, Е.С. Шумилина // *Вісник стоматології*. – 2012. – № 4. – С. 32-34.

5. Левицкий А.П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2003. – 28 с.
6. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – С. 55-56.
7. Макаренко О.А. Биохимические механизмы остеотропного действия флавоноидов. автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. биол. наук / О.А. Макаренко. – Одесса, 2011. – 40 с.
8. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66 – 68.
9. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 26 с.

REFERENCES

1. Levickij AP, Den'ga OV, Makarenko OA. Biohimicheskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti: metod rekomendacii. Odessa. 2010;16.
2. Gavrikova LM, Segen' IT. Ureaznaja aktivnost' rotovoj zhidkosti u bol'nyh s ostroj i odontogennoj infekciej cheljustno-licevoj oblasti. *Stomatologija*. 1996;Spec vyp:49-50.
3. Girin SV. Modifikacija metoda opredelenija aktivnosti katalazy v biologicheskikh substratah. *Lab diagnostika*. 1999;4:45-46.
4. Den'ga OV, Shumilina ES. Osobennosti stomatologicheskogo statusa bol'nyh rakom molochnoj zhelezy na fone himioterapii. *Visnik stomatologii*. 2012;4:32-34.

5. Levickij AP. Inulin – pishha dlja bakterij, lekarstvo dlja ljudej. Odessa: KP OGT. 2003;28.
6. Levickij AP. Lizocim vmesto antibiotikov. Odessa KP OGT. 2005;55-56.
7. Makarenko OA. Biohimicheskie mehanizmy osteotropnogo dejstvija flavonoidov avtoref dis na zdobuttja nauk stupenja d-ra biol nauk. Odessa. 2011;40.
8. Stal'naja ID, Garishvili TG. Sovremennye metody v biohimii. M: Medicina. 1977;66-68.
9. Levickij AP, Makarenko OA, Selivanskaja IA. Fermentativnyj metod opredelenija disbioza polosti rta dlja skringa pro- i prebiotikov: metod rekomendacii. K: GFC; 2007.



УДК 618.2-053.13-092.9:612.014.46:669.018.674

**Е.М. Білецька,
І.С. Чекман*,
Н.М. Онул,
В.Г. Каплуненко**,
В.П. Стусь**

БІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЦИНКУ В МАКРО- І НАНОАКВАХЕЛАТНІЙ ФОРМІ НА ЕМБРИОГЕНЕЗ ЩУРІВ ЗА УМОВИ СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Дніпропетровськ, 49044, Україна
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Київ, 01601, Україна
Український державний науково-дослідний інститут
нанобіотехнологій та ресурсозбереження**
Київ, 03150, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: sangreena@mail.ru
Bogomolets National Medical University*
Kiev, 01601, Ukraine
e-mail: nmi@nmi.edu.ua
Ukrainian State Scientific Research Institute of Nanobiotechnologies and Resources saving**
Kiev, 03150, Ukraine

Ключові слова: ембріотоксичність, експеримент, важкі метали, нанометали, свинець
Key words: embryotoxicity, experiment, heavy metals, nanometals, lead

Реферат. Биопротекторное действие цинка в макро- и наноаквахелатной форме на эмбриогенез крыс в условиях свинцовой интоксикации. **Белецкая Э.Н., Чекман И.С., Онул Н.М., Каплуненко В.Г., Стусь В.П.** В статье представлены результаты изучения воздействия низких доз свинца и цинка (наноцинка) на эмбриональное развитие в условиях лабораторного эксперимента на крысах. Установлено негативное влияние свинца на протекание беременности у лабораторных животных, что проявляется в нарушении физиологической динамики ректальной температуры и снижении прироста массы тела. Эмбриотоксический эффект низких доз свинца проявляется в увеличении эмбриональной смертности в 2,16 раза по сравнению с контрольной группой животных, ухудшении морфометрических показателей плодов, нарушении плацентогенеза. Одновременное введение препаратов цинка при свинцовой интоксикации оказывает протекторное действие на организм беременных крыс и эмбриональное развитие потомства, более выраженное для цитрата цинка, полученного с использованием акваанотехнологии по сравнению с хлоридом цинка. При этом по морфометрическим показателям плоды мужского пола оказались более чувствительны к пренатальному воздействию свинца по сравнению с плодами женского пола.

Abstract. Bioprotective effect of zinc in macro- and nanoaquachelate form on embryonal development of rats in conditions of lead intoxication. **Beletskaya E.M., Chekman I.S., Onul N.M., Kaplunenko V.G., Stus V.P.** The article presents results of studied influence of low doses of lead and zinc (nanozinc) on embryonal development in a laboratory experiment on rats. Negative influence of lead on pregnancy of laboratory animals, manifested in violation of the physiological dynamics of the rectal temperature and decrease in body weight gain was revealed. Embryotoxic effect of low doses of lead results in increased fetal mortality by 2.16 times compared to the control group of animals, deterioration of the morphometric indices of fetuses, violation of placentogenesis. Simultaneous injections of zinc on background of lead intoxication causes a protective effect on the body of pregnant rats and embryonal development of the offspring, more pronounced for zinc citrate, received by using aquananotechnology, as compared to zinc chloride. Thus, by morphometry indices, male fetuses were more sensitive to prenatal lead exposure in comparison to female fetuses.

Несприятлива, а подекуди кризова екологічна ситуація у промислово розвинених регіонах нашої держави є одним з провідних чинників порушення репродуктивної функції у чоловіків і жінок та фактором ризику для здоров'я дитини [5], а тому «енвіронментальна» теорія погіршення репродуктивного здоров'я сучасної людини набуває все більшого поширення.

Серед найбільш небезпечних техногенних забруднювачів довілля пріоритетне місце посідає свинець та його сполуки [8, 10]. Встановлено, що в умовах техногенних біогеохімічних провінцій біосубстрати системи «мати-плацента-плід» містять свинець у підвищених концентраціях, що детермінує розвиток ускладнень вагітності, положів та післяпологового періоду і потенціюється

дефіцитом есенціальних мікроелементів, у першу чергу – цинку [1, 9], що зумовлено як недостатнім його надходженням з харчовими раціонами, так і біоантагонізмом зі свинцем [10]. Цинк відіграє важливу роль в організмі людини та тварин завдяки його морфофункціональним зв'язкам з понад 200 функціонально активними білками, зокрема ферментами [8, 9], він особливо необхідний для процесів росту та розвитку організму, репродуктивної функції.

На сьогоднішній день проблема хімічного забруднення довкілля та внутрішнього середовища організму залишається надзвичайно важливою та потребує нових науково-обґрунтованих підходів щодо її вирішення [9]. Теорії, що пов'язують розвиток багатьох хвороб з дефіцитом макро- і мікроелементів, належать до найсучасніших наукових розробок, а проблема ліквідації дефіциту мікроелементів шляхом збагачення продуктів харчування з принципово новими властивостями набуває все більшої популярності завдяки інтенсивному розвитку за останні роки нанотехнологій [4].

В останні роки частка токсикологічних досліджень з вивчення впливу наночасток на об'єкти довкілля та людину суттєво зросла. На жаль, досить активні дослідження з впливу наноматеріалів на організм майже не торкаються аспектів ембріотоксичності при їх ізольованому та/або комбінованому надходженні, а також у порівняльному аспекті зі звичайними формами металів.

Таким чином, незважаючи на інтенсивні дослідження останніх років, відомості щодо протекторного впливу препаратів біометалів, зокрема цинку, на токсичність свинцю, а також ефектів впливу нанометалів на організм матері та ембріон є досить обмеженими і суперечливими, тому експериментальні роботи із зазначеного напрямку є надзвичайно актуальними на сьогоднішній день.

Тому метою нашого дослідження є вивчення комбінованої дії свинцю та цинку в макро- і наоаквахелатній формі на ембріональний розвиток в умовах лабораторного експерименту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для проведення експериментальних досліджень було обрано самиць щурів лінії Wistar віком 2,5-3 міс. з масою тіла 150-170 г. Вибір об'єктом дослідження саме цих лабораторних тварин зумовлений тим, що у щурів та людини однаковий гемохоріальний тип плаценти, а також у них низький рівень спонтанних вад розвитку [2].

В експерименті використано методичні підходи, що відповідають сучасним міжнародним

вимогам щодо проведення токсикологічних експериментів з використанням тварин відповідно до Європейської конвенції [11]. Тварин утримували в оптимальних умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до води та їжі відповідно до існуючих вимог [3]. Адаптаційний період становив 12 днів, протягом якого визначали загальний стан самиць, а також циклічність і тривалість естрального циклу. Тварин зі стійким ритмом естрального циклу у віці 3-3,5 міс. з масою тіла 170-200 г у стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках [2].

В експериментальних моделях використовували розчини ацетату свинцю, хлориду цинку та цитрату цинку. Цитрат цинку був отриманий за аквананотехнологією (наноцинк) і наданий Українським державним НДІ нанобіотехнологій та ресурсозбереження (м. Київ).

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 4 групи, одна з яких – контрольна, 3 – дослідні (по 8-9 самиць у кожній групі). Впливу хімічних чинників самок щурів піддавали з 1-го по 19-й день вагітності. Був змодельований ізольований вплив свинцю та комбінований вплив бінарних систем свинець-цинк, свинець-наноцинк, який віддзеркалив реальне їх співвідношення у системі життєдіяльності населення промислово розвинутої території [1]. Дози металів збільшено у 10 разів порівняно з рівнем їх сумарного добового надходження, що відповідає 0,05 мг/кг маси тіла для ацетату свинцю (близько 1/30000 LD₅₀), який вводили ізольовано (дослідна група № 1), та в комбінації з хлоридом цинку в дозі 1,5 мг/кг маси тіла (дослідна група № 2) та з цитратом цинку в дозі 1,5 мг/кг (дослідна група № 3). Щурам контрольної групи в ці ж строки вводили розчинник, що використовувався при приготуванні агенту впливу, тобто дистильовану воду.

Під час введення препарату реєстрували загальний стан і поведінкові реакції самок, масу та розміри тіла, ректальну температуру, які визначали кожні 3-4 дні. Всього проведено 1152 вимірювання.

На кінцевому етапі дослідження проводили миттєву декапітацію тварин під тіопенталовим наркозом і взяття біологічних матеріалів для виконання подальших досліджень. Виділяли матку з рогами, плоди з плацентами вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-загублі», зважували, вимірювали краніокаудальний розмір та діаметр, визначали стать, фотографували,

розраховували масо-ростовий коефіцієнт плодів і плодово-плацентарний коефіцієнт, показники ембріональної смертності за загальноприйнятими методиками [2].

