

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

MEDICAL PERSPECTIVES

2014 Том XIX № 4

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.medpers.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 № 3 від 30.10.2014р.)

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 наукометричних базах даних:

РИНЦ (Russian Science Citation Index), ВИНІТИ,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory,
OAJI, InfoBase Index, OCLC WorldCat
в каталогах наукових міжнародних журналів:
CiteFactor Academic Scientific Journals,
MJL, DRJI, EZB, NLM, BASE

Підписано до друку 24.11.2014р.

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Папір офсетний.

Умовн. друк. арк. 11,0.

Зам. № 162. 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.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),
В.П. Стусь (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

2014 Том XIX № 4

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Сапегин В.И., Сапегин И.Д., Ильченко Ф.Н. Влияние L-лизина эсцината, тиотриазолина, гордокса и мидакалма на кислотно-основное состояние и ограниченный протеолиз в кишечной венозной крови в условиях моделирования интраабдоминальной гипертензии

Демченко О.М. Віковий аспект адаптивної реакції центральної нервової системи за умов емоційно-больового стану

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Перцева Т.О., Лихолат О.А., Гуржій О.В. Діагностика порушень мукоциліарного кліренсу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом визначення вмісту молекул середньої маси мокротиння

Колесник Э.Л. Упруго-эластические свойства сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией в молодом возрасте

Гашинова К.Ю. Загострення ХОЗЛ: антропометричні характеристики хворих та частота госпіталізацій

Погорелов О.В. Критерії діагностики стану морфологічно розподілених стовбурових регуляторних структур при цереброваскулярних захворюваннях

Дудка Т.В., Хухліна О.С. Ефективність рофлуміласту, урсодезоксихолевої кислоти та нуклеїнату у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним некаменевим холециститом

Снисарь В.И., Склиар В.В., Лисивец В.И. Периоперационное состояние показателей гемодинамики у детей с приобретенной гидроцефалией

Анчева І.А. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти при її дисфункції у жінок з анемією вагітних

Дитятковская Е.М. Динамика уровня гистамина у больных хронической крапивницей под влиянием различных методов лечения

Погорелов О.В. Особливості клініки та діагностики астеничних станів при цереброваскулярних захворюваннях

Осовська Н.Ю. Взаємозв'язок аневризми висхідного відділу аорти із синдромом сполучнотканинної дисплазії

Крижановський Д.Г., Марченко Н.А., Фрейвальд В.А. Визначення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання

Перцева Н.О. Динаміка ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу протягом 1 року застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II для корекції артеріальної гіпертензії

THEORETICAL MEDICINE

4 Sapegin V.I., Sapegin I.D., Ilchenko F.N. L-lysine escinat, thiotriazolin, gordox and mydocalm influence on oxygen tension in the intestinal wall and acid-base balance and limited proteolysis in intestinal venous blood in terms of intraabdominal hypertension modeling

12 Demchenko Ye.M. Age aspect of adaptive response of the central nervous system in the state of emotional pain

CLINICAL MEDICINE

18 Pertseva T.O., Lykholat O.A., Gurzhiy O.V. Diagnostics of disorders of mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by determining content of medium weight molecules in sputum

25 Kolesnik E.L. Arterial wall stiffness in patients with essential hypertension at young age

33 Gashynova K.Y. COPD exacerbation: anthropometric characteristics of patients and the frequency of hospital admissions

40 Pogorelov A.V. Diagnostic criteria of the state of the distributed brain stem regulatory structures in cerebrovascular diseases

43 Dudka T.V., Huhlina O.S. Roflumilast, ursodeoxycholic acid and nucleinate efficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease with accompanying chronic non-stone cholecystitis

50 Snisar V.I., Skliar V.V., Lisivets V.I. Perioperative hemodynamic status in children with acquired hydrocephalia

57 Ancheva I.A. Morphologic and immune-histochemic peculiarities of placenta in its dysfunction in anemia of pregnancy

66 Dytyatkovska Ye.M. The dynamics of histamine level in patients with chronic urticaria under the influence of different methods of treatment

70 Pogorelov A.V. Clinical and diagnostic features of asthenic states in cerebrovascular diseases

73 Osovskaya N.Yu. Relationship between aneurism of ascending part of aorta and syndrome of connective tissue dysplasia

84 Kryzhanovsky D.G., Marchenko N.A., Freivald V.A. Definition of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs in patients with multidrugresistant tuberculosis and TB with extremely drug resistance depending on the case of the disease

89 Pertseva N.O. Dynamics of endothelial dysfunction, nephropathic and dyslipidemic disorders in patients with insufficient glycemic compensation of type 2 diabetes mellitus during 1 year of application of angiotensin II receptor antagonists for hypertension correction

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2014 Том XIX № 4

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

-
-
- | | | |
|--|-----|---|
| Чернокур А.А. Хирургическое лечение стенозов гортани с применением полупроводникового лазера | 97 | Chernokur A.A. Surgical treatment of laryngeal stenosis with semiconductor laser |
| Курята А.В., Гречаник М.М. Взаимосвязь липидного спектра крови, уровня системного воспаления и массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и их динамика в условиях вторичной профилактики | 103 | Kuryata O.V., Grechanyk M.M. Interrelation of blood lipid spectrum, level of systemic inflammation and mass of body in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease and their dynamics in terms of secondary prevention |
| Сіренко О.Ю. Фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла | 112 | Sirenko O.Yu. Cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension depending on body weight |
| Корпусенко И.В. Этапное коллапсохирургическое лечение больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких | 120 | Korpusenko I.V. Stage collapse-surgical treatment of patients with bilateral destructive pulmonary tuberculosis |
| Дроник И.И. Роль свободнорадикального окисления в возникновении гнойного процесса в пародонте у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести | 127 | Dronik I.I. Significance of free radical oxidation in purulent process in periodontal patients with chronic generalized periodontitis I-II severity |
| Ватаманюк Н.В. Особенности микробного пейзажа у больных генерализованным пародонтитом на доклинико-рентгенологической стадии его развития | 131 | Vatamanyuk N.V. Microbial landscape features in patients with generalized periodontitis at pre-clinical and radiological stage of its development |
| Гударьян А.А., Шандыба С.И. Выбор остеопластических материалов для костной регенерации при лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа | 135 | Gudaryan A.A., Shandyba S.I. Choice of osteoplastic materials for bone regeneration in the treatment of patients with generalized periodontitis with diabetes mellitus type 2 |
| Шостенко А.А. Особенности микробиоценоза десневых тканей и местного иммунитета у больных с хроническим и обострившимся течением генерализованного катарального гингивита | 141 | Shostenko A.A. Features of microbiocenosis of gingival tissues and local immunity in patients with chronic and exacerbated generalized catarrhal gingivitis course |
| Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю., Герасименко О.М. Особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена лактази | 146 | Abaturov A.E., Stepanova Y.Y., Gerasymenko O.N. Peculiarities of rotavirus infection in children with different genotypes of the lactase gene |

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- | | | |
|---|-----|--|
| Шидловська Т.А., Петрук Л.Г. Співвідношення показників суб'єктивної аудіометрії у хворих на акутравму та робітників "шумових" виробництв | 154 | Shydlovska T.A., Petruk L.H. The ratio of the subjective audiometry in patients with acoustic trauma and "noisy" production workers |
| Щудро С.А. Здоров'явизначаюча технологія як взаємодія підлітків, сім'ї, школи та навколишнього середовища | 159 | Schudro S.A. Health-defining technology as an interaction of adolescents, family, school and the environment |

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

- | | | |
|---|-----|---|
| Лехан В.М., Крячкова Л.В., Каныюка Г.С. Вивчення психологічних основ формування лідерських компетенцій керівників закладів охорони здоров'я | 165 | Lekhan V.N., Kryachkova L.V., Kanyuka G.S. Study of psychological bases of leadership competency formation of managers of public health institutions |
| Капустинська О.А. Особливості формування патології системи кровообігу евакуйованого населення, яке зазнало впливу іонізуючого опромінення на шитоподібну залозу, у постчорнобильський період | 169 | Kapustinskaia O.A. The peculiarities of formation of circulatory system pathology of evacuated adult population exposed to ionizing radiation on thyroid gland after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant |

УДК 616.12-008.331.1.001.57:616.34-005:612.121:577.15:615.225

**В.И. Сапегин,
И.Д. Сапегин*,
Ф.Н. Ильченко**

ВЛИЯНИЕ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА, ТИОТРИАЗОЛИНА, ГОРДОКСА И МИДОКАЛМА НА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ И ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ В КИШЕЧНОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского
кафедра хирургии № 2
кафедра фармакологии
Бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 95006, Крым
Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky
Surgery department N 2
Pharmacology department
Lenin Boulvar, 5/7, Simferopol, 95006, Crimea
e-mail: igor13ds@gmail.com*

Ключевые слова: синдром интраабдоминальной гипертензии, кишечное кровообращение, кислотно-основное состояние, ограниченный протеолиз, L-лизин эсцинат, тиотриазолин, апротинин, толперизон

Key words: Abdominal Compartment Syndrome, intestinal blood circulation, acid-base balance, limited proteolysis, thiotriazolol, L-lysine escinat, tolperison, aprotinin

Реферат. Вплив L-лізину есцинату, тіотриазоліну, гордоксу та мідокалму на напругу кисню в стінці кишечнику, а також кислотно-лужний стан та обмежений протеоліз у кишечній венозній крові в умовах моделювання інтраабдомінальної гіпертензії. Сапегін В.І., Сапегін І.Д., Ильченко Ф.М. У гострих експериментах на кроликах вивчено напругу кисню в стінці кишечнику, зміни кислотно-лужного стану, а також обмеженого протеолізу та його інгібіторів у кишечній венозній крові та захисну дію щодо цих змін L-лізину есцинату (0,15 мг/кг в/в одноразово), тіотриазоліну (25 мг/кг в/в одноразово), апротиніну (гордоксу) (10000 ОД/кг в/в одноразово) при послідовному моделюванні стандартних рівнів інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ) — 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 мм водного стовбчика, а також толперісону (мідокалму) (5 мг/кг внутрішньовенно одноразово) при моделюванні стабільної 3-годинної ІАГ 200 мм водного стовбчика. Моделювання ІАГ здійснювалося за допомогою стенду нашої конструкції. Під впливом ІАГ розвивається компенсований метаболічний ацидоз у кишечній венозній крові і гіпервентиляція легень у відповідь, зниження напруги кисню у тканинах, а також активація обмеженого протеолізу та зниження інгібіторного потенціалу в кишечній венозній крові. За ступенем попередження метаболічного ацидозу досліджені препарати розподіляються таким чином: гордокс > тіотриазолін = L-лізину есцинат = мідокалм, а за попередженням зниження напруги кисню у тканинах — тіотриазолін > L-лізину есцинат > мідокалм > гордокс, що пов'язано з різною швидкістю надходження продуктів обміну в кров, за рахунок впливу на кровообіг і транскapілярний обмін. За ступенем попередження змін протеолітичної активності та інгібіторного потенціалу досліджені препарати розподіляються таким чином: гордокс > мідокалм > тіотриазолін > L-лізину есцинат, що у гордокса пов'язано з безпосереднім інгібуванням протеолізу, а в інших препаратів — зі зменшенням ішемічного пошкодження тканин. У зв'язку з різним механізмом дії тіотриазолін, L-лізину есцинат та мідокалм можуть бути одночасно рекомендовані для комплексного консервативного лікування у хворих на синдром інтраабдомінальної гіпертензії.

Abstract. L-lysine escinat, thiotriazolol, gordox and mydocalm influence on oxygen tension in the intestinal wall and acid-base balance and limited proteolysis in intestinal venous blood in terms of intraabdominal hypertension modeling. Sapegin V.I., Sapegin I.D., Ichenko F.N. In acute experiments on rabbits there were studied changes in oxygen tension in the intestinal wall tissues, acid-base balance and limited proteolysis and its inhibitors in intestinal venous blood, protective action of L-lysine escinat (0,15 mg/kg / single dose), thiotriazolol (25 mg/kg / single dose), aprotinin (gordox) (10,000 units/kg / single dose) in sequential modeling of standard levels increasing of intraabdominal hypertension (IAH) — 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 m H₂O, and also of tolperison (mydocalm) (5 mg/kg / single dose) on modeling of stable 3-hour IAH 200 m H₂O. The IAH modeling was performed by means of stand of our construction. Under the influence of IAH the compensated metabolic acidosis in intestinal venous blood with a compensative hyperpnoe develops, decline of oxygen tension in tissues and activating of a limited proteolysis as well as

decline of its inhibitors activity in intestinal venous blood occur. By the degree of metabolic acidosis prevention investigational preparations were distributed as follows gordox > thiotriazolin = L-lysine escinat = mydocalm, and by prevention of decline of oxygen tension in tissues — thiotriazolin > L-lysine escinat > mydocalm > gordox, it is connected with different rate of methabolic products excretion into the blood, due to the influence on blood circulation and transcapillary exchange. By the degree of prevention of proteolytic activity and inhibitory potential changes, investigational preparations were distributed as follows: gordox > mydocalm > thiotriazolin > L-lysine escinat, this is connected with inhibition of proteolysis in gordox, and in other ones – with reduction of ischemic damage of tissues. Owing to different mechanism of action thiotriazolin, L-lysine escinat and mydocalm may be simultaneously recommended for a conservative treatment of patients with intraabdominal hypertension syndrome.

Синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), в англоязычной литературе — Abdominal Compartment Syndrome, — это симптомокомплекс, развивающийся вследствие повышения давления в брюшной полости выше 12 мм ртутного столба и ведущий к нарушению кровоснабжения органов с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) [14]. При этом, несмотря на то, что кишечное кровоснабжение страдает в первую очередь, СИАГ диагностируется преимущественно на основании наличия ПОН.

Компрессия кишечника ведет к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию в мелких сосудах с развитием ишемии кишечной стенки и внутриклеточного ацидоза. Ацидоз нарушает проницаемость мембран, способствуя развитию отёка, трансудации и экссудации жидкости, что усугубляет интраабдоминальную гипертензию (ИАГ), образуя порочный круг [24]. Поэтому непосредственная оценка состояния кишечного кровообращения и разработка на её основе хирургической тактики и послеоперационной фармакотерапии является крайне актуальной проблемой.

Развитие ацидоза в тканях стенки кишечника неизбежно влечёт за собой аналогичные изменения в кишечной венозной крови, ведущие к расходу буферных систем и компенсаторным реакциям со стороны органов, обеспечивающих постоянство кислотно-основного состояния (КОС) — легких, почек, печени. Поэтому, с одной стороны, в комплексе послеоперационной фармакотерапии больных с СИАГ представляют интерес средства, влияющие на кровообращение и трансапиллярный обмен, а также метаболические процессы, повышая устойчивость тканей к гипоксии. С другой стороны, оценка их эффективности должна включать исследование показателей КОС, причём не в системном кровотоке, а в венозной крови, оттекающей от кишечника, что повышает чувствительность исследования.

В условиях экстравазальной компрессии при ИАГ возможности проявления эффектов сосудорасширяющих средств крайне ограничены, что

делает необходимым поиск других путей улучшения кровообращения и кислородного баланса тканей.

Первый путь — предупреждение отёка путём непосредственного уменьшения проницаемости мембран. В связи с этим нами исследован новый препарат украинской корпорации "Артериум" — L-лизина эсцинат, в молекуле содержится эсцин конского каштана и остаток аминокислоты L-лизина, отвечающий за прохождение через тканевые барьеры [5]. Эсцин защищает сосудистую стенку путем угнетения гиалуронидазы и синтеза антитромбина клетками ретикуло-эндотелиальной системы, что также способствует улучшению реологии крови и препятствует стазу. Учитывая, что при ИАГ нарушается преимущественно венозный кровоток, следует обратить внимание на венотонические свойства эсцинов [17]. Доказаны противовоспалительный и противоотёчный эффекты эсцина [11].

Второй путь — повышение устойчивости тканей к гипоксии с помощью средств метаболической коррекции. В связи с этим нами исследован хорошо известный препарат тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолин-5-тиоацетат). Механизм его действия заключается в стимуляции адаптивного протеинсинтеза, улучшении утилизации лактата, повышении сопряжения окисления и фосфорилирования, ингибировании перекисного окисления липидов [9].

Третий путь — уменьшение повреждения тканей за счёт протеолиза в процессе ишемического повреждения в результате активации внутриклеточных протеолитических ферментов [15]. Для кишечника этот процесс усугубляется также за счёт проникновения панкреатических ферментов из просвета кишечника вследствие дегградации слизистого мусцинового барьера при ишемии кишечника [15]. Поэтому в комплексе послеоперационной фармакотерапии больных с СИАГ представляют интерес ингибиторы протеолитических ферментов. Ингибиторы протеаз показали свою эффективность при нарушениях мозгового кровообращения [13]. Они препятствуют ишемической смерти нейронов за счёт угнетения тканевого плазминогена [22], а также

препятствуют протеолитической деградации внеклеточного матрикса в результате ингибирования металлопротеаз — Zn^{2+} -эндопептидаз [21]. В то же время они известны как ингибиторы фибринолиза за счёт подавления образования калликреина и тромбина [12], а также оказывают антиагрегантный эффект, уменьшая экспрессию активных гликопротеиновых $IIb/IIIa$ рецепторов [18, 23]. Поэтому наряду с цитопротекторным действием они могут способствовать тромбозу сосудов кишечника в условиях интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Следовательно рекомендовать их в клинике без экспериментального подтверждения на животных не следует. Поэтому, с одной стороны, при ИАГ нами исследован ингибитор протеолиза апротинин (гордокс). С другой стороны, на фоне действия всех исследованных препаратов определяли показатели ограниченного протеолиза в кишечной венозной крови.

Четвертый путь и, пожалуй, самый интересный — уменьшить саму ИАГ путём расслабления поперечно-полосатой мускулатуры передней брюшной стенки.

Помимо патологии брюшной полости, одним из важнейших факторов развития интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) является повышение тонуса мышц передней брюшной стенки. Так, у спортсменов при поднятии штанги давление в брюшной полости может достигать 375 мм рт. ст., что более чем в 10 раз превышает ИАГ, встречающуюся у больных [16]. Кроме того, в клинике придаётся большое значение вторичному спазму брюшных мышц во время кашля, боли или при раздражении брюшины [20]. Для этой цели при ИАГ предлагается использовать периферические мышечные релаксанты на фоне пролонгированного наркоза с искусственной вентиляцией лёгких [2], что возможно только в течение суток и опасно развитием паралича диафрагмы с остановкой дыхания. Тем не менее в неврологии при различных спастических состояниях уже давно применяются центральные миорелаксанты с различными механизмами действия, которые не вызывают паралича диафрагмы и могут применяться достаточно долго, порой пожизненно. Поэтому введение центральных миорелаксантов в схемы консервативного лечения больных с ИАГ представляет большой интерес и требует в первую очередь экспериментального подтверждения. Поэтому при ИАГ нами исследован единственный среди центральных миорелаксантов, выпускаемый в инъекционной форме — толперизон (мидокалм).

Таким образом, целью нашего исследования является изучение влияния L-лизина эсцината, тиотриазолина, гордокса и мидокалма на показатели кислотно-основного состояния и ограниченного протеолиза в кишечной венозной крови в условиях моделирования на кроликах интраабдоминальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты проведены на кроликах породы шиншилла обоего пола с учётом требований биоэтики. С целью обеспечения стандартизации исследуемых ИАГ было использовано их моделирование с помощью разработанного нами специального стенда [8]. Данный стенд представляет собой деревянный короб с полкой, устанавливаемой на переменной высоте. На этой полке устанавливается стеклянная ёмкость с водой, подкрашенной для удобства наблюдения бриллиантовым зелёным. На задней стенке короба установлена измерительная линейка и жесткая прозрачная полиуретановая трубка для измерения ВБД в миллиметрах водного столба. Стеклянная ёмкость через кран и тройник соединяется с измерительной полиуретановой трубкой и эластичным полиолефиновым контейнером от капельницы объёмом 100 мл. Этот контейнер в незаполненном состоянии под кетаминным наркозом (2 мг/кг внутривенно) устанавливается в брюшную полость кролика. Трубку контейнера выводили наружу, рана вокруг трубки ушивалась. С целью уменьшения влияния на кровообращение после прекращения действия наркоза какие-либо средства для наркоза более не вводились.

Использовался следующий дизайн эксперимента. После вскрытия брюшной полости гепаринизированным шприцом брали кровь из одной из брыжеечных вен, которая считалась контрольной. После ушивания раны вокруг трубки вводился исследуемый препарат. Далее в опытах с L-лизина эсцинатом, тиотриазолином и гордоксом стеклянную ёмкость с водой устанавливали на высоту, соответствующую первому моделируемому уровню ИАГ — 50 мм водного столба. Затем каждые 30 минут уровень ИАГ повышали до 100, 150, 200, 250, 300, 350 мм водного столба. По достижении ИАГ 350 мм водного столба через 30 минут снимали швы передней брюшной стенки и брали опытную кровь из брыжеечной артерии. В опытах с мидокалмом моделировался только один уровень ИАГ — 200 мм водного столба и опытная кровь бралась через 3 часа.

Моделируемые уровни перекрывают диапазон ИАГ согласно известным ныне классификациям

по J.M. Burch [19] и предложенной II Всемирным конгрессом по СИАГ (Noosa, Australia, 6-8 декабря 2004) (табл.). Уровень 200 мм водного столба при изучении мидокалма выбран нами по

данным экспериментов с постепенно нарастающей ИАГ — после этого уровня начинаются необратимые изменения в тканях.

Классификации степеней повышения ВБД

Степени повышения ВБД	ВБД в различных единицах			
	по Burch J.M.		по решению II Всемирного конгресса по СИАГ	
	mm Hg	m H ₂ O	mm Hg	m H ₂ O
1	10-15	136-204	12-15	163-204
2	16-25	204-340	16-20	218-271
3	26-35	340-476	21-25	285-340
4	35 и выше	476 и выше	25 и выше	340 и выше

В полученной крови исследовали кислотно-основное состояние по методу Зиггарда-Эндерсона [10]. Ограниченный протеолиз оценивали по трипсиноподобной (ТПА-БАЭЭ) [4] и эластазоподобной активности (ЭПА) [1], а ингибиторный потенциал — по уровню α_1 -антитрипсина (АТА-БАЭЭ) [6] и кислотостабильных ингибиторов (КСИ-БАЭЭ) [1, 7].

Также для сравнительного анализа кислотно-основного состояния использовали ранее полученные полярографическим методом [3] данные о напряжении кислорода в тканях стенки кишечника.

Исследуемые лекарственные средства использовались в виде следующих препаратов и доз: L-лизина эсцинат вводился в виде одноименного препарата фирмы "Артериум" (Украина) в дозе 0,15 мг/кг внутривенно в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида, тиотриазолин — в виде одноименного препарата НПО "Фарматон" (Украина) в дозе 25 мг/кг внутривенно (2,5% раствор), аprotинин — в виде препарата гордокс фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия) в дозе 10000 ЕД/кг внутривенно, толперизон — в виде препарата мидокалм (ампулы по 1 мл 10 % раствора) фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия) в дозе 5 мг/кг внутривенно.

Абсолютные результаты вычисления всех показателей переводили в $\pm\%$ к исходному уровню и для полученных значений вычисляли средние величины. Методика оценки достоверности различий основывалась на следующем. Во-первых, полученные данные имеют распределение отличное от нормального. Во-вторых, в связи с тем, что контрольные и опытные данные были зарегистрированы в одном эксперименте у одних и тех же животных, полученные статистические выборки следует считать зави-

симыми. Поэтому достоверность различий оценивалась по непараметрическому Т-критерию Уилкоксона для зависимых выборок. Вычисление проводили с помощью электронных таблиц Lotus 1-2-3 for OS/2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения показателей в % к контролю представлены на графиках. Учитывая относительно более значительные изменения сдвига буферных оснований (ВЕ) по сравнению с другими показателями КОС, график ВЕ построен относительно отдельной оси с другим масштабом (рис. 1). Также для облегчения анализа на графиках отражены изменения напряжения кислорода (pO_2) в стенке кишечника по данным наших предшествующих исследований.

Характер изменений КОС при нарастающей ИАГ и стабильной ИАГ-200 без применения препаратов аналогичен и более выражен при ИАГ-200. Снижение истинного бикарбоната (АВ), суммы буферных оснований (ВВ) и сдвига буферных оснований (ВЕ) свидетельствует о развитии ацидоза. Тем не менее, незначительное изменение рН (на -0,07 и -0,10 ЕД соответственно) свидетельствует о компенсированном характере ацидоза. Компенсация осуществляется не только за счёт указанного расходования буферных систем, но и за счёт гипервентиляции лёгких, о котором свидетельствует снижение напряжения углекислого газа крови (pCO_2). Снижение стандартного бикарбоната (SB) на фоне снижения pCO_2 указывает на метаболический характер ацидоза. Описанные изменения КОС коррелируют с выраженной гипоксией тканей в стенке кишечника по данным полярографического определения pO_2 в стенке кишечника.