Статистична обробка та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати оцінки ембріотоксичної дії ацетату свинцю при ізольованому та комбінованому його введенні з препаратами цинку в організм тварин свідчать про порушення перебігу вагітності самиць щурів та повноцінного розвитку потомства.

Так, ректальна температура тіла вагітних самиць щурів, яка є інтегральним показником загального стану організму, в усіх експери-

ментальних групах за середніми значеннями коливалася в межах $37,2 \pm 0,17$ - $38,0 \pm 0,27$ °С, що знаходиться в межах норми [7]. Проте лише у тварин контрольної групи протягом всього терміну вагітності спостерігалось поступове зниження ректальної температури на $0,61$ °С, що фізіологічно детерміновано змінами гормонального фону. Отже, відсутність фізіологічно нормальної динаміки ректальної температури при вагітності самиць щурів під дією низьких доз свинцю може розглядатись як прояв його негативного впливу, який, за цим показником, повністю не нівелюється введенням препаратів цинку. При цьому найвищі показники ректальної температури наприкінці вагітності виявилися у дослідній групі, що отримувала комбінацію ацетату свинцю та хлориду цинку.

Таблиця 1

Показники динаміки ректальної температури тіла вагітних самиць щурів (M ± m)

Група тварин	Ректальна температура, °С			
	початкова	у різні терміни вагітності		
		1 тиждень	2 тиждень	3 тиждень
Контрольна	37,85±0,25	37,69±0,27	37,33±0,28	37,24±0,16*
Дослідна №1	37,3±0,17	37,3±0,16	37,33±0,19	37,25±0,24
Дослідна №2	37,5±0,28	37,3±0,41	37,36±0,31	38,0±0,27**
Дослідна №3	37,2±0,17	37,35±0,2	37,23±0,16	37,33±0,20

П р и м і т к и : * - динаміка ректальної температури порівняно з початковим значенням достовірна ($p < 0,05$); ** - розбіжності на 3-му тижні вагітності з контрольною та дослідними групами №1 і №3 достовірні ($p < 0,05$).

Приріст маси тіла вагітних самиць (табл. 2), що отримували ацетат свинцю ізольовано, на 20 день вагітності виявився на 17,38 г нижчим порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). При корегуючому введенні ацетату цинку на фоні свинцевої інтоксикації динаміка приросту маси тіла вагітних самиць практично відповідала значенням групи інтактних тварин – $131,11 \pm 3,79\%$. У групі, що отримувала як протекторний по відношенню до свинцевої інтоксикації агент - цитрат цинку, динаміка маси тіла, хоча й перевищувала таку в дослідній групі № 1, проте виявилась нижчою порівняно з групою контролю.

Така ситуація, ймовірно, зумовлена зменшенням середньої кількості живих плодів на одну самицю та їх морфометричних параметрів в експериментальних групах. Так, при ізольованому введенні свинцю кількість живих плодів зменшилась у 1,2 разу - $7,5 \pm 0,53$ проти $9,0 \pm 0,4$ у групі контролю (рис. 1) ($p < 0,05$), що зумовлено збільшенням ембріолетальності у 2,16 разу ($p < 0,01$) переважно в доімплантаційний період. Отримані дані пояснюються існуванням механізму регуляції чисельності плодів самкою на фоні впливу дестабілізуючого фактору, який діє протягом всього періоду вагітності, але особливо активно відбувається в початковий період [6].

Приріст маси тіла самиць щурів у різні терміни вагітності, %, $P \pm m$

Група тварин	Термін вагітності, дні			
	0-7	8-14	15-20	0-20
Контрольна	107,3±3,4	107,61±2,9	114,49±2,7	132,2±3,7
Дослідна №1	106,6±3,5	105,66±3,6	109,40±3,5	122,6±3,7*
Дослідна №2	107,7±3,0	110,45±2,7	110,21±2,8	131,1±3,7
Дослідна №3	105,0±2,4	107,77±2,9	112,27±4,25	127,1±4,5

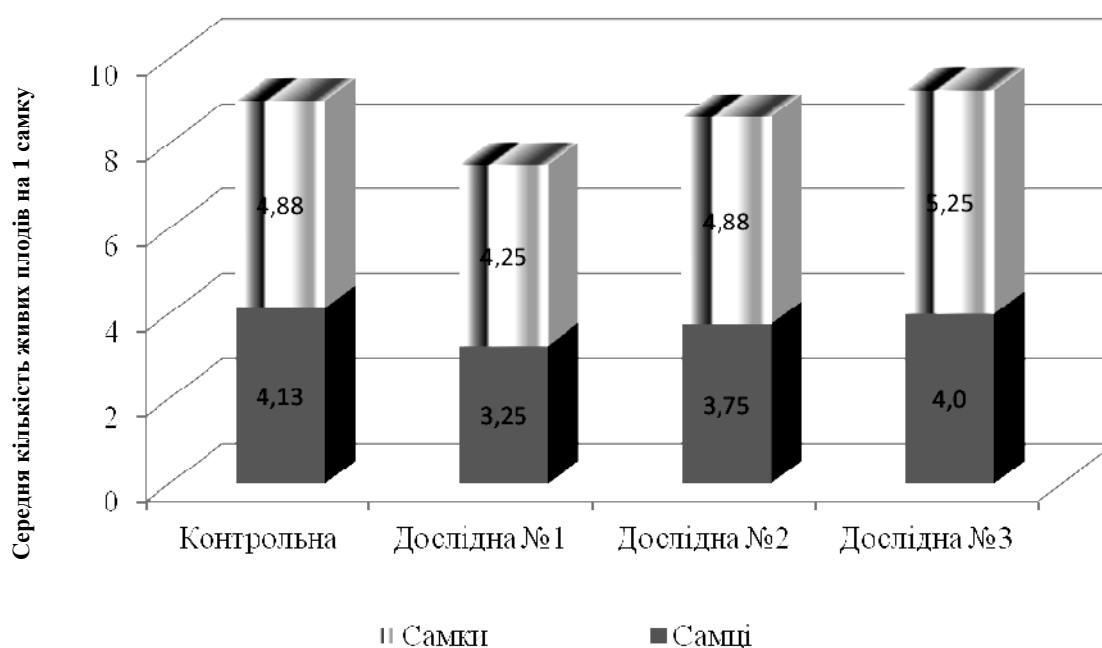
Примітка: * - розбіжності з контрольною групою достовірні ($p < 0,05$)

У групі, що отримувала комбінацію ацетат свинцю – хлорид цинку, спостерігалася тенденція до збільшення кількості живих плодів порівняно з дослідною групою № 1 – $8,75 \pm 0,4$ ($p = 0,06$), що зумовлено достовірним зниженням загальної ембріональної смертності на 37,6% ($p < 0,001$). При цьому вищезазначені показники практично не відрізнялися від контрольної групи.

При комбінованому введенні свинцю та наноцинку виявлено підвищення загальної кількості живих плодів у посліді на 23,3% ($p < 0,05$) за рахунок суттєвого – у 3,2 рази зниження рівня загальної ембріональної смертності ($p < 0,001$) по-

рівняно з групою зі свинцевою інтоксикацією. При цьому спостерігалось покращення вищезазначених показників порівняно з групою контролю, хоча без достовірної різниці.

У контрольній групі тварин розподіл плодів за статтю у посліді знаходився в межах, притаманним білим щурам (самок – $54,17 \pm 3,8\%$, самців – $45,83 \pm 3,58$) [2]. В усіх дослідних групах спостерігалось деяке зниження плодів чоловічої статі порівняно з контролем, найбільш виражене у групі зі свинцевою інтоксикацією (рис.), проте ці відмінності недостовірні.



Вплив препаратів цинку на чисельність посліду за умови свинцевої інтоксикації

Показники маси та розмірів тіла плодів у експериментальній групі № 1 достовірно не відрізнялися від тварин контрольної групи (табл. 3). Проте, при аналізі статевих відмінностей цих показників нами виявлено достовірне зниження краніокаудального розміру самців, що становив $30,11 \pm 0,44$ мм проти $31,6 \pm 0,46$ мм у групі контролю. Статевих відмінностей інших морфометричних показників плодів не виявлено. У дослідній групі, що отримувала ацетат свинцю та хлорид цинку, спостерігалось деяке зниження маси та розмірів плодів, хоча достовірними виявилися лише відмінності краніокаудального

розміру, який на 3,69% нижчий порівняно з групою контролю, що зумовлено достовірним його зниженням серед плодів чоловічої статі ($30,44 \pm 0,29$ мм) ($p < 0,05$). У дослідній групі № 3 спостерігалось зниження показників розвитку плодів порівняно з контрольною групою за середньою масою - на 11,3% ($p < 0,01$) та краніокаудальним розміром - на 3,46% ($p < 0,001$), що зумовлено достовірним зменшенням вищезазначених показників серед плодів чоловічої статі. Вищенаведені дані можуть свідчити про більшу чутливість плодів чоловічої статі по відношенню до впливу низьких доз свинцю під час вагітності.

Таблиця 3

Показники загального розвитку плодів контрольної та дослідної груп (M ± m)

Група тварин	Маса плоду, г	Краніокаудальний розмір, мм	Діаметр плоду, мм	Маса плаценти, г	Розмір плаценти, мм
Контрольна	2,38±0,08	31,21±0,37	10,85±0,27	0,59±0,02	1,51±0,04
Дослідна №1	2,21±0,17	30,17±0,40	10,73±0,30	0,57±0,02	1,44±0,03
Дослідна №2	2,22±0,05	30,06±0,20*	10,11±0,47	0,59±0,02	1,58±0,03**
Дослідна №3	2,11±0,06*	30,13±0,16*	10,17±0,51	0,57±0,01	1,49±0,01

Примітки: * - розбіжності з контрольною групою достовірні ($p < 0,01$), ** - розбіжності з дослідною групою №1 достовірні ($p < 0,001$).

Маса та розміри плаценти у самиць щурів дослідної групи №1 за середніми значеннями нижчі, а плодово-плацентарний коефіцієнт – вищий порівняно з групою контролю, проте без достовірних розбіжностей ($p > 0,05$). Цей факт може свідчити про порушення плацентогенезу за умови впливу свинцю. У дослідних групах, які отримували комбінацію ацетату свинцю та препаратів цинку, спостерігалось збільшення розмірів плаценти порівняно з ізольованим введенням свинцю, що свідчить про певну нормалізацію процесів плацентогенезу для забезпечення кращого живлення плодів за умови свинцевої інтоксикації.