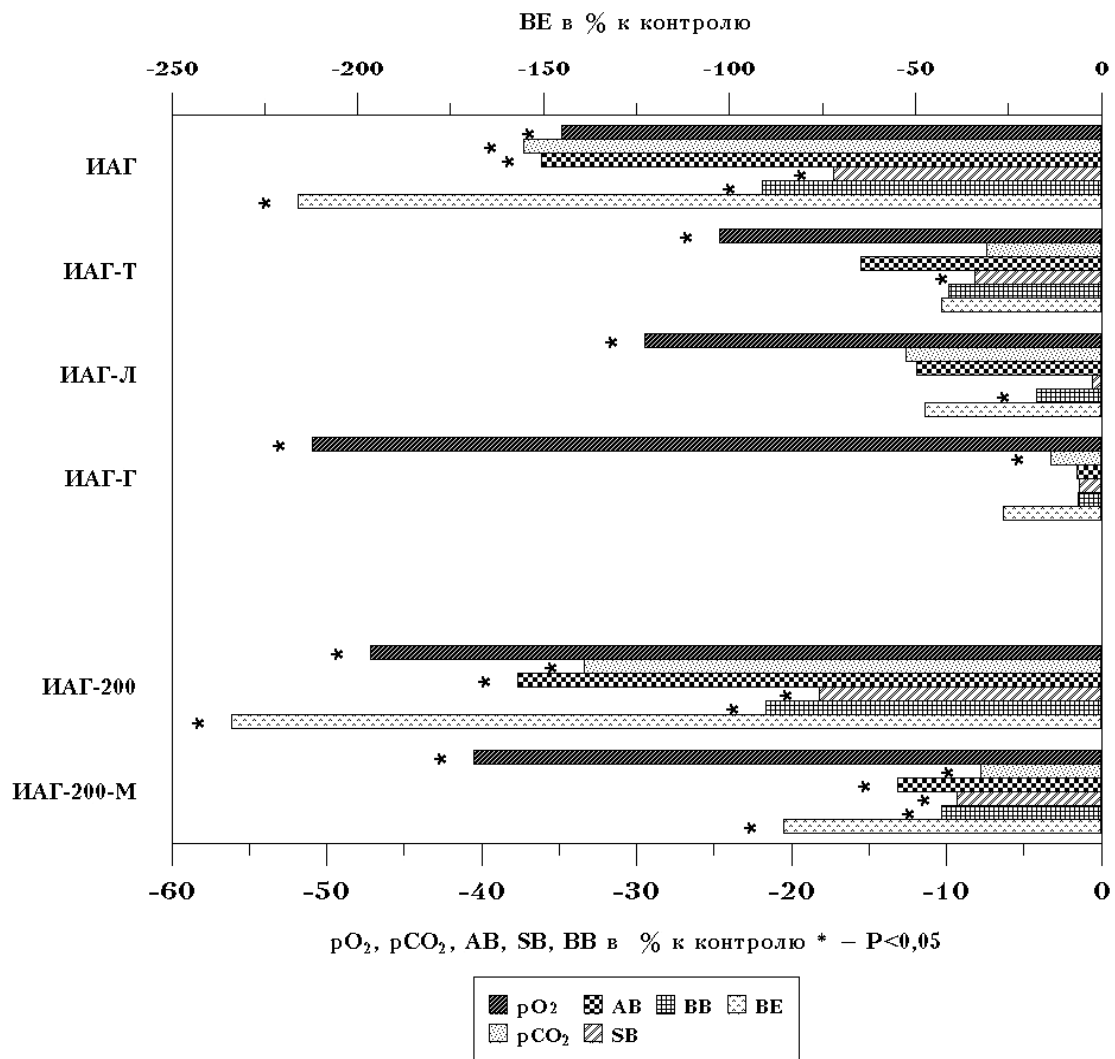


Рис. 1. Изменения напряжения кислорода (pO_2) в тканях кишечника и показателей КОС (pCO_2 , АВ, SB, BB, BE) в кишечной венозной крови бодрствующих кроликов (в % к исходному уровню) в условиях моделирования последовательно нарастающих стандартных уровней интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) с регистрацией показателей при ИАГ 350 мм в.с. без применения препаратов и на фоне действия L-лизина эсцината (Л), тиотриазолина (Т) и гордокса (Г), а также после 3-часового моделирования стабильной ИАГ 200 в.с. (ИАГ-200) без применения препаратов и на фоне действия толперизона (М)

Наблюдаемые изменения КОС в кишечной венозной крови являются следствием не только изменения КОС в тканях, но и скорости кровотока и транскапиллярного обмена, которые влияют на выведение продуктов обмена в кровь. Поэтому изменения КОС под действием изученных препаратов не всегда коррелировали с изменениями pO_2 в тканях. Наиболее выраженная корреляция отмечена под влиянием тиотриазолина, действие которого направлено на повышение устойчивости тканей к гипоксии и, в меньшей степени, на предупреждение отёка и улучшение кровообращения. Поэтому тиотриазолин оказал выраженный защитный эффект как на снижение pO_2 , так и на показатели КОС. В то же время L-лизина эсцинат в меньшей степени

уменьшал гипоксию, но влияние на КОС у него сопоставимо с тиотриазолином. Это объясняется преимущественным влиянием препарата на сосудистую стенку и венотоническим действием, которое, по данным наших предшествующих исследований, в условиях выраженной экстравазальной компрессии при ИАГ 350 мм в.с. уже не способствует улучшению кровообращения, а наоборот, ухудшает его. Поэтому уменьшение изменений КОС под действием L-лизина эсцината в значительной степени зависит от уменьшения поступления продуктов обмена в кровь.

Ещё более выраженный диссонанс между изменениями pO_2 и КОС отмечен под действием гордокса. Так, pO_2 снижалось больше, чем без применения препаратов, а показатели КОС

восстанавливались лучше, чем на фоне L-лизина эсцината и тиотриазолина. По данным наших предшествующих исследований, влияние гордокса на кровообращение было хуже, чем у всех остальных препаратов. Поэтому полученные результаты мы объясняем преимущественно снижением поступления продуктов обмена в кровь за счет ухудшения кровообращения, возможно в результате тромбоза. Данные о действии мидокалма получены через 3 часа наблюдения, когда эффект препарата частично снизился (по данным изменения ИАГ и кровотока максимальный эффект наблюдался через 1-1,5 часа). Однако его эффективность в отношении КОС была сопоставима с L-лизина эсцинатом и тиотриазолином, но антигипоксический эффект на данном промежутке времени существенно ниже. Это можно

объяснить нарастанием экстравазальной компрессии и уменьшением поступления продуктов обмена в кровь.

График изменений показателей ограниченного протеолиза и ингибиторного потенциала представлен на рисунке 2. Характер указанных изменений при нарастающей ИАГ и стабильной ИАГ-200 без применения препаратов аналогичен и более выражен при ИАГ-200. В обоих случаях отмечается рост трипсиноподобной (ТПА-БАЭЭ) и эластазоподобной (ЭПА) активностей, как свидетельство активации ограниченного протеолиза на фоне снижения ингибиторного потенциала в виде уменьшения активности α_1 -антитрипсина (АТА-БАЭЭ) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ-БАЭЭ).

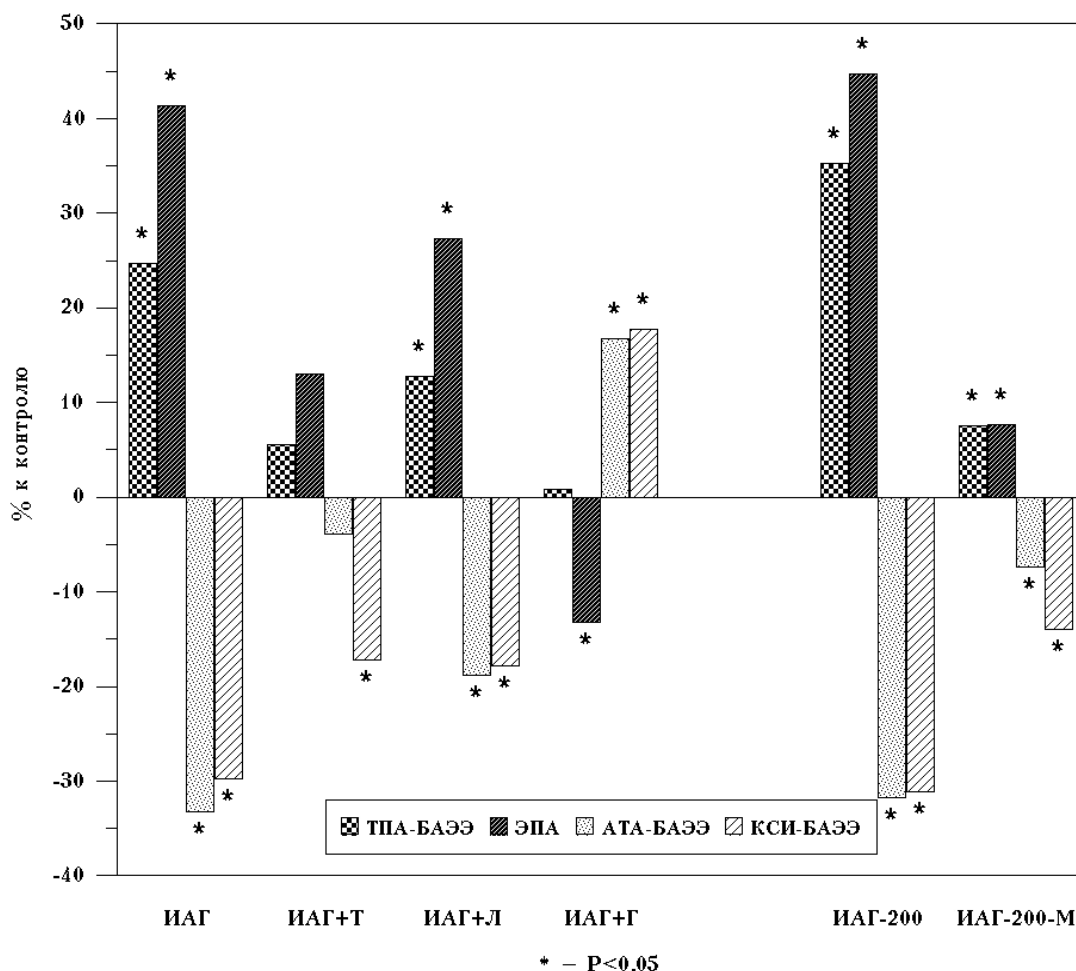


Рис. 2. Изменения трипсиноподобной активности (ТПА-БАЭЭ), эластазоподобной активности (ЭПА), активности α_1 -антитрипсина (АТА-БАЭЭ) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ-БАЭЭ) в кишечной венозной крови бодрствующих кроликов (в % к исходному уровню) в условиях моделирования последовательно нарастающих стандартных уровней интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) с регистрацией показателей при ИАГ 350 мм в.с. без применения препаратов и на фоне действия L-лизина эсцината (Л), тиотриазолина (Т) и гордокса (Г), а также после 3-часового моделирования стабильной ИАГ 200 в.с. (ИАГ-200) без применения препаратов и на фоне действия толперизона (М)

Как и в случае с КОС, количество протеолитических ферментов и их ингибиторов в крови существенно зависит от состояния кровообращения и транскапиллярного обмена. Кроме того, соответствующие изменения в тканях существенно зависят от степени их ишемического повреждения. Поэтому наибольшее влияние на баланс протеолитической активности и ингибиторного потенциала оказал прямой ингибитор протеолиза — гордокс, который не только уменьшил активность АТА-БАЭЭ, но и вызвал абсолютное снижение ЭПА на фоне абсолютного роста ингибиторного потенциала. Полученные результаты можно также объяснить и уменьшением поступления ферментов в кров за счёт ухудшения кровообращения и транскапиллярного обмена. Действие остальных изученных препаратов на протеолитическую активность и ингибиторный потенциал опосредовано через уменьшение ишемического повреждения тканей. Среди них наилучший результат показали мидокалм и тиотриазолин, несколько хуже — L-лизина эсцинат. Для всех этих препаратов характерно частичное уменьшение роста активности ТПА-БАЭЭ и ЭПА, а также частичное уменьшение снижения АТА-БАЭЭ и КСИ-БАЭЭ. Эффект этих препаратов соответствует их влиянию на кровообращение и кислородный баланс в тканях.

ВЫВОДЫ

1. Под влиянием интраабдоминальной гипертензии развивается компенсированный метабо-

лический ацидоз в кишечной венозной крови с ответной гипервентиляцией лёгких, снижение напряжения кислорода в тканях, а также активация ограниченного протеолиза и снижение ингибиторного потенциала в кишечной венозной крови.

2. По степени предупреждения метаболического ацидоза исследованные препараты распределились следующим образом: гордокс > тиотриазолин = L-лизина эсцинат = мидокалм, а по предупреждению снижения напряжения кислорода в тканях — тиотриазолин > L-лизина эсцинат > мидокалм > гордокс, что связано с разной скоростью поступления продуктов обмена в кровь, за счёт влияния на кровообращение и транскапиллярный обмен.

3. По степени предупреждения изменений протеолитической активности и ингибиторного потенциала исследованные препараты распределились следующим образом: гордокс > мидокалм > тиотриазолин > L-лизина эсцинат, что у гордокса связано с прямым ингибированием протеолиза, а у остальных препаратов — с уменьшением ишемического повреждения тканей.

4. В связи с разным механизмом действия тиотриазолин, L-лизина эсцинат и мидокалм могут одновременно быть рекомендованы для комплекса консервативного лечения у больных с синдромом интраабдоминальной гипертензии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхоальвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / О.Г. Оглоблина, Л.В. Платонова, Л.В. Мясникова [и др.] // Вопросы мед. химии. — 1980. — №3. — С.387-392.

2. Губайдуллин Р.Р. Агрессологические аспекты внутрибрюшной гипертензии / Р. Р. Губайдуллин // Анестезиология и реаниматология – 2005. – № 7. – С. 14-18.