Таким чином, у результаті проведеного експерименту доведено протекторний вплив препаратів цинку на ембріональний розвиток тварин за умови свинцевої інтоксикації, більш виражений для наноцинку порівняно з хлоридом цинку, що проявляється достовірним збільшенням кількості живих плодів та суттєвим зниженням рівня загальної ембріональної смертності, хоча зумовлює дещо нижчі масо-ростові показники плодів.

Всебічний аналіз отриманих даних дозволяє припустити такий механізм впливу цинку в

умовах свинцевої інтоксикації. Під впливом свинцю виникають зміни стану здоров'я вагітних і новонароджених з розвитком синдрому екологічної дезадаптації, при цьому антиоксидантна система материнського організму не здатна повною мірою протистояти впливу негативних факторів, а захисні механізми плода в цей період ще не сформувались. Внаслідок дії препаратів цинку змінюються кінетичні параметри свинцю та інтенсивність його зв'язування з SH-групами ферментів. При цьому наноцинк внаслідок більшої біодоступності порівняно зі звичайним цинком [3] швидше проникає через кишковий бар'єр і зв'язується з активними центрами ферментів, перешкоджаючи формуванню стійких комплексів зі свинцем, проте це припущення потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Свинець у низькій дозі пригнічує ембріональний розвиток експериментальних тварин, що проявляється у збільшенні ембріональної смертності, погіршенні морфометричних показників плодів, порушенні плацентогенезу.
2. Цинк у макро- та наноформі попереджує негативний вплив свинцю, що проявляється у

зниженні показників ембріолетальності та збільшенні кількості живих плодів при деякому зниженні показників їх загального розвитку, що може розцінюватись як компенсаторна реакція організму вагітної самиці для забезпечення кращої трофіки більшої кількості плодів за умови свинцевої інтоксикації.

3. Співвідношення плодів за статтю як при ізольованому впливі свинцю, так і в разі його комбінації з препаратами цинку суттєво не відрізняється від контрольної групи, хоча спостерігається деяке збільшення осіб жіночої статі у посліді. В той же час морфометричні показники

плодів, особливо краніокаудальний розмір, достовірно знижуються лише для плодів чоловічої статі. Отримані дані, ймовірно, свідчать про нижчу резистентність плодів чоловічої статі до низьких доз свинцю.

4. Протекторна дія цинку в наноаквахелатній формі при свинцевій інтоксикації більш виражена порівняно з хлоридом цинку за показниками ембріолетальності та кількості плодів у посліді. В той же час морфометричні показники плодів дещо вищі при введенні хлориду цинку, що потребує більш глибокого аналізу та є перспективою наших подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белецкая Э.Н. Биопрофилактика экозависимых состояний у населения индустриально развитых территорий / Э.Н. Белецкая, Т.А. Головкова, Н.М. Онул // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. - №3 (23). – С. 48-56.

2. Динерман А.А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А.А. Динерман. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.

3. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах / В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магальяс [та ін.]. – Чернівці: Мед. ун-т, 2006.- 350 с.

4. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- і мікроелементів / А.М. Сердюк, М.П. Гуліч, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов // Журнал АМН України. – 2010. – Т.16, №1. – С. 107-114.

5. Сердюк А.М. Екологія довкілля та безпека життєдіяльності населення у промислових регіонах України / А.М. Сердюк, В.П.Стусь, В.І.Ляшенко. – Дніпропетровськ: Пороги, 2011. – 486 с.

6. Скальный А.В. Биоэлементы и показатели эмбриональной смертности лабораторных крыс /

А.В. Скальный, С.В. Залавина, С.В. Ефимов // Вестник ОГУ. – 2006. - №2. – С. 78-81.

7. Станишевская Т.И. Характеристика уровня основного обмена у белых крыс за пределами верхней границы нормы циркулирующего трийодтиронина / Т.И. Станишевская, В.И. Соболев // Ученые записки Таврич. нац. ун-та им. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2010. – Т. 23 (62), №1. – С. 105-112.

8. Стусь В.П. Особливості поєднаного впливу радіаційних та хімічних чинників інтенсивного промислового регіону на сечостатеву систему / В.П. Стусь. – Дніпропетровськ: Пороги, 2009. – 352 с.

9. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І.М.Трахтенберг. – К.: Авіцена, 2011. – 120 с.

10. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. – Strasburg, 1986. – 53 p.

REFERENCES

1. Beletskaya EN, Golovkova TA, Onul NM. Bioprofilaktika ekozavisimykh sostoyaniy u naseleniya industrial'no razvitykh territoriy. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2011;3(23):48-56.

2. Dinerman AA. Rol' zagryazniteley okruzhayushchey sredy v narushenii embrional'nogo razvitiya. M: Meditsina. 1980;191.

3. Pishak VP, Visots'ka VG, Magalyas VM. Laboratorni tvarini v mediko-biologichnikh eksperimentakh. Chernivtsi: Med un-t. 2006;350.

4. Serdyuk AM, Gulich MP, Kaplunenko VG, Kosinov MV. Nanotekhnologii mikronutrientiv: problemi, perspektivi ta shlyakhi likvidatsii defitsitu makro- i mikroelementiv. Zhurnal AMN Ukraini. 2010;16(1):107-14.

5. Serdyuk AM, Stus' VP, Lyashenko VI. Ekologiya dovkillya ta bezpeka zhittediial'nosti naselennya u promislivikh regionakh Ukraini. Dnipropetrovsk: Porogi. 2011;486.

6. Skal'nyy AV, Zalavina SV, Efimov SV. Bioelementy i pokazateli embrional'noy smertnosti laboratornikh krysov. Vestnik OGU. 2006;2:78-81.

7. Stanishevskaya TI, Sobolev VI. Kharakteristika urovnya osnovnogo obmena u belakh krysov za predelami verkhniy granitsy normy tsirkuliruyushchego triyodtironina. Uchenye zapiski Tavrich nats un-ta im Vernadskogo. Seriya «Biologiya, khimiya». 2010;23(62)(1):105-12.

8. Stus' VP. Osoblivosti poednanogo vplivu radiatsiynikh ta khimichnikh chinnikov intensivnogo promislivogo regionu na sechostatevu sistemu. – Dnipropetrovsk: Porogi. 2009;352.

9. Trakhtenberg IM. Profilaktichna toksikologiya ta medichna ekologiya. K: Avitsena. 2011;120.

10. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paranko NM, Shmatkov GG. Tyazhelye metally vneshney sredy i ikh vliyanie na reproduktivnuyu funktsiyu zhenshchin. Dnipropetrovsk: ART-PRESS. 2004;148.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasburg. 1986;53.

УДК 613.96:004

С.А. Щудро

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра гігієни та екології
(зав.- д. мед. н., проф. О.А. Шевченко)
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
department of hygiene and ecology
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: захворюваність, підлітки, модель, здоров'я, інформаційні технології
Key words: disease, teenagers, model, health, information technologies

Реферат. *Методологические подходы к оценке здоровья подростков. Щудро С.А. На основании Международной классификации функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья разработана модель оценки здоровья подростков, которая рассматривает эти изменения с позиций функционирования организма и факторов контекста, и выделяет среди учащихся общеобразовательных учебных заведений пять групп здоровья. К I А группе относятся подростки с достаточным уровнем структуры и функции организма, структуры личности и психических функций, активности и участия в общественной жизни; к I Б группе – подростки с достаточным уровнем структуры и функции организма, психических функций и нарушением структуры личности, активности и участия в общественной жизни; ко II группе – подростки с достаточными уровнями структуры организма и личности, активности и участия в общественной жизни, и нарушениями функций организма и психических функций; к III А группе – подростки с нарушениями структуры организма и личности, функций организма, и достаточными психическими функциями, активностью и участием в общественной жизни; к III Б группе – подростки с нарушениями структуры и функций организма, структуры личности и психических функций, низкими активностью и участием в общественной жизни. Модель, усовершенствованные методы и программное обеспечение позволили создать информационную технологию оценки здоровья подростков, что повышает качество диагностики на 20,3%.*

Abstract. *Methodological approaches to estimation of teenagers' health. Shudro S.A. On the basis of International classification of functioning, limitations of vital activity and health, model of estimation of teenagers' health considering these changes from positions of functioning of the organism and context factors was developed. According to this model five groups of health of school-children of secondary schools were distinguished. Teenagers with sufficient level of structure and function of organism, structure of personality and mental functions, activity and participation in general educational processes compose group I A. Teenagers with sufficient level of structure and function of organism, mental functions and disorders of structure of personality, activity and participation in social life compose group I B. Teenagers with sufficient level of structure of the organism and personality, activity and participation in social life, disorders of organism functions and psychic functions compose group II. III A group - teenagers with disorders of structure of the organism and personality, functions of the organism and sufficient mental functions, participation in the social life. III B group - teenagers with disorders of structure and functions of the organism, structure of personality and psychic functions, low level of activity and participation in social life. The model, advanced methods and the software made it possible to create information technology of estimation of teenagers' health; this raises quality of diagnostics by 20,3%.*

Закономірності процесів, які відбуваються в організмі дітей та підлітків, можна розглядати лише за допомогою системного підходу. Біологічні системи впорядковують свої складові елементи й об'єднують їх для виконання життєво важливих функцій організму, що дає можливість виділити функціональні системи. Фізіологія функціональних систем вивчає організм як сукупність системної організації в її динаміці та взаємозв'язках. Функціональні системи організму є динамічними й саморегулюючими, усі складові яких, взаємодіючи між собою, забезпечують досягнення корисних організму результатів. З

цих позицій необхідно розглядати систему "підлітки-школа-сім'я-середовище" [1].

Здоров'я людини, в першу чергу здоров'я підростаючого покоління, є найвищою суспільною та індивідуальною цінністю, що значним чином впливає на процеси та результати економічного, соціального та культурного розвитку країни, визначає стан національної безпеки та є найважливішим критерієм благополуччя суспільства [3, 4, 19]. В Україні останніми роками спостерігається стійка негативна тенденція показників здоров'я дітей шкільного віку: розповсюдженість та захворюваність на всі хвороби серед

підлітків 15-17 років протягом 2004-2008 років по Україні зростає на 16,7 і 19,0% відповідно [5]. У структурі розповсюдженості провідні місця посідають хвороби органів дихання, органів травлення, кістково-м'язової системи та сполучної тканини; у структурі захворюваності – хвороби органів дихання, шкіри та підшкірної клітковини, травми, отруєння та деякі інші наслідки зовнішніх причин. Найбільші щорічні темпи зростання розповсюдженості хвороб спостерігаються за хворобами органів дихання, сечостатевої системи, органів травлення; захворюваності – за хворобами органів дихання, сечостатевої системи, шкіри та підшкірної клітковини [6, 11]. Наявність несприятливих тенденцій у стані здоров'я дітей та підлітків потребує розробки нових підходів до формування та поліпшення їхнього здоров'я [7, 9, 17, 22].

Мета роботи – розробити методологічні підходи до оцінки здоров'я підлітків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під час досліджень, які проводились у загальноосвітніх школах № 6, 15, 30, 52, 59, 78, 85, 99, 120 міста Дніпропетровська та Дніпропетровському обласному медичному ліцеї-інтернаті “Дніпро”, обстежено 480 підлітків. Серед них було всього 150 юнаків і 330 дівчат, серед них у віці 15 років – 50 і 100, у віці 16 років – 60 та 100, у віці 17 років – 40 і 130 осіб відповідно.

Критерієм включення до дослідження були юнаки та дівчата 15-17 років, які навчались у 9-11-х класах загальноосвітніх шкіл та ліцеї-інтернаті. Критерії виключення: наявність у юнаків і дівчат ендогенних психічних розладів та супутніх захворювань у стадії загострення, які впливають на якість їхнього життя, а також відмова від обстеження. Батьки усіх підлітків, а також юнаки та дівчата підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Захворюваність вивчали проводячи аналіз розповсюдженості та захворюваності підлітків 15-17 років по Дніпропетровську за Ф.12. “Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживали в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу” за 2004-2008 роки. Класи хвороб відповідали Міжнародній класифікації хвороб [14]. Стан здоров'я підлітків оцінювали за даними поглиблених медичних оглядів учнів у школах і їх звернень за медичною допомогою до лікувальних закладів [16].

Дослідження внутрішньошкільного середовища у загальноосвітніх навчальних закладах включало: оцінку природного й штучного освітлення у класах, визначення вмісту пилу й вуглекислого газу в повітрі навчальних класів, температури, відносної вологості та швидкості руху повітря, рівня шуму. Аналізували відповід-

ність санітарних норм у загальноосвітніх закладах та умов навчання стандарту для типових навчальних закладів [8, 20].

Фізичний розвиток юнаків і дівчат визначали за антропометричними та функціональними показниками за уніфікованими методиками.

Харчовий статус юнаків і дівчат вивчали на основі оцінки білкового, ліпідного, вуглеводного обміну, оцінки імунного, гематологічного та вітамінного статусів. Рівень у крові загального білка, білкових фракцій, сечовини, креатиніну, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, глюкози, Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів М, А, G, циркулюючих імунних комплексів, вітаміну С визначали за уніфікованими методиками [23]. Амінокислотний аналіз проводили на автоматичному амінокислотному аналізаторі ААА-Т-339 у режимі гідролізату за стандартними методиками [24].

Для оцінки функціонування серцево-судинної та дихальної систем підлітків проводили електрокардіографію, вимірювання артеріального тиску, дослідження реографії та спірографії [10, 12, 15].

Для визначення структури особистості підлітків визначали їхні акцентуації характеру за опитувальником Г. Шмішека; характерологічні риси – за методикою Р. Кеттела; типи реагування на хворобу – із застосуванням діагностики типів ставлення до хвороби; самопочуття та активність – за методикою самопочуття, активність, настрої; тривожність – із визначенням шкільної тривожності [18]. Для оцінки розумової працездатності підлітків використовували тести: коректурну пробу, тест мовнослухової пам'яті Рея, тести малювання годинників, послідовності дій [18].

Для обробки результатів дослідження застосували методи математичної статистики. Статистична оцінка вибірки включала первинний статистичний, регресійний та кореляційний аналізи. Для оцінки різниць між вибірками використовували критерії однорідності. Рівень довірчої імовірності (p) вважали > 0,95 [2, 21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений нами аналіз Ф.12. “Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживали в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу” показав, що розповсюдженість хвороб серед підлітків Дніпропетровська у 2008 році була вище, ніж по Україні за рівнями хвороб сечостатевої системи, ока та додаткового апарату, вуха та соскоподібного відростка; захворюваність – за рівнями хвороб нервової системи, системи кровообігу, деяких інфекційних та паразитарних хвороб.

Найпоширенішими серед юнаків Дніпропетровська були хвороби органів дихання, органів травлення, кістково-м'язової системи та сполуч-

ної тканини; серед дівчат – хвороби органів дихання, сечостатевої системи й органів травлення відповідно. У структурі захворюваності серед юнаків Дніпропетровська основні місця посідали хвороби органів дихання, кістково-м'язової системи та сполучної тканини, шкіри та підшкірної клітковини; серед дівчат – хвороби органів дихання, кістково-м'язової системи та сполучної тканини, шкіри та підшкірної клітковини.

Найзначніші щорічні темпи зростання розповсюдженості хвороб у юнаків Дніпропетровська визначались за хворобами органів дихання й нервової системи та зниження розповсюдженості хвороб ендокринної системи, розладу харчування, порушення обміну речовин; травм, отруєнь та деяких інших наслідків дії зовнішніх причин; хвороб системи кровообігу. Серед дівчат Дніпропетровська найвагоміші щорічні темпи зростання розповсюдженості захворювань відзначались за хворобами ока та придаткового апарату, кістково-м'язової системи та сполучної тканини; зниження розповсюдженості хвороб ендокринної системи, розладу харчування, порушення обміну речовин; хвороб системи кровообігу.

Серед юнаків Дніпропетровська найбільші щорічні темпи зростання захворюваності спостерігались за хворобами нервової системи, органів дихання та зниження захворюваності за хворобами шкіри та підшкірної клітковини, кістково-м'язової системи та сполучної тканини, хворобами системи кровообігу. Серед дівчат Дніпропетровська найвагоміші щорічні темпи зростання захворюваності відзначались за хворобами сечостатевої системи, ока та придаткового апарату, нервової системи та зниження захворюваності хвороб органів дихання, шкіри та підшкірної клітковини, деяких інфекційних та паразитарних хвороб.

Протягом наступних років у юнаків Дніпропетровська зростає розповсюдженість новотворень, хвороб нервової системи, вроджених аномалій (вад розвитку), деформацій і хромосомних порушень. Прогноз захворюваності юнаків свідчить про зростання хвороб нервової системи, хвороб ока та придаткового апарату, органів дихання. Серед дівчат Дніпропетровська в наступні роки відбувається зростання розповсюдженості розладів психіки та поведінки, хвороб нервової системи, ока та придаткового апарату. Прогноз захворюваності дівчат свідчить про зростання хвороб нервової системи, ока та придаткового апарату, хвороб сечостатевої системи.

Структура захворюваності обстежених нами юнаків і дівчат суттєво не відрізнялась від даних по Дніпропетровську. Серед обстежених підлітків індекс здоров'я дівчат 15 років був значно

нижчим, ніж у всіх дівчат; та достовірно зріс у юнаків і дівчат з 15 до 17 років на 39,3 та 38,9%. За даними звернень до лікувальних закладів I групу здоров'я мали 40,1%, II групу – 31,3%, III-IV групи – 28,6% підлітків. Серед юнаків і дівчат 15, 16 і 17 років до здорових осіб заразовували 75,5, 75,6 та 74,6%; до хворих у стадії компенсації – 24,5, 24,4 та 25,4% підлітків відповідно. За даними лікувальних закладів I групу здоров'я мали 20,4%, II групу – 41,2%, III-IV групи – 38,4% підлітків; за даними медичних оглядів – I групу здоров'я мали 2,4%, II групу – 29,3%, III групу – 60,7%, IV групу – 7,6% обстежених відповідно.

Різноманіття класифікацій та підходів до оцінки стану здоров'я підлітків, використання різних клініко-діагностичних, гігієнічних, психологічних та соціальних критеріїв для його характеристики призводять до певних відмінностей у статистичних даних та потребують пошуку нових уніфікованих підходів до визначення цієї проблеми.

Впровадження Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я дало можливість розробити єдиний методологічний підхід до вивчення структур і функцій організму, особистісних характеристик та психічних функцій, активності й участі, факторів контексту [13]. На основі цієї класифікації нами запропоновано модель оцінки здоров'я підлітків, яка розглядає зміни здоров'я з позицій функціонування організму та факторів контексту (рис. 1). Характеристика функціонування базується на оцінці структур і функцій організму, особистісних факторів, активності та участі; факторів контексту – на вивченні факторів навколишнього середовища. Компонентами для виявлення змін структур і функцій організму є структури організму та його функції, особистісних факторів – структура особистості й психічні функції, активності та участі – потенційна здатність і реалізація, факторів навколишнього середовища – полегшуючі чинники та бар'єри. Складовими для оцінки структур організму підлітків визначено їх захворюваність і фізичний розвиток; функцій організму – фізичну працездатність, функції серцево-судинної й дихальної систем, харчовий та імунний статус; структури особистості – акцентуації характеру, характерологічні особливості, міжособистісну взаємодію, внутрішню картину деадаптації та їхні взаємозв'язки; психічних функцій – розумову працездатність; потенційної здатності – компенсаторно-адаптаційний потенціал; реалізації – якість життя; полегшуючих чинників та бар'єрів – екологічні чинники, фактори оточуючого середовища та шкільного навантаження, спосіб життя, а також фактичне харчування.