3. Коваленко Е.А. Полярнографическое определение кислорода в организме / Е.А.Коваленко, В.А. Березовский, И.М. Эпштейн. — М.: Медицина, 1975. — 231 с.

4. Кринская А.В. Количественное определение калликрейна и калликрейногена в сыворотке (плазме) крови человека / А.В. Кринская, Т.С. Пасхина // Современные методы биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 163-170.

5. L-лизина эсцинат: препарат который спасает жизнь... // Провизор. — 2002. — № 12. — С. 26-27.

6. Нартикова В. Ф. Определение антитриптической активности в сыворотке крови

человека / В. Ф. Нартикова, Т. С. Пасхина // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 188-191.

7. Нартикова В.Ф. Очистка и свойства кислотостабильного ингибитора трипсина из сыворотки крови кролик / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Биохимия. — 1969. — № 2. — С. 282-292.

8. Сапегін В.І. Визначення безпечних для кишечника рівнів інтраабдоминальної гіпертензії з позицій збереження регуляції локального кровообігу / В.І. Сапегін, Ф.М. Ільченко, І.Д. Сапегін // Клініч. хірургія. — 2014. — № 3. — С. 56-59.

9. Тишкин В. С. Клинико-экспериментальное исследование эффективности средств метаболической коррекции в комбинированной терапии острого инфаркта миокарда: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук. / В.С. Тишкин. — М., 1990. — 32 с.

10. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood / O. Siggard-Anderson, K. Engel, K. Jorgensen, P. Astrup // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1960. — N 12. — P. 172.

11. Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- B signaling pathway, but not the COX/PGF2 signaling pathway / H. Wang, L. Zhang, N. Jiang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* — 2013. — Vol. 6, N 2. — P. 419-422.
12. Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass / M. M. Khan, N. Gikakis, S. Miyamoto [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 68, N 2. — P. 473-478.
13. Aprotinin to improve cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a surviving porcine model / J. Heikkinen, T. Kaakinen, S. Dahlbacka [et al.] // *Heart Surg. Forum.* — 2006. — Vol. 9, N 4. — P. 719-724.
14. Arterial baroreflex function is an important determinant of acute cerebral ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion / A.J. Liu, G. Ling, J. Wu [et al.] // *Life Sci.* — 2008. — Vol. 83, N 11-12. — P. 388-393.
15. Chang M. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall / M. Chang, E.B. Kistler, G. W. Schmid-Schonbein // *Shock.* — 2012. — Vol. 37, N 3. — P. 297-305.
16. Effect of abdominal belts on intra-abdominal pressure, intra-muscular pressure in erector spinae muscles and myoelectrical activities of trunk muscles / K. Miyamoto, N. Linuma, M. Maeda [et al.] // *Clinical Biomechanics.* — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 79-87.
17. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium / C. Bogelet, I. H. Roland, N. Ninane [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 345, N 1. — P. 95.
18. Harmon, D. The effect of aprotinin on hypoxia-reoxygenation-induced changes in neutrophil and endothelial function / D. Harmon, W. Lan, G. Shorten // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2004. — Vol. 21, N 12. — P. 973-979.
19. Hunter J. D. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / J. D. Hunter, Z. Damani // *Anaesthesia.* — 2004. — N 59. — P. 899 — 907.
20. Possible harmful effects of high intra-abdominal pressure on the pelvic girdle / J. Mens, G. H. Van Dijke, A. Pool-Goudzwaard [et al.] // *J. Biomechanics.* — 2006. — Vol. 39, N 4. — P. 627-635.
21. Production of MMPs in human cerebral endothelial cells and their role in shedding adhesion molecules / V. Hummel, B. A. Kallmann, S. Wagner [et al.] // *J. Neuropathol Exp. Neurol.* — 2001. — Vol. 60, N 4. — P. 320-327.
22. Takahashi H. Role of tissue plasminogen activator/plasmin cascade in delayed neuronal death after transient forebrain ischemia / H. Takahashi, N. Nagai, T. Urano // *Neurosci Lett.* — 2005. — Vol. 381, N 1-2. — P. 189-193.
23. The effects of aprotinin on platelets in vitro using whole blood flow cytometry / S. A. Kozek-Langenecker, S. F. Mohammad, T. Masaki [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2000. — Vol. 90, N 1. — P. 12-16.
24. The impact of ischemic preconditioning on hemodynamic, biochemical and inflammatory alterations induced by intra-abdominal hypertension: an experimental study in a porcine model / A. Avraamidou, A. Marinis, S. Asonitis [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* — 2012. — Vol. 397, N 8. — P. 1333-1341.

REFERENCES

1. Ogloblina OG, Platonova LV, Myasnikova LV. [Proteinase activity of granulocytes and the level of acid-proteinase inhibitors in broncho-alveolar secretions of children with different etiologies bronchopathology]. *Voprosy med. khimii.* 1980;3:387-92. Russian.
2. Gubaydullin RR. [Agressologicheskie aspects of intra-abdominal hypertension]. *Anesteziol. i reanimatol.* 2005;7:14-18. Russian.
3. Kovalenko EA., Berezovskiy VA, Epshteyn IM. [Polarographic determination of oxygen in the body]. *M.: Meditsina.* 1975;231. Russian.
4. Krinskaya AV, Pashkina TS. [Quantitative determination of kallikrein and kallikreinogena in serum (plasma) of human blood]. *Sovremennye metody biokhimi.* M.: Meditsina. 1977;163-70. Russian.
5. [L-lysine aescinat: the drug that saves lives ...]. *Provizor.* 2002;12:26-27. Russian.
6. Nartikova VF, Pashkina TS. [Definition of anti-triptic activity in human serum]. *Sovremennye metody v biokhimi.* M.: Meditsina. 1977;188-91. Russian.
7. Nartikova VF, Pashkina TS. [Purification and properties of acid-trypsin inhibitor from the serum of a rabbit]. *Biokhimiya.* 1969;2:282-92. Russian.
8. Sapegin VI, Il'chenko FM, Sapegin ID. [Determining safe levels of intestinal intra-abdominal hypertension from positions of preserving the local regulation of blood circulation]. *Klinichna khirurgiya.* 2014;3:56-59. Ukrainian.
9. Tishkin VS. [Clinical and experimental study of the effectiveness of metabolic correction in the combined therapy of acute myocardial infarction]. *Avtoref. diss. d-ra med. nauk.* — M.; 1990. Russian.
10. Siggard-Anderson O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1960;12:172.
11. Wang H, Zhang L, Jiang N. Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- B signaling pathway, but not the COX/PGF2 signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2013;6(2):419-22.
12. Khan MM, Gikakis N, Miyamoto S. Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68(2):473-8.
13. Heikkinen J, Kaakinen T, Dahlbacka S. Aprotinin to improve cerebral outcome after hypothermic

circulatory arrest: a study in a surviving porcine model. *Heart Surg. Forum.* 2006;9(4):719-24.

14. Liu AJ, Ling G, Wu J. Arterial baroreflex function is an important determinant of acute cerebral ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion. *Life Sci.* 2008;83(11-12):388-93.

15. Chang M, Kistler EB, Schmid-Schonbein GW. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall. *Shock.* 2012;37(3):297-305.

16. Miyamoto K, Linuma N, Maeda M. Effect of abdominal belts on intra-abdominal pressure, intramuscular pressure in erector spinae muscles and myoelectrical activities of trunk muscles. *Clinical Biomechanics.* 1999;14(2):79-87.

17. Bogelet C, Roland IH, Ninane N. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Eur. J. Pharmacol.* 1998;345(1):95.

18. Harmon D, Lan W, Shorten G. The effect of aprotinin on hypoxia-reoxygenation-induced changes in neutrophil and endothelial function. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004;21(12):973-9.

19. Hunter JD, Damani Z. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anaesthesia.* 2004;59:899-907.

20. Mens J, Van Dijke GH, Pool-Goudzwaard A. Possible harmful effects of high intra-abdominal pressure on the pelvic girdle. *Journal of Biomechanics.* 2006;39(4):627-35.

21. Hummel V, Kallmann BA, Wagner S. Production of MMPs in human cerebral endothelial cells and their role in shedding adhesion molecules. *J. Neuropathol Exp. Neurol.* 2001;60(4):320-7.

22. Takahashi H, Nagai N, Urano T. Role of tissue plasminogen activator/plasmin cascade in delayed neuronal death after transient forebrain ischemia. *Neurosci Lett.* 2005;381(1-2):189-93.

23. Kozek-Langenecker SA, Mohammad SF, Masaki T. The effects of aprotinin on platelets in vitro using whole blood flow cytometry. *Anesth Analg* 2000;90(1):12-16.

24. Avraamidou A, Marinis A, Asonitis S. The impact of ischemic preconditioning on hemodynamic, biochemical and inflammatory alterations induced by intra-abdominal hypertension: an experimental study in a porcine model. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(8):1333-41.

Стаття надійшла до редакції
27.08.2014



УДК 612.82:612.017-053:616.8-009.62-092.9:577.115.3

О.М. Демченко

ВІКОВИЙ АСПЕКТ АДАПТИВНОЇ РЕАКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНО-БОЛЬОВОГО СТАНУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра фізіології

(зав. - д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)

Дніпропетровськ, 49044, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of physiology

Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: demchenko-em@rambler.ru

Ключові слова: спонтанна поведінкова активність, просторова пам'ять, поліненасичені жирні кислоти, гіпокамп, кора

Key words: spontaneous behavioral activity, spatial memory, unsaturated fatty acids, hippocampus, neocortex

Реферат. Возрастной аспект адаптационной реакции центральной нервной системы в условиях эмоционально-болевого состояния. Демченко Е.М. В экспериментах на крысах двух возрастов изучали формирование высшей адаптивной реакции в послеоперационном периоде. Было установлено угнетение ориентировочно-двигательной и эмоциональной активности у молодых (5-6 месяцев) и старых крыс (20-24 месяцев) с большим эффектом у животных первой возрастной группы. У молодых крыс отмечалось также торможение пространственной памяти – количество выработанных пищедобывательных реакций снизилось на

28%. Когнитивний дефіцит супроводжався протилежними змінами в вмісті вільних поліненасичених жирних кислот ($C_{18:2,3}$) відповідно до вікових особливостей: зниженням на 46% в корі у молодих крыс і підвищенням в 2,5 рази в гіпокампі старих тварин.

Abstract. Age aspect of adaptive response of the central nervous system in the state of emotional pain.

Demchenko Ye.M. The formation of higher adaptive response in the postoperative period was investigated in experiments on rats of two age groups. It was found inhibition of the orientation-motor and emotional activity in young (5-6 months) and old rats (20-24 months) with the greatest effect in animals of the first age group. In young rats the inhibition of spatial memory was observed – number of food-getting depleted reactions decreased by 28%. Cognitive deficit was accompanied by opposite changes in the content of free unsaturated fatty acids ($C_{18: 2,3}$), respectively to age features: decreased by 46% in the cortex of young rats and increased by 2.5-fold in the hippocampus of old animals.

Реакція на будь-який екстремальний чинник супроводжується емоційним напруженням, яке зумовлене активацією ЦНС і формуванням поведінкової реакції, що проявляється типовими для стресу вегетативними, ендокринними та метаболічними процесами. Одним з важливих та найбільш наближених до клінічної ситуації альтеруючих факторів є післяопераційний больовий синдром, який охоплює, перш за все, діяльність ЦНС. Хірургічний стрес супроводжується гіперкатехоламінемією – підвищенням вмісту адреналіну, норадреналіну в крові, сечі, а на метаболічному рівні – зростанням перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопиченням кінцевих продуктів ПОЛ малонового діальдегіду (МДА) в крові [1]. Та якщо клінічний аспект впливу післяопераційного болю на діяльність вісцеральних систем достатньо представлений у літературі, то нейрометаболічні особливості функціонування ЦНС, які можуть бути причиною тривожності, емоційно-психічних розладів, депресій, що погіршують стан хворого та процес відновлення, не з'ясовані. За даними експериментальних досліджень відомо, що однією з неспецифічних адаптивно-компенсаторних реакцій на емоційно-больовий стан є активація вільнорадикального окиснення як результат мобілізації енергетичних та пластичних ресурсів, що є обов'язковим атрибутом посиленого аеробного метаболізму [5]. Лабільність цього процесу визначається віковими особливостями ЦНС. Зокрема, у старих тварин ця неспецифічна компенсаторна реакція відставлена у часі та зменшена за інтенсивністю.

Зважаючи на те, що в процесі ПОЛ використовуються в першу чергу поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), то можлива модифікація складу ліпідів у бік зменшення «ненасиченості». Така перебудова жирнокислотного спектру змінюватиме в'язкісні і функціональні характеристики мембран, особливо щодо рецепторної активності. Модуляція синаптичної передачі окремих нейромедіаторних систем мозку, можливо, буде основою нейрохімічного механізму

змін психоемоційної та когнітивної функції ЦНС за умов післяопераційного больового стану. Тому розкриття вікового аспекту механізмів адаптації ЦНС на біль є актуальним питанням на шляху розробки корекції хірургічного стресу, яка скоротить та покращить час реабілітації і відновлення організму в післяопераційному періоді залежно від віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти проводили на 75 білих безпородних щурах двох вікових груп: I – молоді (5-6 місяців) та II – старі (20-24 місяці) тварини. Щури обох вікових груп були представлені інтактними (контроль) та піддослідними тваринами, яким була проведена лапаротомія. Дослідження проводились відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., № 3447 – IV).

Спонтанну поведінкову активність визначали за методом «відкритого поля» [1]. Майданчик розміром 80×80 см був розбитий на 16 квадратів і 9 отворів – „нірок”. Тварину залишали в центрі поля і спостерігали за нею 3 хв. За цей час рахували кількість пересічених горизонтальних квадратів (горизонтальна рухливість), число обстежуваних „нірок” (дослідницька активність), величину стійок на задніх лапах (вертикальна рухливість), тривалість грумінгу та кількість болюсів дефекацій (емоційна активність).

Формування набутої харчової поведінки вивчали за методом вироблення їжодобувних рефлексів у 8-променевому лабіринті [1]. У кінці кожного з 8-ми коридорів знаходились годівниці з сиром. Навчання проводили тричі по одному разу за добу. Тварині, що знаходилась на центральному майданчику лабіринту, давали можливість зробити вісім заходів у рукави з метою знаходження і поїдання сиру. Після навчання проводили тестування щурів за відтворенням умовних харчових рефлексів з урахуванням кількості вірних та помилкових реакцій з восьми можливих. У період формування та тестування

харчової поведінки щурів утримували на зниженому в межах 15% харчовому режимі.

Для визначення вмісту вільних жирних кислот (ВЖК) у ліпідній фракції мозку тварин декапітували, брали мозок на холоді (0-2°C) та виділяли кору великих півкуль і гіпокамп. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча [6]. Тканини мозку гомогенізували в 3,5 мл суміші хлороформ-метанол у пропорції 1:2. За допомогою 5% розчину диметилсульфату в метанолі ВЖК перетворювали у відповідні метилові ефіри. Ці сполуки розчиняли в 1 мл хлороформу й виявляли методом газохроматографічного аналізу на хроматографі „Сhrom 5” (Чехія). Умови газорідної хроматографії: скляна колонка 1 м×3 мм, нерухома фаза 5% SP-2100 на хроматон N-Superg (0,16 – 0,20 мм); газ носій – азот (осч), витрати – 60 мл/хв. Температура випаровувача – 230°C; температура полум'яно-іонізаційного детектора – 250°C; запрограмований режим температури – від 150 °C до 270 °C зі швидкістю 5°/хв. Якісний аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили по часу утримування стандартів. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали у відсотках.

За модель емоційно-больового стану в роботі була використана операційна травма – лапаротомія [10]. Такий вибір був зумовлений тим, що

така модель хірургічного стресу, з одного боку, максимально наближена до клінічної ситуації, а з другого – дозволяє вивчати гострий біль через 16-20 годин після проведення оперативного втручання, що практично виключає вплив анестезуючих речовин, які звичайно використовують під час операції. Лапаротомію проводили під легким ефірним наркозом. Розріз шкіри, фасцій, м'язів і брижі уздовж грудини до симфізу становив 6-7 см і проводився на 1 см збоку від серединної лінії. Рану ушивали пошарово, обробляли краї 5% розчином йоду. Експеримент проводився через 16-20 годин після лапаротомії.

Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Ст'юдента для малих вибірок [3]. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Системний фізіологічний рівень вищої адаптивної реакції, перш за все, проявляється змінами когнітивної функції організму, зокрема поведінкової та мнестичної діяльності. Дослідження спонтанної поведінки щурів за умов післяопераційного стану методом «відкритого поля» виявили загальний гальмівний ефект усіх її показників в обох вікових групах (табл. 1).

Таблиця 1

Показники поведінкової активності щурів у тесті «відкрите поле» за умов емоційно-больового стану (M±m)

Група тварин	Пересічені квадрати	Обстежені «нірки»	Вертикальні підйоми	Грумінг (с)
Молоді				
Контроль (n=19)	15,79±2,13	4,11±0,45	3,53±0,42	18,60±1,34
Лапаротомія (n=18)	8,94±1,39**	2,78±0,26*	1,22±0,33***	14,00±1,33*
Старі				
Контроль (n=22)	12,60±1,35	2,40±0,35	3,80±0,54	14,53±1,19
Лапаротомія (n=16)	5,80±0,86***	1,00±0,26**	1,60±0,25***	12,44±2,42

Примітки: * - вірогідність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$; *** - при $p < 0,001$.

Зокрема, у молодих тварин спостерігалось зменшення кількості горизонтальних пересічених квадратів на 43,4%, обстежених нірок на 32,4%, вставань на задні лапи на 40%, а також тривалості грумінгу на 24,5%. У старих щурів рухливо-дослідницька активність зменшувалася

такою ж мірою (табл. 1). Але, на відміну від молодшої за віком групи, емоційний стан не піддавався змінам та залишався на рівні інтактних щурів. Обмеження рухливості за умов післяопераційного болю буде логічним, що може вказувати на формування адаптивного стану.

Обмеження емоційності, яке спостерігалось лише у молодих тварин, найімовірніше, є результатом депримуючого ефекту.

Дослідження просторової пам'яті також виявило гальмівний ефект, який проявився лише у молодих тварин. Кількість вироблених їждобувних реакцій у 8-променевому лабіринті на фоні лапаротомії зменшилась на 28% ($p < 0,05$). Таким чином, післяопераційний больовий синдром суттєво відобразився на психо-емоційному стані та когнітивній функції у молодших за віком тварин, викликаючи формування депресивного стану [2,9].

Одним з можливих механізмів виникнення когнітивного дефіциту може бути модуляція нейромедіаторних систем мозку, особливо щодо серотонін-норадренергічних трансмітерів, а також балансу гальмівних та збуджуючих амінокислот [4,13]. З цього питання відомо, що один з видів регуляції нейротрансмітерного сигналу на клітинному рівні відбувається шляхом перебудови жирнокислотного складу ліпідів мембран [8,14]. Зокрема, зростання «ненасиченості» в ліпідах мозку, що призводить до підвищення їх текучості, а як наслідок, зменшення латерального стиснення білків-рецепторів та їх заглиблення в ліпідно-протеїновий матрикс, викликає десинетизацію серотонінової, а можливо, і норадреналінової синаптичної передачі. Окрім того, адаптивні зміни нейрохімічного рівня супроводжуються накопиченням загальних ліпідів, особливо ПНЖК [11,12]. Тобто, можливо припустити, що модифікація складу ліпідів, що визначає в'язкісні, а як наслідок, і функціональні властивості мембран, особливо щодо афінності рецепторів, є компенсаторною нейрометаболичною відповіддю ЦНС на дію пошкоджуючих факторів, зокрема аллогенних.

Визначення концентрації ВЖК в ліпідах неокортекса і гіпокампа виявило, що з достатньо широкого спектру досліджуваних сполук змінювався лише вміст ПНЖК – $C_{18:2,3}$. Зокрема, у молодих щурів групи «лапаротомія» рівень незамінних лінолевої і ліноленової кислот у корі великих півкуль зменшувався майже вдвічі відносно інтактних тварин (табл. 2).

Кількість ВЖК регулюється як процесом ліпідогенезу, так і ліполізу. Тому зниження вмісту $C_{18:2,3}$ в ліпідах неокортексу може визначатися як зростанням їх кількості в складі фосfolіпідів, тобто вбудовуванням поліненасичених сполук, так і зменшенням гідролізу ліпідів «ненасиченої фракції».

Обидва процеси передбачають накопичення в жирнокислотному спектрі фосfolіпідів поліне-

насичених ЖК. При цьому знижується мікрів'язкість мембранних ліпідів, та, можливо, ослаблюється синаптична функція мембрани, що взагалі може призвести до синаптичної депресії і переважанню процесів гальмування в корі великих півкуль. Ймовірно, пригнічення просторової пам'яті та емоційності молодих щурів є результатом таких нейрометаболических змін за умов хірургічного стресу. На відміну від молодих щурів, ЦНС яких виявилася більш чутливою до післяопераційного болю, у старих особин дія цього альтеруючого фактора позначилася також на рівні $C_{18:2}$ та $C_{18:3}$, але навпаки – зростанням їх частки в ліпідах гіпокампа, більше ніж у 2,5 рази. Таке суттєве накопичення вільних ПНЖК можливе як результат виведення «ненасиченої» фракції з ліпідів мозку, як за рахунок ліполізу, так і зворотнього процесу – зменшення встроювання в структуру фосfolіпідів гіпокампа.

Таблиця 2

Вміст вільних $C_{18:2,3}$ ($M \pm m$, %) в мозку щурів за умов лапаротомії

Група тварин	Неокортекс	Гіпокамп
Молоді		
Контроль (n=6)	1,86±0,13	5,51±0,74
Лапаротомія (n=6)	1,00±0,06**	6,01±0,15
Старі		
Контроль (n=6)	1,36±0,29	0,36±0,07
Лапаротомія (n=6)	1,25±0,25	0,92±0,17*

Примітка: * - вірогідність різниць у групі «лапаротомія» по відношенню до контролю при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,001$.

Наші попередні дослідження, що стосувалися визначення про-антиоксидативного балансу в корі і гіпокампі старих щурів за умов лапаротомії, показали зростання процесів ПОЛ у вигляді накопичення малонового діальдегіду та зменшення активності супероксиддисмутази. Тому логічно припустити, що підвищення рівня вільних ПНЖК в гіпокампі старих тварин пов'язане з компенсаторним накопиченням у відповідь на суттєві витрати цих сполук у процесі інтенсифікації ПОЛ. Тобто збільшення $C_{18:2,3}$ є процесом відновлення та підтримання висхідного ступеня «ненасиченості» в ліпідах гіпокампа на фоні зростаючого пластичного та енергетичного обміну. Такий процес у цілому є адаптивно-компенсаторною реакцією на посилення функціональної активності нейро-гліального

комплексу гіпокампа та регуляцію сталого жирнокислотного складу ліпідів. Можливо тому у старих щурів відсутній когнітивний дефіцит, який мав місце у молодих особин.

ВИСНОВКИ

1. Стан післяопераційного болю більш суттєво впливав на діяльність ЦНС молодих щурів, викликаючи когнітивний дефіцит: пригнічення рухливо-дослідницької та емоційної активності, погіршення просторової пам'яті. У старих тварин емоційно-больовий стан супроводжувався гальмуванням рухливості.

2. Післяопераційний больовий синдром супроводжувався зниженням кількості вільних поліненасичених жирних кислот у ліпідах неокортекса молодих щурів на 46% та, навпаки, підвищенням їх частки у 2,5 рази в гіпокампі старих тварин. Така модифікація жирнокислотного спектру ліпідів може модулювати сигнальну функцію нейронів неокортекса молодих щурів, зокрема викликати гальмівний ефект. У старих щурів накопичення ПНЖК може бути результатом компенсаторної реакції посилення функціональної активності гіпокампа та підтримання стабільності його клітинних мембран.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон.–М.: Высшая школа, 1991.– С.175–188, 119-122.
2. Генетические основы предрасположенности к паническому расстройству / Л.А. Коробейников, О.И. Рудько, Ю.Э. Азимова [и др.] // Успехи соврем. биологии. – 2012. – Т.123, №1. – С. 21-35.
3. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В.А. Кокунин // Укр. биохим. журнал. – 1975. – Т. 47, № 6.– С. 776-791.
4. Концентрация серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты в структурах мозга крыс линии Вистар и Way/Rij, влияние имипрамина на пик-волновую активность / И.С. Мидзяновская, А.А. Фоломкина, О.Х. Коштоянц [и др.] // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, №3. – С. 238-244.
5. Кульчицкий О.К. Особенности пероксидного окисления липидов в тканях головного мозга и печени старых крыс при стрессе / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Укр. біохім. журнал. – 2001. – Т. 73. – № 4. – С. 73-78.
6. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 250 с.
7. Спроба системного підходу до оцінки хірургічного стресу і порушення серцевої функції / О.В. Беляков, В.Т. Селиваненко, О.О. Свірський [та ін.] // Одес. мед. журнал. – 2005. – № 6 (97). – С.89-92.
8. Становление в филогенезе липопротеинов низкой и очень низкой плотности и инсулина. Липоток-

сичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов / В.Н. Титов, И.А. Востров, Ю.К. Ширяева [и др.] // Успехи соврем. биологии. – 2012. – Т.132, № 5. – С. 506-526.

9. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, вызванным введением ингибитора дипептидилпептидазы IV в раннем постнатальном периоде / Е.Ю. Кушнарева, Н.А. Крупина, Н.Н. Хлебникова [и др.] // Нейрохирургия. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 139 – 144.

10. Ярош А.К. Нейрофармакологический анализ функционирования ЦНС в динамике послеоперационного состояния и экспериментальное обоснование его коррекции: автореф. дис.: на соискание учен. степени д-ра. мед. наук.: спец. 14.00.25 "Фармакология" / А.К. Ярош – К., 1991. – 34 с.

11. Almeida P.F.F. Thermodynamics of lipid interaction in complex bilayers / P.F.F. Almeida // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1788. – P.72-85.