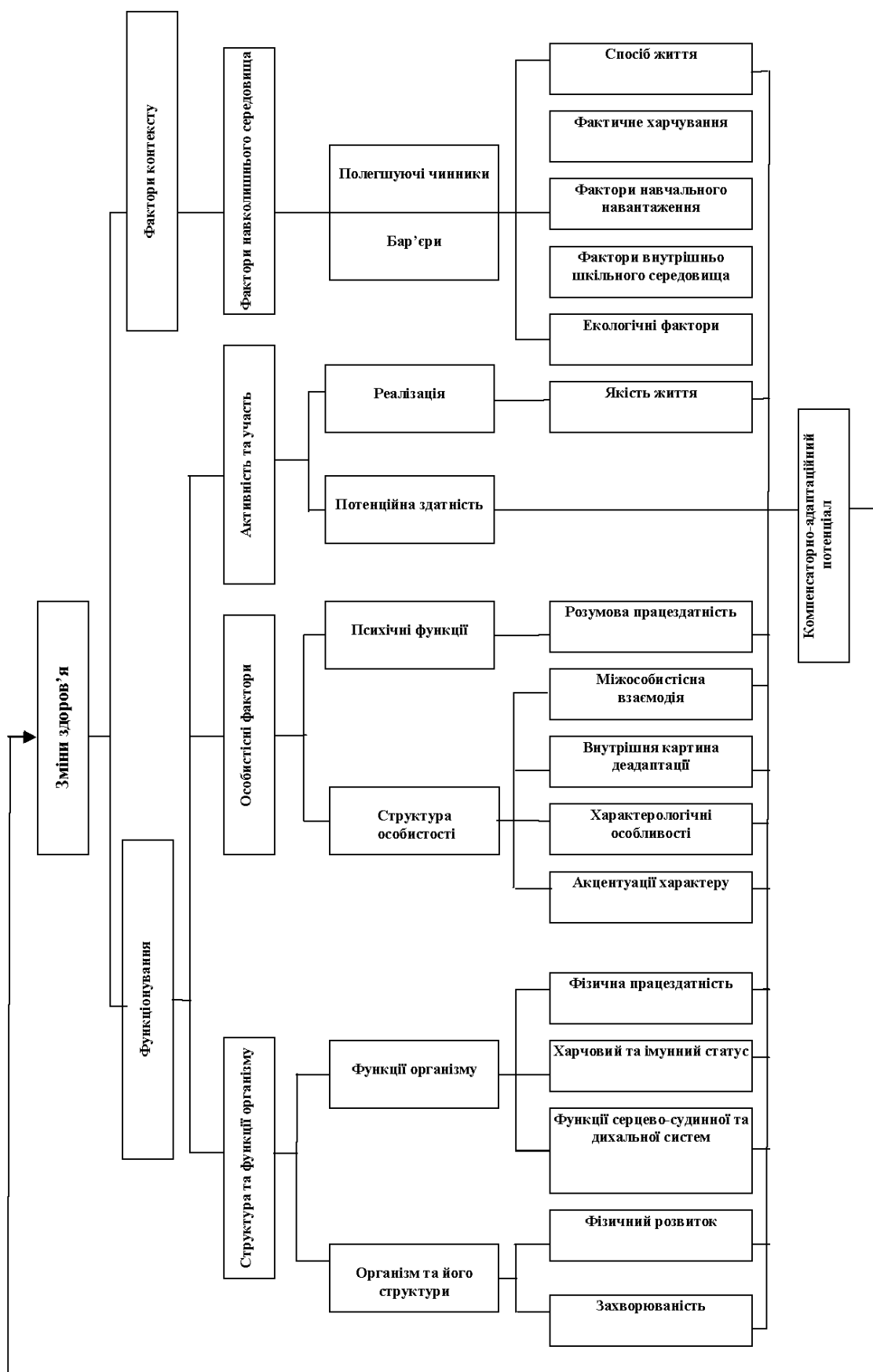


Рис. 1. Модель оцінки здоров'я підлітків

Найбільш інформативними для оцінки стану здоров'я підлітків були: соціо-емоційна підтримка, рух повітря у класах, α 2-і β -глобуліни, переключення уваги, продуктивність розумової роботи, вміст вуглекислого газу у повітрі класів, егоцентричний і неврастенічний типи ставлення до хвороби, імуноглобуліни G і M, еритроцити, загальна залізов'язуюча здатність крові та кольоровий показник, товщина шкірно-жирової складки над триголовим м'язом, обмежене мислення-кмітливість, маса тіла, іпохондричний вид реагування на хворобу, екзальтована, застрягаюча і циклотимічна акцентуації, Т- і В-лімфоцити (CD20), незалежність-підлеглисть, Т-хелпери, треонін, напруженість-релаксація, гемоглобін, фенілаланін, загальні ліпіди, аскорбінова кислота, метіонін.

Результати кластерного аналізу, отримані за цими інформативними ознаками, наведено на рис. 2. Серед обстежених нами підлітків було виділено п'ять кластерів. До першого кластеру увійшло 8,33% підлітків, до другого – 10,42%, до третього – 27,08%, до четвертого – 33,33%, до п'ятого – 20,83% відповідно. Вони були класифіковані як п'ять груп здоров'я та визначено їхні характеристики. Серед юнаків і дівчат 15-17 років I А група була встановлена у 17,65 і

35,48%, I Б група – у 23,53 і 35,48%, II група – у 11,76 і 9,68%, III А група – у 41,18 і 6,45%, III Б група – у 5,88 і 12,91% відповідно.

I А група визначалась низькими рівнями застрягаючої, циклотимічної акцентуації характеру, іпохондричного та егоцентричного видів реагування на хворобу, обмеженим мислення-кмітливістю, напруженістю-релаксацією, рівнями β -глобулінів, треоніну, метіоніну, Т-лімфоцитів, імуноглобулінів М.

I Б група відзначалась достовірною виразністю циклотимічної та екзальтованої рис характеру, зниженням соціо-емоційної підтримки; II група – обмеженим мислення-кмітливістю, рівнями треоніну, фенілаланіну, імуноглобулінів М; III А група – загостренням циклотимічної акцентуації характеру, іпохондричного типу ставлення до хвороби, вмістом аскорбінової кислоти, треоніну, фенілаланіну, Т-хелперів, імуноглобулінів М; III Б група – виразністю циклотимічної риси характеру, іпохондричного виду реагування на захворювання, збільшенням товщини шкірно-жирової складки над триголовим м'язом, переключення уваги, зниженням фізичної активності, рівнями залізов'язуючої здатності крові, α 2-глобулінів, загальних ліпідів, імуноглобулінів М, треоніну.

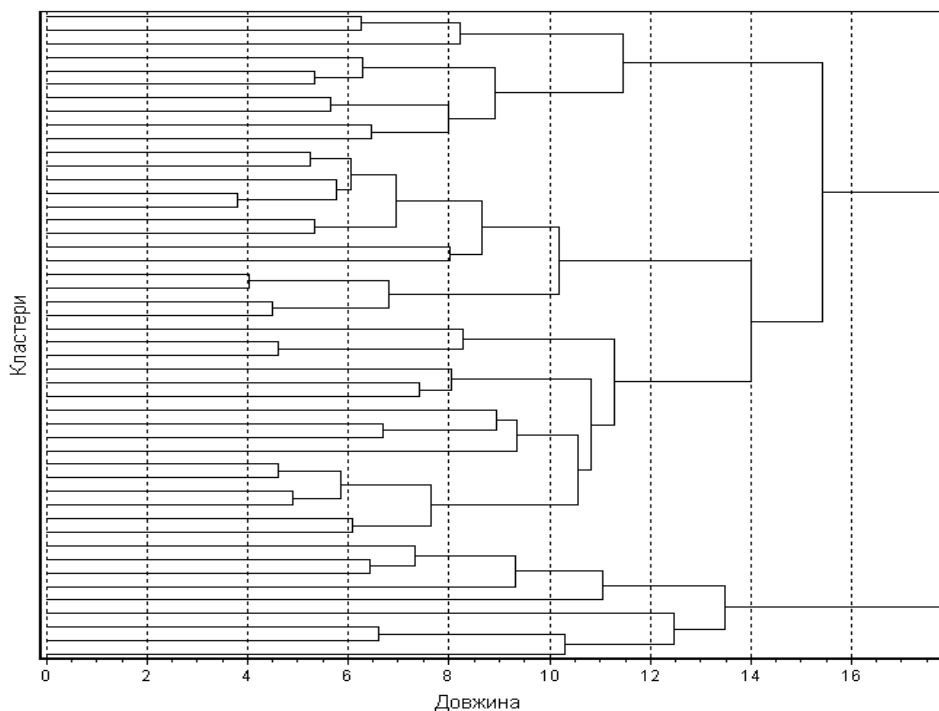


Рис. 2. Дендрограма, побудована за даними кластерного аналізу

Це дало можливість запропонувати новий підхід до оцінки груп здоров'я у підлітків, які навчаються у загальноосвітніх навчальних закла-

дах. До I А групи належать підлітки з достатнім рівнем структури й функцій організму, структури особистості та психічних функцій,

активності й участі у суспільному житті; до I Б групи – підлітки з достатнім рівнем структур і функцій організму, психічних функцій та порушенням структури особистості, активності й участі у суспільному житті; до II групи – підлітки з достатніми рівнями структури організму та особистості, активності й участі у суспільному житті, та порушеннями функцій організму і психічних функцій; до III А групи – підлітки з порушеннями структури організму й особистості, функцій організму, й достатніми психічними функціями та активністю й участю у суспільному житті; до III Б групи – підлітки з порушенням структури й функцій організму, структури особистості й психічних функцій, зниженням активності й участі у суспільному житті.

Запропонована модель оцінки здоров'я підлітків дозволила виділити серед учнів загальноосвітніх навчальних закладів 5 груп здоров'я. Модель, удосконалення діагностичних методів та програмне забезпечення дозволили створити інформаційну технологію оцінки здоров'я підлітків, яка підвищує якість діагностики на 20,3%. Подальше впровадження інноваційних педагогічних технологій у навчальний процес загальноосвітніх навчальних закладів призводитиме до суттєвих порушень здоров'я підлітків, а це в свою чергу потребуватиме розробки новітніх здоров'явизначаючих технологій у школі. Зважаючи на те, що здоров'я – не лише стан фізичного, а й психологічного та соціального благополуччя, технології збереження здоров'я повинні мати соціальну, соціально-психологічну, психологічну й фізичну складові. Впровадження розробленої нами здоров'явизначаючої технології, складовою якої є модель оцінки здоров'я підлітків, дозволило підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів на 22,4%.

Перспективами подальших досліджень будуть розробки та впровадження новітніх інформаційних технологій у школі, що дозволить не лише оцінювати стан здоров'я підлітків, вибрати

оптимальну тактику лікувально-профілактичних заходів, прогнозувати можливі тенденції захворюваності підлітків і перебіг їхнього стану здоров'я, а й попереджувати виникнення та прогресування захворювань.

ВИСНОВКИ

1. Захворюваність серед підлітків Дніпропетровська вища, ніж по Україні за рівнями хвороб нервової системи, системи кровообігу, деяких інфекційних та паразитарних хвороб; у структурі захворюваності серед них основні місця посідають хвороби органів дихання, сечостатевої системи, кістково-м'язової системи та сполучної тканини; найбільші щорічні темпи зростання захворюваності спостерігаються за хворобами нервової системи, органів дихання, сечостатевої системи, ока та придаткового апарату; а у подальшому будуть зростати хвороби органів дихання, нервової системи, ока та придаткового апарату, сечостатевої системи.

2. Причинами зростання захворюваності підлітків є несприятливі екологічні чинники, незадовільне внутрішньошкільне середовище, значне навчальне навантаження, нездоровий спосіб життя, недостатнє і незбалансоване фактичне харчування, дисгармонійні психологічні особливості.

3. Запропонована модель оцінки здоров'я підлітків розглядає зміни здоров'я з позицій функціонування організму та факторів контексту. Характеристика функціонування базується на оцінці структур і функцій організму, особистісних факторів, активності та участі; факторів контексту – на вивченні факторів навколишнього середовища. Такий підхід дозволив виділити серед учнів загальноосвітніх навчальних закладів 5 груп здоров'я. На основі моделі, удосконалених діагностичних методів та програмного забезпечення створено інформаційну технологію оцінки здоров'я підлітків, що підвищує якість діагностики на 20,3%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы / П. К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
2. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
3. Баранов А.А. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 437 с.

4. Бердник О.В. Доцільність використання різних показників здоров'я при оцінці впливу навколишнього середовища // О.В. Бердник, В.Ю. Зайковська // Гігієна населених місць. – 2008. – № 52. – С. 417–422.
5. Берзін В.І. Гігієнічні аспекти оптимізації внутрішньошкільного середовища та моніторинг стану здоров'я школярів / В.І. Берзін, В.М. Стельмахівська, В.М. Попенко // Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю 21-22

жовт. 2009 р. – Харків: ДУ “ІОЗДП АМНУ”, 2009. – С. 20–25.

6. Бубирь О.О. Здоров'я населення та гігієнічна наука: тематика публікацій у провідних гігієнічних журналах / О.О. Бубирь, О.І. Тимченко // Гігієна населених місць. – 2009. – № 54. – С. 12–17.

7. Даниленко Г.М. Гігієнічні основи системної оптимізації формування здоров'я дітей в умовах загальноосвітнього навчального закладу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.02.01 “Гігієна” / Г.М. Даниленко. – К., 2007. – 40 с.

8. Державні санітарні норми і правила влаштування, утримання загальноосвітніх навчальних закладів та організації навчально-виховного процесу ДсанПін 5.5.2.008-01 / Чинний від 2001. – 08. – 14. – К.: МОЗ України, 2001. – 54 с.

9. Донозологічні показники здоров'я дітей промислових територій / Є.М. Білецька, Т.Д. Землякова, Т.А. Головка [та ін.] // Наук. вісник нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2010. – № 27. – С. 162–163.

10. Комплекс диагностический автоматизированный «КАРДИО+» МНДИ. 944150.001РЭ : руководство по эксплуатации. – Нежин : Метекол, 2004. – 45 с.

11. Комплексна оцінка стану здоров'я дітей і підлітків як гігієнічна проблема: методологічні та прикладні аспекти / Є.Г. Гончарук, В.Г. Бардов, І.В. Сергета, С.Т. Омельчук // Журнал АМН України. – 2003. – Т.9, № 3. – С. 523–540.

12. Контроль высокого артериального давления у детей и подростков: рекомендации Европейского общества гипертензии / E. Lubre, R. Cifkova, J. Cruickshank [et al.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 6. – С. 55–83.

13. Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья. – ВОЗ: Женева, 2001. – 342 с.

14. Міжнародна статистична класифікація хвороб (МКХ-10): короткий адаптований варіант для використання в Україні (в трьох розділах). – К., 1998. – 307 с.

15. Перцева Т.А. Основы изучения вентиляционной функции легких: клинико-диагностическое зна-

чение / Т.А. Перцева, Л.И. Конопкина. – Д.: Арт-пресс, 2008. – 65 с.

16. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні. – К.: МОЗ України, 2009. – 328 с.

17. Полька Н.С. Результаты вивчення впливу санітарно-гігієнічних умов та організації навчання на показники здоров'я учнів у загальноосвітніх навчальних закладах / Н.С. Полька, В.М. Махнюк, М.Ю. Антомонов // Гігієна населених місць. – 2007. – № 49. – С. 326–332.

18. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методы и тесты: [учеб. пособие] / Д.Я. Райгородский. – Самара: БАХРАХ, М., 2002. – 172 с.

19. Роль проблемної комісії МОЗ та АМН України “Охорона здоров'я дітей шкільного віку та підлітків” в міжгалузевій співпраці щодо збереження та зміцнення здоров'я дітей / М.М. Корєнев, Г.М. Даниленко, Л.В. Подрігало, Г. О. Бориско // Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю 21-22 жовт. 2009 р. – Харків: ДУ “ІОЗДП АМНУ”, 2009. – С. 3–11.

20. Руководство к практическим занятиям по гигиене труда / под ред. проф. А. М. Шевченко. – К.: Вища школа, 1986. – 336 с.

21. Статистична обробка даних / В.П. Бабак, А.Я. Білецький, О.П. Приставка [и др.]. – К.: МІВВЦ, 2001. – 388 с.

22. Формування стереотипу здорового способу життя – необхідність сьогодення / І.П. Козярін, О.П. Івахно, Т.І. Мельниченко [та ін.] // Сімейна медицина. – 2006. – № 4. – С. 111–113.

23. Хмелевский Ю.В. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии / Ю.В. Хмелевский, О.К. Усатенко. – К.: Здоров'я, 1987. – 160 с.

24. Higginbottom M. A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurological abnormalities in a vitamin B12-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian / M. Higginbottom, L. Sweetman, W. Nyhan // N. Engl. J. Med. – 1978. – Vol. 299, N 7. – P. 317–323.

REFERENCES

1. Anokhin PK. Uzlovye voprosy teorii funktsional'noy sistemy. M: Nauka. 1980;197.

2. Antomonov MYu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh danniyakh. Antomonov. K, 2006;558

3. Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM. Otsenka sostoyaniya zdorov'ya detey. Novye podkhody k profilakticheskoy i ozdorovit'noy rabote v obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh: rukovodstvo dlya vrachey. M: GEOTAR-Media. 2008;437.

4. Berdnik OV, Zaykovs'ka VYu. Dotsil'nist' vikoristannya riznikh pokaznykov zdorov'ya pri otsintsi vplivu navkolishn'ogo seredovishcha. Gigiena naselenikh mist'st'. 2008;52:417–22.

5. Berzin' VI, Stel'makhivs'ka VM, Popenko VM. Gigienichni aspekti optimizatsii vnutrishn'oshkil'nogo se-

redovishcha ta monitoring stanu zdorov'ya shkolyariv. Monitoring zdorov'ya shkolyariv: mizhsektoral'na vzaemodiya likariv, pedagogiv, psikhologiv: materialy nauk.-prakt. konf z mizhnar uchastyu 21-22 zhovt. 2009. Kharkiv: DU “ІОЗДП АМНУ”. 2009;20–25.

6. Bubir' OO, Timchenko OI. Zdorov'ya naselennya ta gigienichna nauka: tematika publikatsiy u providnykh gigienichnykh zhurnalakh. Gigiena naselenikh mist'st'. 2009;54:12–17.

7. Danilenko GM. Gigienichni osnovi sistemnoy optimizatsii formuvannya zdorov'ya ditey v umovakh zagal'noosvitn'ogo navchal'nogo zakladu: avtoref dis Na zdobuttya nauk stupenya dokt med nauk: spets 14.02.01 “Gigiena”. K, 2007;40.

8. Derzhavni sanitarni normi i pravila vlashtuvannya, utrimannya zagal'noosvitnykh navchal'nykh zakladiv

ta organizatsii navchal'no-vikhovnogo protsesu DsanPin 5.5.2.008-01. Chinniy vid 2001. 08.14. K: MOZ Ukraïni. 2001;54.

9. Bilets'ka ĆM, Zemlyakova TD, Golovkova TA. Donozologichni pokazniki zdorov'ya ditey promislovikh teritoriy. Nauk visnik nats med un-tu im O.O. Bogomol'tsya. 2010;27:162–3.

10. Kompleks diagnosticheskoy avtomatizirovannoy «KARDIO+» MNDI. 944150.001RE: rukovodstvo po ekspluatatsii. Nezhin: Metekol. 2004;45.

11. Goncharuk ĆG, Bardov VG, Sergeta IV, Omel'chuk ST. Kompleksna otsinka stanu zdorov'ya ditey i pidlitkiv yak gigienichna problema: metodologichni ta prikladni aspekti. Zhurnal AMN Ukraïni. 2003;9(3):523–40.

12. Lubre E, Cifkova R, Cruickshank J. Kontrol' vysokogo arterial'nogo davleniya u detey i podrostkov: rekomendatsii Evropeyskogo obshchestva gipertenzii. Arterial'naya gipertenziya. 2009;6:55–83.

13. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya. VOZ: Zheneva. 2001;342.

14. Mizhnarodna statistichna klasifikatsiya khvorob (MKKh-10): korotkiy adaptovaniy variant dlya vikoristannya v Ukraïni (v tr'okh rozdilakh). K., 1998; 307.

15. Pertseva TA, Konopkina LI. Osnovy izucheniya ventilyatsionnoy funktsii legkikh: kliniko-diagnosticheskoe znachenie. D: Art-press. 2008;65.

16. Pokazniki zdorov'ya naselennya ta vikoristannya resursiv okhoroni zdorov'ya v Ukraïni. K: MOZ Ukraïni, 2009;328.

17. Pol'ka NS, Makhnyuk VM, Antomonov MYu. Rezul'tati vivchennya vplivu sanitarno-gigienichnikh

umov ta organizatsii navchannya na pokazniki zdorov'ya uchniv u zagal'noosvitnikh navchal'nikh zakladakh. Gigiena naselenikh mist'. 2007;49:326–32.

18. Raygorodskiy DYa. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metody i testy: [ucheb. posobie]. Samara: BAKhRAKh, M. 2002;172.

19. Korenev MM, Danilenko GM, Podrigalo LV, Borisko GO. Rol' problemnoi komisii MOZ ta AMN Ukraïni “Okhorona zdorov'ya ditey shkil'nogo viku ta pidlitkiv” v mizhgaluzeviy spivpratsi shchodo zberezheniya ta zmitsnennya zdorov'ya ditey. Monitoring zdorov'ya shkol'nyariv: mizhsektoral'na vzaemodiya likariv, pedagogiv, psikhologiv: materiali nauk-prakt konf z mizhnar uchastyu 21–22 zhovt 2009. Kharkiv: DU “IOZDP AMNU”. 2009;3–11.

20. pod red prof Shevchenko AM. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiam po higiene truda. K: Vishcha shkola. 1986;336.

21. Babak VP, Bilets'kiy AYa, Pristavka OP. Statistichna obrobka danikh. K: MIVVTs. 2001;388.

22. Kozyarin IP, Ivakhno OP, Mel'nichenko TI. Formuvannya stereotipu zdorovogo sposobu zhittya – neobkhidnist' s'ogodennya. Simeyna meditsina. 2006;4:111–3.