12. An out look on organization of lipids in membranes: searching for a realistic: connection with the organisation of biological membranes / L.A. Bagatolli, J.H. Ipsen, A.C. Simonsen [et al.] // Prog. Lipid Res. – 2010. – Vol. 49. – P.378-389.

13. D1butnotD5dopaminereceptorsarecriticalforLTP, spatiallearningandLTP inducedareandzif 268 expression-inthehippocampus / N.Granado, O. Ortiz, L.M. Suarez [et al.] // Cerebral. Cortex. – 2008.– Vol. 18. – P. 1-12.

14. Simons K. Membrane organization and lipid rafts / K. Simons, J.L. Sampaio // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2011. – N 3. – a004697.

REFERENCES

1. Buresh Ja, Bureshova O, Hjuston D. [Methods and basic experiments on study of brain and behavior]. Vysshaja shkola, 1991;175-88, 119-22. Russian.
2. Korobeynikov LA, Rud'ko OI, Azimova JE. [Genetic basis of susceptibility to panic disorder]. Uspеhi sovremennoy biologii. 2012;123(1):21-35. Russian.

3. Kokunin VA. [Statistical processing of data in a small number of experiences]. Ukr. biokhim. jornal. 1975;47(6):776-91. Russian.

4. Midzyanovskaya IS, Folomkina AA, Koshtoyants OH. [The concentration of serotonin and 5-hydro-

xyindoleacetic acid in structures of rats brain]. *Nejrohimiya*. 2010;27(3):238-44. Russian.

5. Kulchitskiy OK, Potapenko RI, Novikova SN [Features of lipid peroxidation in the tissues of brain and liver of old rats under stress]. *Ukr. biohim. jurnal*. 2001;73(4):73-78. Ukrainian.

6. Prohorova MI. [Methods of biochemical researches (lipid and energetic exchange)]. *Izd-vo Leningrad*. 1982;250. Russian.

7. Byelyakov OV, Selyvanenko VT, Svirskyy OO. [Attempt of systematic approach to the evaluation of surgical stress and disorder of cardiac function]. *Odes. med. jurnal*. 2005;97(6):89-92. Ukrainian.

8. Titov VN, Vostrov IA, Shiryayeva UK. [Formation of low (and very low) density lipoproteins lipoproteids and insulin in phylogenesis. Lipotoxicity of fatty acids and lipids. Positional isomers of triglycerides]. *Uspehi sovremennoy biologii*. 2012;132(5):506-26. Russian.

9. Kushnareva EY, Krupina NA, Hlebnikova NN. [Level of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats with experimental anxiety and dep-

ression caused by the introduction of dipeptidyl peptidase IV in the early postnatal period]. *Nejrochirurgija*. 2012;29(2):139-44. Russian.

10. Yarosh AK. [Neuropharmacological analysis of functioning of the central nervous system in the dynamics of post-operative condition and experimental substantiation of its correction. Doctor degree. honey. Sciences: spec. 14.00.25 "Pharmacology"]. K. 1991;34. Ukrainian.

11. Almeida PFF. Thermodynamics of lipid interaction in complex bilayers. 2009;1788:72-85.

12. Bagatolli LA, Ipsen JH, Simonsen AC. An outlook on organization of lipids in membranes: searching for a realistic: connection with the organisation of biological membranes. 2010;49:378-89.

13. Granado N, Ortiz O, Suarez LM. D1butnot D5 dlopamine receptor sarecritical for LTP, spatialearning and LTP inducedareandzif 268 expressioninthehippocampus. 2008;18:1-12.

14. Simons K, Sampaio JL. Membrane organization and lipid rafts 2011;3:a004697.

Стаття надійшла до редакції
02.08.2014



УДК 616.24-007.272-036.1:612.4.06:577.112.85-07

**Т.О. Перцева,
О.А. Лихолат,
О.В. Гуржій**

ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ МУКОЦИЛІАРНОГО КЛІРЕНСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ МОКРОТИННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: мукоциліарний кліренс, хронічне обструктивне захворювання легень, молекули середньої маси
Key words: mucociliary clearance, chronic obstructive pulmonary disease, medium weight molecules

Реферат. Диагностика нарушений мукоцилиарного клиренса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких путем определения содержания молекул средней массы мокроты. Перцева Т.А., Лихолат Е.А., Гуржий Е.В. Исследование состояния мукоцилиарного клиренса (МЦК) осуществляли в зависимости от стадии заболевания у 90 больных ХОЗЛ путем определения уровня биохимического показателя мокроты – молекул средней массы (МСМ). С целью определения влияния хронического воспалительного процесса в дыхательных путях на общее состояние организма исследовано содержание МСМ в сыворотке крови. Для уменьшения влияния сопутствующей патологии на содержание МСМ в сыворотке крови отобраны больные с ХОЗЛ без или с нетяжелой сопутствующей патологией в стадии ремиссии, а полученные результаты сравнивали с показателями здоровых людей (контрольная группа, n=20). Результаты исследования продемонстрировали наличие прямой связи между степенью выраженности бронхиальной обструкции и концентрацией МСМ в мокроте, что сопровождается повышением вязко-адгезивных показателей мокроты и нарушением оптимальных условий функционирования МЦК. Установленный факт позволяет использовать определение содержания МСМ в мокроте больных ХОЗЛ в качестве неинвазивного и доступного для пульмонологической практики метода, позволяющего быстро и адекватно оценить состояние МЦК и совокупность метаболических нарушений в респираторном тракте больных. Хронический воспалительный процесс в дыхательных путях сопровождается отклонениями определяемых показателей также и в сыворотке крови, но увеличение содержания МСМ в мокроте является специфичным, в то время как накопление МСМ в сыворотке крови больных ХОЗЛ не специфично.

Abstract. Diagnostics of disorders of mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by determining content of medium weight molecules in sputum. Pertseva T.O., Lykholat O.A., Gurzhiy O.V. Investigation of mucociliary clearance (MCC) condition in 90 patients with COPD was performed according to the stage of the disease by determining the level of biochemical indicator of sputum - medium weight molecules (MWM). To determine the effect of chronic inflammation in the respiratory tract on a general condition of the organism, MWM content in blood serum was investigated. To reduce the influence of comorbidity on MWM content in blood serum, patients with COPD without or with mild comorbidity in remission were selected, and the results were compared with those of healthy people (control group, n = 20). The results showed a direct correlation between the severity of airflow limitation and concentration of MWM in sputum, this was accompanied by increasing of viscosity and adhesive performance of sputum and violation of the optimal conditions of MCC functioning. The fact established allows to use determination of MWM content in sputum of COPD patients as a noninvasive and accessible for pulmonology practice method, which allows to quickly and adequately assess MCC condition and aggregate of metabolic abnormalities in patients' respiratory tract. Chronic inflammation in respiratory tract is accompanied by disorders of determined indicators in the serum as well, but increase of MWM content in sputum is specific, while the accumulation of MWM in serum of patients with COPD is not specific.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин смертності та обмеження працездатності населення розвинутих країн із швидким розповсюдженням у найближчому майбутньому у країнах, що розви-

ваються [9]. Одне з провідних місць у патогенезі ХОЗЛ відводиться порушенням мукоциліарного кліренсу (МЦК) [11]. Гіперпродукція надмірно в'язкого адгезивного мокротиння та дискоординація діяльності війчастого епітелію спричиняють

подальше спадання швидкості експіраторного повітряного потоку, що є одним з механізмів посилення бронхіальної обструкції та розвитку емфіземи при ХОЗЛ [8, 5, 6, 11]. Відомо, що зменшення швидкості МЦК сприяє фіксації та глибшому проникненню респіраторних мікроорганізмів у товщу слизової оболонки бронхів, маніфестації запального процесу, провокує подальше ушкодження епітелію [6]. Саме тому своєчасна діагностика та корекція цих порушень здатні попередити розвиток незворотних змін у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ.

Незважаючи на вищезазначене, ця ланка патогенезу ХОЗЛ на тепер вивчена недостатньо, що пояснюється недоліками, притаманними існуючим методам діагностики [2, 7, 10]. Обмеженням для застосування деяких методів є суттєве зниження валідності за рахунок інвазивності досліджень та відсутність об'єктивних критеріїв оцінки результатів. Проведення інших методів дослідження потребує не тільки складного та високо вартісного обладнання, а й наявності спеціально оснащених лабораторій та досвідчених фахівців. Виключається можливість застосування методів, проведення яких супроводжується потенційним ризиком для здоров'я хворих, наукових дослідників та навіть навколишнього середовища [12, 8]. Тому актуальним є розробка оптимального методу дослідження МЦК, який був би простим у виконанні, не потребував суттєвих матеріальних витрат, високо вартісного обладнання, спеціально освіченого персоналу та, найголовніше, був би нешкідливим для здоров'я людини.

При ХОЗЛ відбувається перебудова слизової оболонки трахеобронхіального дерева, що сприяє підвищеній продукції та накопиченню білково-мукополісахаридного секрету, в якому переважають муцини [13]. Гіперпродукція в'язкого бронхіального секрету призводить до дискоординації діяльності миготливого епітелію, в результаті в просвіті бронхів накопичується слиз з подальшим його інфікуванням мікробною флорою. Патогенна мікрофлора і лейкоцити є джерелами протеїназ в органах дихання. Внаслідок впливу протеїназ відбувається, з одного боку, подальша стимуляція секреторних клітин та залоз підслизового шару, яка активує викид муцину, а з іншого – руйнування муцинів, що призводить до утворення і накопичення великої кількості продуктів деградації білків – молекул середньої маси (МСМ). МСМ є універсальним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму, який корелює з основними клінічними й лабораторними прогностичними критеріями

метаболічних порушень [1]. Накопичення МСМ сприяє подальшому порушенню реологічних властивостей мокротиння й погіршенню умов функціонування МЦК. Це явище дозволяє припустити, що за рівнем МСМ у мокротинні можливо детермінувати деякі важливі складові стану МЦК.

Таким чином, метою роботи було визначення рівня МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ для оцінки стану МЦК та вимірювання концентрації МСМ у сироватці крові пацієнтів з ХОЗЛ для ідентифікації локальної ендогенної інтоксикації, зумовленої запальним процесом у дихальних шляхах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 90 хворих на ХОЗЛ у клінічно стабільному стані у віці від 41 до 79 років (середній вік – $61,9 \pm 1,0$ рік), зі стажем захворювання від 3 до 30 років (у середньому – $12,4 \pm 0,8$ року), серед них 7 (7,8%) жінок та 83 (92,2%) чоловіки. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Хворі були розподілені на 3 групи, стан яких відповідав I – III стадіям ХОЗЛ. Серед обстежених хворих на ХОЗЛ I стадія захворювання була діагностована в 14 (15,5%) пацієнтів (середній вік – $57,3 \pm 3,6$ року, середня тривалість паління – $31,1 \pm 6,5$ пачка/рік); II стадія – у 34 (37,8%) пацієнтів (середній вік – $60,1 \pm 1,8$ року, середня тривалість паління – $40,2 \pm 4,5$ пачка/рік); III стадія – у 42 (46,7%) хворих (середній вік – $63,6 \pm 1,3$ року, середня тривалість паління – $45,7 \pm 3,3$ пачка/рік).

Комплексне обстеження, проведене індивідуально кожному хворому, включало збір скарг, вивчення анамнезу хвороби, об'єктивного статусу хворого й даних лабораторних досліджень. Оцінка клінічних проявів захворювання проводилася з використанням формалізованої системи базових клінічних показників [3]. Система оцінки призначена для уніфікованого опису клінічного стану хворих з обструктивними захворюваннями легень, побудови єдиних фрагментів у стандартизованих носіях медичної інформації і в структурах баз даних пульмонологічних медичних інформаційних систем. Для оцінки ступеня виразності задишки використовували оцінку 5-бальну шкалу *Medical Research Council dyspnoea scale* (MRC) [3].

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали за допомогою аналізу показників комп'ютерної спірометрії [3, 5]. Вивчали форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁),

співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Всі показники враховувалися у відсотках від належних величин.

Дослідження стану МЦК здійснювали залежно від стадії захворювання шляхом оцінки біохімічного показника мокротиння – молекул середньої маси (МСМ) [1]. З метою визначення впливу хронічного запального процесу в дихальних шляхах на загальний стан організму також досліджено вміст МСМ у сироватці крові [1]. Для зменшення впливу супутньої патології на вміст МСМ у сироватці крові для участі в дослідженні відбирали хворих на ХОЗЛ без супутньої патології або з нетяжкою супутньою патологією у стадії ремісії. Біохімічні показники сироватки крові пацієнтів обстежуваних груп порівнювали з показниками здорових осіб (контрольна група, n=20).

Одержані дані обробляли стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$. Обчислення виконували за

допомогою програмного ліцензійного продукту STATISTICA 6.0 (фірма StatSoft, США) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 100% обстежених хворих спостерігався тривалий кашель з в'язким мокротинням, що важко відокремлюється. Встановлено пряму залежність частоти проявів кашлю від ступеня тяжкості ХОЗЛ ($p < 0,001$): за результатами однофакторного дисперсійного аналізу. Сила впливу (K^2) бронхіальної обструкції на варіабельність проявів кашлю дорівнювала 0,48. При цьому зв'язок між ступенем тяжкості ХОЗЛ та кількістю мокротиння, що відкашлювалось, також був достовірним ($K^2=0,29$, $p < 0,001$).