23. Khmelevskiy YuV, Usatenko OK. Osnovnye biokhimicheskie konstanty cheloveka v norme i pri patologii. K: Zdorov'ya. 1987;160.

24. Higginbottom M, Sweetman L, Nyhan W. A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurological abnormalities in a vitamin B12-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. N Engl J Med. 1978;299(7):317–23.



УДК 614.253.1:617.7-08

**В.Г. Гінзбург,
В.М. Лехан,
О.Є. Ламза**

НОРМАТИВИ НАВАНТАЖЕННЯ НА ЛІКАРІВ СТАЦІОНАРНИХ ВІДДІЛЕНЬ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЛІКАРЕНЬ ІНТЕНСИВНОГО ЛІКУВАННЯ, ВИХОДЯЧИ З ОБСЯГІВ ВИКОНУВАНОЇ РОБОТИ

*ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія»
Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської ОДА
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

Ключові слова: *нормативи навантаження, штатні нормативи, лікарі – офтальмологи, фотохронометраж*
Key words: *normative workload, staff normatives, ophthalmologists, photochronometry*

Реферат. *Нормативы нагрузки на врачей стационарных отделений офтальмологического профиля больниц интенсивного лечения, исходя из объемов выполняемой работы. Гинзбург В.Г., Лехан В.Н., Ламза О.Е. Исследование выполнено с использованием «Методики определения норм нагрузки врачей стационарных отделений больниц интенсивного лечения (ЛПЛ)», утвержденной Министерством здравоохранения Украины, на базе двух офтальмологических отделений больницы № 8 г. Днепропетровска, в которых предоставляется в круглосуточном режиме интенсивная плановая и ургентная вторичная помощь офтальмологического профиля. Обоснованы нормативы нагрузки на врачей – офтальмологов, исходя из числа пролеченных ими больных и числа выполненных операций в год.*

Abstract. *Normative workload on physicians of ophthalmological in-hospital departments of intensive care hospital, depending on the volume of work performed. Ginzburh V.H., Lekhan V.M., Lamza O.Ye. The research was done with the application of “Methodology of definition of normative workload of physicians of in-hospital departments of intensive care hospitals” approved by the Ministry of health care of Ukraine on the basis of two ophthalmological departments of hospital N 8 in Dnipropetrovsk, where a routine and urgent intensive and secondary care of ophthalmological profile is provided in twenty-four-hour regime. Normative workload of ophthalmologists is substantiated coming from on the number of cured patients and number of surgeries per year.*

Одним із завдань Національного плану дій на 2013 рік, затвердженого Указом Президента України, є розробка нормативів навантаження на медичних працівників у закладах охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу (для багатопрофільних лікарень інтенсивного лікування), залежно від обсягу наданої допомоги [6], оскільки ефективність використання ресурсів у системі охорони значною мірою залежить від способу визначення нормативів навантаження на медичний персонал і відповідно до формування штатних нормативів. Необхідність заміни підходів до формування штатних нормативів медичних закладів, що базуються на характеристиках їх потужності та орієнтують галузь на екстенсивний розвиток [2, 4], на підходи, які мотивують медичний персонал до інтенсивної роботи, аргументована багатьма українськими та зарубіжними авторами [1, 2, 5, 7].

Мета роботи – обґрунтувати нормативи навантаження на лікарів стаціонарних відділень

офтальмологічного профілю лікарень інтенсивного лікування, виходячи з обсягів виконуваної ними роботи, на основі вивчення витрат робочого часу на різні види робіт та робочі операції з експертною їх корекцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилося фотохронометражним методом на основі «Методики визначення норм навантаження лікарів стаціонарних відділень лікарень інтенсивного лікування (ЛПЛ)», затвердженої Міністерством охорони здоров'я України [3]. Як об'єкти дослідження були відібрані два офтальмологічних відділення Дніпропетровської міської лікарні №8, в якій за останні 7 років було здійснено комплекс заходів, спрямованих на підвищення інтенсивності та ефективності діяльності (зменшено на 4 дні середню тривалість перебування в стаціонарі, що дозволило за рахунок збільшення обігу ліжка скоротити загальну кількість ліжок на 1/3; відкрито 90 ліжок денного стаціонару та ін.). В

офтальмологічних відділеннях лікарні, відповідно до критеріїв, визначених «Методикою», надається інтенсивна планова та ургентна вторинна допомога офтальмологічного профілю в цілодобовому режимі. Дослідження проводилися протягом 2-х тижнів у цілодобовому режимі з 21.01.2013 року по 04.02.2013 року з вихідними днями включно. Спостереження відбувалося протягом всього часу, який реально витрачав працівник – з моменту фактичного початку роботи і до фактичного її завершення без жорсткої прив'язки до офіційно затвердженого графіку. Фотохронометражні дослідження здійснювали 7 спеціально проінструктованих спеціалістів (2 лікарі та 5 середніх медичних працівників), з яких 4 фіксували витрати робочого часу лікарів – офтальмологів у денні, 3 – у вечірньо-нічні зміни (чергування).

В цілому дослідженням охоплено 49 робочих змін – 35 денних змін (31 у робочі та 4 у вихідні дні) і 14 вечірньо-нічних змін. Загальна кількість лікарів, за діяльністю яких велось спостереження – 10 осіб.

При проведенні спостереження враховувалися тяжкість стану пацієнтів, що проходили лікування (легкий, середньої тяжкості, тяжкий), та складність проведених їм операцій і трудомістких процедур (1-й, 2-й, 3-й ступінь складності). Критерії розподілу хворих за тяжкістю стану та складністю втручань визначалися провідними фахівцями закладу з залученням вчених Дніпропетровської медичної академії.

Експертна оцінка раціональності витрат робочого часу проводилася двома висококваліфі-

кованими спеціалістами, які не працюють у закладі охорони здоров'я, обраному для дослідження, – головний обласний позаштатний спеціаліст з офтальмології та професор кафедри неврології та офтальмології Дніпропетровської медичної академії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За узагальненими даними фотохронометражних досліджень виявлена значна переважність лікарів у денну зміну, коли тривалість робочого часу перевищує час роботи за графіком на 1,5-2 години, в результаті чого і сумарна тривалість добового робочого часу сягає 25,7 години.

Структура витрат за видами діяльності в різні зміни і дні тижня значно відрізняється. Питома вага основної діяльності, зокрема хірургічної, найбільша в денні зміни робочих днів тижня (64,0% та 32,0%), найменша – у денні зміни вихідних днів (33,0% та 4,0%). Інші співвідношення зареєстровано для: а) іншої медичної діяльності (консультації, обслуговування пацієнтів без госпіталізації), коли найменша частка часу припадає на денні зміни робочих днів тижня (7,0%), найбільша – на денні зміни вихідних днів (38,0%); б) не завантаженого роботою часу, який не реєструється в денні зміни робочих днів тижня, коли проводиться обслуговування як планових, так і ургентних хворих, а у вечірньо-нічні зміни вихідних днів частка не завантаженого роботою часу близька до 20%, що пов'язано як з нерівномірністю потоків ургентних хворих у вечірній та нічний час, так і з природнім спадом звертань у вихідні дні (табл. 1).

Таблиця 1

Структура витрат робочого часу лікарів-офтальмологів диференційована по змінах у різні дні тижня (робочі та вихідні)

Види діяльності	Зміни			
	денні (без вихідних)	вечірньо-нічні (без вихідних)	денні (вихідні)	вечірньо-нічні (вихідні)
Основна, всього	64,0	46,0	33,0	43,0
в т.ч. хірургічна	32,0	4,0	4,0	5,5
Інша медична	7,0	20,0	38,0	24,0
Допоміжна	3,0	2,3	3,3	2,1
Робота з документацією	18,0	12,1	17,3	7,2
Інша	5,7	1,4	3,1	1,7
Службові розмови	0,3	1,1	1,4	0,7
Необхідний приватний час	2,0	1,1	3,9	1,6
Незавантажений час	0	15,0	0	19,7
Всього	100,0	100,0	100,0	100,0

За результатами проведеної експертизи раціональності витрат робочого часу за різними видами діяльності було рекомендовано: у денну зміну зменшити витрати на іншу медичну діяльність на 27,6 хвилини, на роботу з документацією – на 34,9 хвилини, на іншу діяльність – на 10,4 хвилини; внесення змін до тривалості витрат робочого часу по окремих видах діяльності у вечірньо-нічну зміну не рекомендовано. Загальний робочий час, за умови адекватного використання робочого часу на різні види діяльності, за виключенням основної, рекомендовано зменшити на 72,9 хвилини. Крім того, рекомендовано виключити з основної діяльності обслуговування при надходженні до стаціонару та лікування хворих з легким станом та проведення планових операцій 1-го типу складності, передавши таку діяльність до денних стаціонарів. Тривалість перебування хворого в офтальмологічному відділенні стаціонару експерти рекомендували зменшити на 0,9 дня (з 8,4 до 7,5 дня). Крім того, рекомендовано передати обслуговування пацієнтів, які надходять до приймального відділення лікарні в період з 16-ї до 20-ї години і потребують амбулаторної допомоги, у поліклінічне відділення, для чого організувати роботу останнього в дві зміни.

Після корекції за даними експертизи загальна тривалість робочого часу на добу зменшилася на 72,4 хвилини (з 1543,6 хвилини або 25,7 години

до 1471,2 хвилини або 24,5 години). Істотні зміни відбулися в структурі витрат на окремі види діяльності: питома вага витрат на основну діяльність зросла (з 51,0% до 53,5%); на іншу медичну діяльність зменшилася (з 17,2% до 16,2%); на допоміжну діяльність дещо збільшилася (з 2,9% до 3,0%); на роботу з документацією та іншу діяльність зменшилася (відповідно з 13,3% до 11,7% та з 2,9% до 2,3%); на необхідний приватний час дещо зросла (з 2,3% до 2,4%); збільшилася також і питома вага незавантаженого робочого часу (з 9,6% до 10,1%). У зв'язку з рекомендованими експертами змінами складу хворих (у напрямку збільшення частки хворих зі станами середньої тяжкості і зменшення частки хворих з легкими станами) та структури складності планових операцій (зменшення числа оперативних втручань 1-го ступеня складності з відповідним збільшенням числа оперативних втручань 2-го ступеня складності) відбулися деякі зміни середнього часу виконання окремих робочих операцій з основної діяльності: зокрема, середній час обслуговування пацієнтів при надходженні до стаціонару збільшився на 2,5 хв. (з 27,1 до 29,6 хв.), середній час обслуговування одного пацієнта, який лікувався у відділенні, збільшився на 1,9 хв. (з 13,4 до 15,3 хв.), середній час виконання планової операції збільшився на 4,4 хв. (з 40,2 хв. до 44,6 хв.) (табл.2).

Таблиця 2

Витрати робочого часу та їх структура за видами діяльності фактична та скорегована за результатами експертної оцінки у лікарів-офтальмологів у середньому за добу

Вид діяльності	Витрати часу (хв.)		Питома вага (%)	
	фактичні	скореговані	фактична	скорегована
Основна діяльність	787,3	787,3	51,0	53,5
Інша медична діяльність	265,4	237,8	17,2	16,2
Допоміжна діяльність	44,1	44,1	2,9	3,0
Робота з документацією	207,4	172,5	13,3	11,7
Інша діяльність	44,3	34,3	2,9	2,3
Витрати на службові розмови	12,0	12,0	0,8	0,8
Витрати на необхідний приватний час	34,9	34,9	2,3	2,4
Не завантажений роботою час	148,2	148,2	9,6	10,1
В цілому за добу	1543,6 хв. (25,7 години)	1471,2 хв. (24,5 години)	100,0	100,0

Визначення нормативів навантаження на одного лікаря на рік проводилося згідно з «Мето-

дикою» поетапно. Спочатку на основі скоригованих даних фотохронометражних досліджень

були обчислені середньозважені з урахуванням тяжкості стану хворого та складності втручань витрати робочого часу лікаря-офтальмолога на одного пацієнта в офтальмологічному відділенні

стаціонара за весь період лікування ($t_{\text{пацієнта}}$), які становили 146,3 хв. або 2,43 години (див. розрахунки):

$$t_{\text{пацієнта}} = t_n + t_l \times (m_{\text{скор}} - 2) + t_e + t_{\text{он}} \times q + t_{\text{пол}} \times p =$$

$$+ 29,6 \times 15,3 \times (7,5 - 2) + 34,0 \times 0,707 \times 1 + 8,5 = 146,3 \text{ хв. (2,43 години)}$$

- t_n – скориговані середньозважені з урахуванням тяжкості стану пацієнта витрати часу лікаря на пацієнта в день надходження - 29,6 хв.;
- t_l – скориговані середньозважені з урахуванням тяжкості стану пацієнта витрати часу лікаря на пацієнта в період лікування на добу – 15,3 хв.;
- t_e – скориговані середньозважені витрати часу лікаря на пацієнта у день виписки – 8,5 хв.;
- $t_{\text{он}}$ – витрати часу на оперативне втручання на одного пацієнта – 24 хв. (витрати часу на одне оперативне втручання з урахуванням показника хірургічної активності - 34 хв. \times 0,707);
- q – число хірургів, зайнятих на операції (лікарів, зайнятих на трудовітській маніпуляції) - 1 особа;
- $m_{\text{скор}}$ – скоригована за даними експертної оцінки середня тривалість стаціонарного лікування – 7,5 дня.

Розрахункова норма навантаження на 1 лікаря-офтальмолога на рік, виходячи з отриманих даних, виражена в числі пролікованих пацієнтів ($N_{\text{пацієнтів/рік}}$), становила 310 хворих, а в

числі операцій на рік одного лікуючого лікаря ($N_{\text{операцій/рік}}$) – 236,5 операцій. Розрахунки представлені нижче:

$$N_{\text{пацієнтів/рік}} = \frac{НТРЧ \times \%ТОД \times 0,85}{t_{\text{пацієнта}}} = \frac{1656,6 \times 0,535 \times 0,85}{2,43} = 310, \text{ де}$$

- НТРЧ – норма тривалості робочого часу – 1656,6 години (лист Міністерства соціальної політики України від 21.08.2012 р. № 9050/0/14-12/13 "Про розрахунок норми тривалості робочого часу на 2013 рік");
- %ТОД – питома вага тривалості основної діяльності в структурі добового робочого часу – 53,5% або 0,535 як частка від одиниці;
- 0,85 – коефіцієнт, що враховує сезонні коливання навантаження, відсутність працівника на роботі у зв'язку з захворюванням, плановим навчанням тощо.

$$N_{\text{операцій/рік}} = \frac{НТРЧ \times \%ОП \times q}{t_{\text{операцій/добу}}} = \frac{1656,6 \times 0,08}{0,57} = 236,5, \text{ де}$$

- НТРЧ – норма тривалості робочого часу – 1656,6 години;
- %ОП – питома вага тривалості проведення оперативних втручань у структурі добового робочого часу - 8,0% або 0,08 як частка від одиниці;
- q – число хірургів, зайнятих на операції (лікарів, зайнятих на трудовітській маніпуляції) – 1 особа;
- $t_{\text{операцій/добу}}$ – середні витрати часу на одне оперативне втручання за добу – 34,0хв. або 0,57 години.

За розрахунковими даними, були отримані досить близькі показники необхідної штатної чисельності лікарів, виходячи з числа пацієнтів,

$$N_{\text{лікарів}} = \frac{П}{N_{\text{пацієнтів / рік}}} = \frac{3060}{310} = 9,9$$

П

– потреба населення району обслуговування в інтенсивній стаціонарній допомозі офтальмологічного профілю вимірюється чисельністю пацієнтів, що потребує лікування у профільному відділенні ЛЛЛ - за статистичними даними 3060 хворих за рік;

$$N_{\text{лікарів-хір-профілю}} = \frac{П_{\text{хір-профілю}}}{N_{\text{пацієнтів / рік}}} = \frac{2406}{236,5} = 10,2$$

П_{хір-профілю}

– потреба населення району обслуговування в інтенсивній стаціонарній допомозі офтальмологічного профілю вимірюється чисельністю пацієнтів, що потребує хірургічного лікування у офтальмологічному відділенні ЛЛЛ - за статистичними даними 2406.

Оскільки на формування нормативного навантаження лікарів-офтальмологів впливали різноспрямовані процеси: з одного боку, підвищення інтенсивності роботи за рахунок скорочення тривалості перебування хворого в стаціонарі на 0,9 дня, орієнтоване на збільшення нормативного навантаження, з іншого – практична відмова від лікування в стаціонарних умовах пацієнтів з легкими станами та від виконання оперативних втручань 1-го ступеня складності, а також існуюче значне перевантаження роботою в денну зміну

яких необхідно пролікувати ($N_{\text{лікарів}}$), та числа операцій, які необхідно виконати ($N_{\text{лікарів-хір-профілю}}$) - 9,9 і 10,2 посади (див. розрахунки):

(9,6 години замість 7,7), необхідно зменшити норматив навантаження. Баланс цих впливів призводить у результаті до того, що фактичне навантаження на лікарів-офтальмологів у закладі, обраному для дослідження, та обґрунтований його нормативний рівень, як за нормативним числом пролікованих пацієнтів, так і за нормативним числом виконаних операцій, практично ідентичні (табл. 3). Істотних відмінностей фактичної і нормативної штатної чисельності лікарів-офтальмологів також не виявлено.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика фактичного і нормативного навантаження на лікарів та фактичної і нормативної штатної чисельності лікарів-офтальмологів

Показники	Кількість пролікованих пацієнтів		Кількість виконаних операцій	
	фактична	нормативна	фактична	нормативна
Число пролікованих пацієнтів	306	310	X	X
Число виконаних операцій	X	X	241	236,5
Штатна чисельність лікарів	10	9,9	X	10,2

ВИСНОВКИ

1. Використання підходів до обґрунтування нормативів навантаження на лікарів-офтальмологів, виходячи з обсягів виконуваної роботи, за даними фотохронометражних досліджень з експертною корекцією результатів дозволяє оптимізувати витрати робочого часу на різні види діяльності і робочі операції.

2. У закладах/відділеннях, які працюють інтенсивно, нормативне та фактичне навантаження на лікарів-офтальмологів, виражене в числі пролікованих пацієнтів/проведених операцій, практично не відрізняються.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иванова М.А. Нормирование труда - один из путей оптимизации качества оказания медицинской помощи больным // Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения», 2007. — Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/42/30/lang,ru/>
2. Лехан В.М. Стратегія розвитку охорони здоров'я: український вимір / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко. — К.: Цифра, 2009. — 50 с.
3. Методика визначення норм навантаження лікарів стаціонарних відділень лікарень інтенсивного лікування (ЛІЛ) / МОЗ України; Укр. центр наук. мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи. — К., 2013. — 43 с.
4. Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я в Україні / під заг. ред. В.М. Лехан, В.М. Рудого. — К.: Вид-во Раєвського, 2005. — 168 с.
5. Сергеева Л.П. Обоснование численности медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. эконом. наук / Л.П. Сергеева. — М., 2000. — 18 с.
6. Указ Президента України від 12 березня 2013 року №128/2013 «Про затвердження Національного плану дій на 2013 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010 – 2014 роки "Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава"».
7. Шипова В.М. Организация нормирования труда в здравоохранении / В.М. Шипова; под ред. РАМН О.П. Щепина. — М.: Грантъ, 2002. — 624с.

REFERENCES

1. Ivanova MA. Normirovanie truda - odin iz putej optimizacii kachestva okazaniya medicinskoj pomoshhi bol'nym. Jelektronnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija»; 2007.
2. Lehan VM, Slabkij GO, Shevchenko MV. Strategija rozvitku ohoroni zdorov'ja: ukraïns'kij vimir. Cifra; 2009.
3. Metodika viznachennja norm navantazhennja likariv stacionarnih viddilen' likaren' intensivnogo likuvannja (LIL). MOZ Ukraïni. Ukr centr nauk med informacii i patentno-licenzijnõi roboti; 2013.
4. Lehan VM, Rudogo VM. Osnovni shljahi podal'shogo rozvitku sistemi ohoroni zdorov'ja v Ukraïni. Vid-vo Raev'skogo; 2005.
5. Sergeeva LP. Obosnovanie chislennosti medicinskogo personala lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij. Avtoref dis na soiskanie uchen stepeni kand jekonom nauk; 2000.
6. Ukaz Prezidenta Ukraïni vid 12 bereznja 2013 roku №128/2013 «Pro zatverdzhennja Nacional'nogo planu dij na 2013 rik shhodo vprovadzhennja Programi ekonomichnih reform na 2010 – 2014 roki "Zamozhne suspil'stvo, konkurentospromozhna ekonomika, efektivna derzhava"».
7. Shipova VM, pod red RAMN OP. Shhepina Organizacija normirovanija truda v zdavoohranenii. M Grant; 2002.