Підвищення виразності бронхіальної обструкції супроводжувалось достовірним посиленням проявів задишки ($K^2=0,63$, $p < 0,001$), кількості сухих хрипів (СХК) ($K^2=0,37$, $p < 0,001$). Результати обробки клінічних проявів захворювання з використанням формалізованої системи базових клінічних показників представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні показники хворих на ХОЗЛ залежно від стадії захворювання (M±m)

Показники, бали	ХОЗЛ I (n=14)	ХОЗЛ II (n=34)	ХОЗЛ III (n=42)
Кашель	1,42±0,20	1,76±0,10 $p_{I-II} = 0,17$	2,71±0,09 $p_{II-III} < 0,001$
Мокротиння	1,29±0,18	1,71±0,10 $p_{I-II} = 0,07$	2,14±0,07 $p_{II-III} < 0,05$
Задишка	0,57±0,20	1,29±0,12 $p_{I-II} < 0,05$	2,76±0,11 $p_{II-III} < 0,001$
Ціаноз	-	-	1,33±0,11 $p_{II-III} < 0,001$
УДДМ	-	0,04 ± 0,04	0,66±0,07 $p_{II-III} < 0,001$
СХК	0,43±0,20	1,05±0,11 $p_{I-II} < 0,05$	1,74±0,10 $p_{II-III} < 0,001$

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами

Не виявлено ознак ціанозу у хворих на ХОЗЛ I, II стадій і в 16,6% випадків при ХОЗЛ III стадії. Слабко виражений акроціаноз спостерігався в 33,3% випадків при ХОЗЛ III стадії; в 50% випадків при ХОЗЛ III стадії виявлений виражений акроціаноз (табл. 2).

Участь у диханні допоміжної мускулатури (УДДМ) не відзначена у хворих на ХОЗЛ I стадії, відмічена у 2 (5,9%) хворих на ХОЗЛ II стадії та у 28 (66,6%) хворих на ХОЗЛ III стадії.

Результати проведеного дисперсійного аналізу підтвердили відому за даними літератури залежність показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ від стадії захворювання: для ОФВ₁ сила впливу становила $K^2=0,87$ ($p < 0,001$), для ФЖЄЛ – $K^2=0,50$ ($p < 0,001$). Співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у всіх хворих було нижчим 70% та також статистично відрізнялось між хворими трьох груп ($K^2=0,50$, $p < 0,001$) (табл. 2).

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ залежно від стадії захворювання (M±m)

Показники		ХОЗЛ I (n=14)	ХОЗЛ II (n=34)	ХОЗЛ III (n=42)
ОФВ ₁	% від належ.	88,0±1,8	65,3±1,9 p _{I-II} < 0,001	37,8±1,0 p _{I-III} < 0,001
ФЖЄЛ	% від належ.	107,2±2,9	94,8±3,1 p _{I-II} < 0,05	72,1±2,1 p _{I-III} < 0,001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	%	66,3±1,2	55,7±2,0 p _{I-II} < 0,01	42,1±1,4 p _{I-III} < 0,001

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами

Стан МЦК вивчали у хворих на ХОЗЛ у клінічно стабільному стані залежно від ступеня виразності бронхіальної обструкції за рівнем МСМ мокротиння.

Середній рівень МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ I стадії становив 1114,6±21,5 мг/г білка; у мокротинні хворих на ХОЗЛ II стадії – 1226,8±47,7 мг/г білка. Тобто прогресування бронхіальної обструкції супроводжується тенденцією до підвищення вмісту МСМ (у серед-

ньому на 10,0%) у мокротинні хворих на ХОЗЛ II стадії (p = 0,11).

Середній рівень МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ III стадії становив 1443,6±35,5 мг/г білка, що на 28,2% перевищувало відповідні показники у хворих на ХОЗЛ II стадії (p < 0,01). На діаграмі (рис. 1) показано діапазон значень концентрацій МСМ для груп хворих на ХОЗЛ I, II та III стадій.

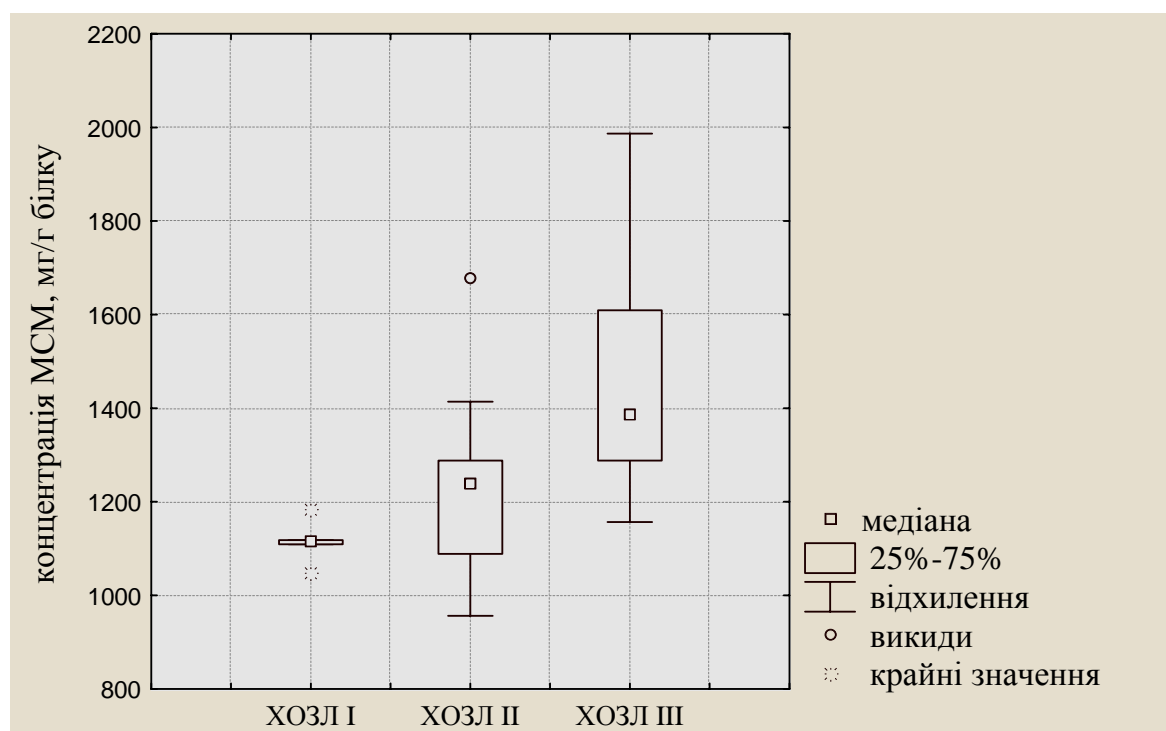


Рис. 1. Концентрація МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ

Слід відмітити, що варіабельність концентрацій МСМ в мокротинні прямо залежить від ступеня бронхіальної обструкції – найбільші

коливання показника спостерігаються в групі хворих на ХОЗЛ III стадії, найменші – при ХОЗЛ

I стадії. Загальний зв'язок дорівнює $K^2=0,25$ ($p < 0,001$).

Для встановлення взаємозв'язку рівня МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ та ступенем патологічних змін бронхіального дерева визначали концентрацію МСМ у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп. Встановлено, що рівень МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ на всіх стадіях статистично достовірно від-

різнявся від показників групи контролю ($p < 0,001$). Так, у сироватці хворих на ХОЗЛ I стадії рівень МСМ був на 19,3% вищим порівняно з цим показником у групі контролю. У хворих на ХОЗЛ II стадії рівень МСМ сироватки на 31,5% перевищував рівень МСМ у сироватці крові осіб контрольної групи. Рівень МСМ сироватки хворих на ХОЗЛ III стадії був на 43,1% вищим за показник у групі контролю (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених			
	контроль (n=20)	ХОЗЛ I (n=14)	ХОЗЛ II (n=34)	ХОЗЛ III (n=42)
МСМ, мг/л	542,0±17,0	646,7±8,0	712,7±22,6	775,6±18,1
(p) з контролем	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(p) між групами	-	-	p _{I-II} = 0,08	p _{II-III} < 0,05

За отриманими даними посилення бронхіальної обструкції супроводжувалось підвищенням концентрації МСМ сироватки – $K^2=0,14$ ($p < 0,01$). Спостерігалось підвищення на 10,2% рівня МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ II стадії порівняно з сироваткою крові хворих на ХОЗЛ I стадії ($p = 0,08$). Достовірне підвищення концентрації МСМ (у середньому на 8,8%) відмічено між групами хворих на ХОЗЛ II та III стадій ($p < 0,05$).

Для визначення зв'язку між рівнем МСМ та функціональними показниками дихальної системи був проведений кореляційний аналіз.

Спостерігається достовірний ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок помірної сили між ступенем тяжкості ХОЗЛ та вмістом МСМ у мокротинні ($r = 0,60$). Незважаючи на те, що МСМ у сироватці є інтегральним показником метаболічних порушень організму в цілому, нами був зафіксований прямий помірний кореляційний зв'язок між цим показником та ступенем тяжкості ХОЗЛ ($r = 0,46$, $p < 0,001$). На рисунку 2 візуально відтворена динаміка змін концентрацій МСМ у сироватці та мокротинні хворих на ХОЗЛ залежно від ступеня вираженості бронхіальної обструкції. Спостерігається достовірний ($p < 0,001$) зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між ОФВ₁ та рівнем МСМ у мокротинні ($r = -0,60$) та сироватці крові ($r = -0,46$) хворих на ХОЗЛ.

Між рівнем МСМ у сироватці та мокротинні хворих на ХОЗЛ також встановлено достовірний ($p < 0,05$), прямий, слабо помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,34$).

Таким чином, в обстежених хворих спостерігалось збільшення кількості та ступеня вираженості клінічних симптомів при посиленні ступеня бронхіальної обструкції. Прогресування бронхіальної обструкції супроводжувалось змінами МСМ мокротиння, що підтверджувалось відмінностями між показниками хворих на ХОЗЛ I та II стадій та статистично достовірними відмінностями між показниками хворих на ХОЗЛ II та III стадій. Результати кореляційного аналізу показали наявність прямої залежності між ступенем вираженості бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ та концентрацією МСМ у мокротинні, що призводить до підвищення в'язкоадгезивних показників мокротиння, внаслідок чого порушуються оптимальні умови функціонування МЦК. Справедливим є припущення, що хронічний запальний процес у ДШ супроводжується відхиленнями визначуваних показників як у сироватці крові, так і в мокротинні, але зростання вмісту МСМ у мокротинні є специфічним, у той час як накопичення МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ не специфічне. Визначене явище дозволяє використовувати детермінацію вмісту МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ як валідний критерій патологічних порушень МЦК.

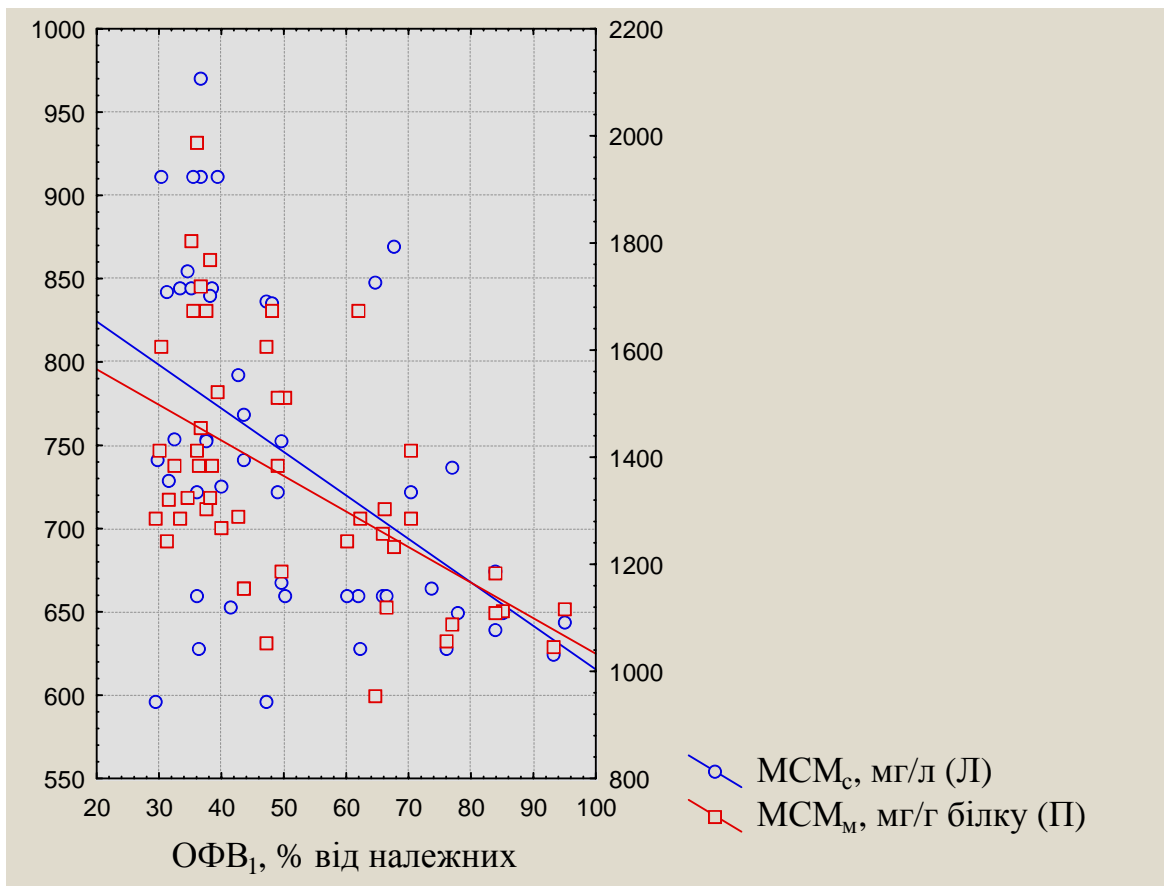


Рис. 2. Зв'язок між $ОФВ_1$ та рівнем МСМ у сироватці та мокротинні хворих на ХОЗЛ

Підвищення вмісту МСМ при прогресуванні бронхіальної обструкції найбільш імовірно пов'язано з посиленням утворенням МСМ за рахунок появи надмірної кількості деформованих білкових метаболітів і продуктів, що мають у своєму складі вуглеводні компоненти. До цих продуктів відносяться глікопротеїни (муцини), до накопичення яких у бронхіальному секреті призводить перебудова слизової оболонки трахеобронхіального дерева (збільшення числа келихоподібних клітин, підвищення активності слизопродукуючих клітин), що відбувається при прогресуванні патологічного процесу у дихальних шляхах. Отже, існує прямо пропорційна залежність між рівнем МСМ, концентрацією муцинів (що визначає в'язкість мокротиння) та станом МЦК. Згідно з літературними даними, для МСМ притаманні основні ознаки токсичності (різноманітні патофізіологічні зміни, що відбуваються на молекулярному, клітинному й системному рівнях) [20], тому вони сприяють прогресуванню порушень функції війчастого епітелію ДШ. Зростання концентрації МСМ у мокротинні, що відбувається при прогресуванні ХОЗЛ, відображає посилення порушень у

системі МЦК. Можна припустити, що акумуляція показників ендотоксикозу в мокротинні є прогностичним критерієм метаболічних порушень у респіраторному тракті.

ВИСНОВКИ

1. Прогресування бронхіальної обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень супроводжується зростанням концентрації молекул середньої маси у мокротинні, що відображає посилення порушень мукоциліарного кліренсу.

2. Визначення рівня молекул середньої маси у мокротинні є неінвазивним, простим і доступним для пульмонологічної практики методом, що дозволяє швидко та адекватно оцінювати стан мукоциліарного кліренсу та сукупність метаболічних порушень у респіраторному тракті хворих.

3. Хронічний запальний процес у дихальних шляхах хворих на хронічне обструктивне захворювання легень супроводжується системним ендотоксичним ефектом, що підтверджується підвищенням вмісту молекул середньої маси у сироватці крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений: обзор литературы / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клинич. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
2. Кобылянский В. И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы / В. И. Кобылянский // Терапевт. архив. – 2001. – № 3. – С. 73–76.
3. Савченко В.М. Стандартизація діагностичного процесу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт на етапі відновлювального лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / В.М. Савченко. – Ялта, 2003. – 42 с.
4. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
5. Фещенко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Н.Г. Горovenko – К.: Морион, 2002. – 79 с.
6. Chung K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction / K. F. Chung, I. M. Adcock // Eur. Resp. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334–1356.
7. Cole P. Pathophysiology and treatment of airway mucociliary clearance. A moving tale / P. Cole // Minerva anesthesiology. – 2001. – Vol. 67, N 4. – P. 206–209.
8. Fahy J.V. Airway mucus function and dysfunction / J.V. Fahy, B.F.N. Dickey // Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 12. – P. 2233–2247.
9. Marchetti N. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD / N. Marchetti, G.J. Criner, R.K. Albert // Chest. – 2013. – Vol. 5. – P. 1444–1454.
10. Mucociliary and long-term particle clearance in the airways of healthy nonsmoker subjects / W. Möller, K. Häussinger, R. Winkler-Heil [et al.] // J. Appl. Physiology. – 2004. – Vol. 97, N 6. – P. 2200–2206.
11. Rogers D. F. Mucociliary dysfunction in COPD: effect of current pharmacotherapeutic options / D.F. Rogers // Pulmonary Pharmacology Therapeutics. – 2005. – Vol. 18, N 1. – P. 1–8.
12. Schans C.P. Airway clearance: assessment of techniques / C. P. Schans // Paediatric Resp. Review. – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 110–114.
13. Voynow J.A. Mucins, mucus, and sputum / J.A. Voynow, B.K. Rubin // Chest. – 2009. – Vol. 2. – P. 505–512.

REFERENCES

1. Karyakina EV, Belova SV. [Medium weight molecules as an integral indicator of metabolic disorders: a literature review]. Clinical laboratory diagnostics. 2004;3:3–8. Russian.
2. Kobilyanskiy VI. [Methods of investigation of mucociliary system: opportunities and perspectives]. Therapeutic Archives. 2001;3:73–76. Russian.
3. Savchenko VM. [Standardization of the diagnostic process in patients with chronic obstructive bronchitis on the stage of restorative treatment] Abstract of dissertation for a scientific degree Doctor of Medical Science, specialization 14.01.27 „pulmonology”. 2003;42. Ukrainian.
4. Yunkerov VI, Grigorjev SG. [Mathematical and statistical processing of data for Medical Research]. SPb: VMedA. 2002;266. Russian
5. Feschenko YI, Yashina LA, Gorovenko NG. [Chronic obstructive pulmonary disease]. Morion. 2002;79. Russian.
6. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction. European respiratory j. 2008;31:1334–56.
7. Cole P. Pathophysiology and treatment of airway mucociliary clearance. A moving tale. Minerva anesthesiology. 2001;67(4):206–9.
8. Fahy JV, Dickey BFN. Airway mucus function and dysfunction. Engl J Med. 2010;12:2233–47.
9. Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD. Chest. 2013;5:1444–54.
10. Möller W, Häussinger K, Winkler-Heil R. Mucociliary and long-term particle clearance in the airways of healthy nonsmoker subjects. J of applied physiology. 2004;97(6):2200–6.
11. Rogers DF. Mucociliary dysfunction in COPD: effect of current pharmacotherapeutic options. Pulmonary pharmac and therap. 2005;18(1):1–8.
12. Schans CP. Airway clearance: assessment of techniques. Paediatric respiratory review. 2002;3(2):110–4.
13. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. Chest. 2009;2:505–12.

Стаття надійшла до редакції
23.06.2014



Э.Л. Колесник

УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины
кафедра госпитальной терапии № 2
(зав. – академик НАМН Украины, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49000, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Hospital Therapy N 2
Dzerzhynskiy str., 9, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine
e-mail: eteri.kolesnik@gmail.com

Ключевые слова: скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, индекс аугментации, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления

Key words: pulse wave velocity, central aortic pressure, augmentation index, ambulatory blood pressure monitoring, arterial hypertension

Реферат. Пружно-еластичні властивості судинної стінки у хворих на артеріальну гіпертензію у молодому віці. Колесник Е.Л. Метою дослідження було вивчити особливості пружно-еластичних властивостей судинної стінки у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) у молодому віці й оцінити взаємозв'язок із субклінічним ураженням органів-мішеней та показниками добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ). Обстежено 30 чоловіків віком 18 - 35 років, які страждають на гіпертонічну хворобу I і II стадії, АГ I-го та 2-го ступеня. Обстеження хворих включало в себе загальноклінічні методи, ехокардіографію, ДМАТ та супрасистолічну сфігмографію. Було встановлено, що швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) ($r=0,557$ $p<0,01$), центральний аортальний тиск (SBPao) ($r=0,492$ $p<0,01$) та індекс аугментації (AIxao) ($r=0,489$ $p<0,01$) достовірно підвищувались з віком пацієнтів. На прискорення ШРПХ впливали ОГ ($r=0,566$ $p<0,01$) та індекс маси тіла ($r=0,599$ $p<0,01$). Збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) високо асоційовано з підвищенням SBPao ($r=0,506$ $p<0,05$) та ШРПХ ($r=0,434$ $p<0,05$). За даними ДМАТ найбільш значний зв'язок із показниками жорсткості судинної стінки продемонстрував рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та час гіпертензії по ДАТ за день – із AIxao ($r=0,418$ $p<0,01$), із ШРПХ ($r=0,699$ $p<0,01$ та $r=0,714$ $p<0,01$) та з SBPao ДАДдень ($r=0,695$ $p<0,01$). Таким чином, вік, надмірна вага тіла та ожиріння слід розглядати як несприятливі чинники, що погіршують пружно-еластичні властивості судинної стінки у пацієнтів з АГ вже у віці до 35 років. Максимально негативний вплив на параметри пружно-еластичних властивостей судинної стінки за даними ДМАТ чинили рівень підвищення ДАТ і час гіпертензії по ДАТ, особливо вдень. Підвищення рівня центрального аортального тиску і швидкості розповсюдження пульсової хвилі у пацієнтів з АГ вже у молодому віці асоційоване зі збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Abstract. Arterial wall stiffness in patients with essential hypertension at young age. Kolesnik E.L. Research objective was investigating arterial wall stiffness in patients with hypertension at young age and assessing the relationship between subclinical target organs damage and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters. 30 male patients aged 18-35 years with essential hypertension stage I and II, hypertension 1 and 2nd grade were surveyed. The examination included general clinical methods, echocardiography, ABPM and suprasystolic sfigmography. It was found that the pulse wave velocity (PWVao) ($r = 0,557$ $p <0,01$), central aortic blood pressure (SBPao) ($r = 0,492$ $p <0,01$) and augmentation index (AIxao) ($r = 0,489$ $p <0,01$) significantly increased with the patients' age. Abdominal obesity ($r = 0,566$ $p <0,01$) and BMI ($r = 0,599$ $p <0,01$) impacted on the PWVao acceleration. Increasing of the left ventricular mass index (LVMI) is highly associated with SBPao ($r = 0,506$ $p <0,05$) and PWVao ($r = 0,434$ $p <0,05$). According to ABPM the most significant correlation with arterial wall stiffness parameters demonstrated diastolic blood pressure (DBP) daytime level (AIxao ($r = 0,418$ $p <0,01$), with PWVao ($r = 0,699$ $p <0,01$) and SBPao ($r = 0,695$ $p <0,01$)). Thus, age, excessive body weight and obesity should be considered as unfavorable factors that worsen arterial wall stiffness in patients with hypertension at the age before 35 years. Increase of DBP levels especially during the day causes maximum negative impact on the arterial wall stiffness parameters according to ABPM. Increased SBPao and PWVao in patients with hypertension at a young age are associated with increased left ventricular mass index.

Артериальной гипертензией (АГ) в мире, по данным различных авторов, страдают более 30-

45% от общего числа населения, при этом наблюдается резкое увеличение количества случаев

заболевания с возрастом [10]. Последнее десятилетие особое внимание в кардиологии приковано не только к уровню артериального давления (АД), измеряемого на плечевой артерии по методу Н.С. Короткова или осциллометрическим методом, но и к показателям центральной гемодинамики и упруго-эластическим свойствам артериальной стенки.

С расширением технических возможностей и созданием целого ряда неинвазивных систем для анализа и оценки пульсовой волны на различных участках артериального дерева перед кардиологами открылись новые диагностические и лечебные возможности при ведении больных с АГ. Параметрами, которые отражают упруго-эластические свойства, являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации (AI_{хао}) и центральное аортальное давление (ЦАД, SBP_{ао}).

Интерес к анализу контура пульсовой волны и определению ЦАД получил распространение благодаря результатам исследований REASON [13] и ASCOT-CAFÉ [9], которые позволили предположить, что ЦАД, измеренное неинвазивным путем, в большей степени, чем периферическое АД, связано с регрессом гипертрофии левого желудочка, а также является наиболее чувствительным индикатором повреждения органов-мишеней и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не только у пациентов с атеросклерозом [5], но и у здоровых лиц [4].

«Золотым стандартом», отражающим упруго-эластические свойства сосудистой стенки, является СРПВ в аорте. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов и Европейского общества по лечению артериальной гипертензии, в 2007 году СРПВ внесена в список обязательно тестируемых параметров субклинического поражения органов-мишеней для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [12]. Увеличение СРПВ всего на 1 м/с увеличивает риск смерти на 10%, в связи с чем СРПВ выступает независимым предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний и общей сердечно-сосудистой смертности [19].

Снижение упруго-эластических свойств артериальной стенки приводит к увеличению скорости распространения ударной пульсовой волны и более раннему ее отражению от многочисленных бифуркаций артериального русла. В результате этого отраженная волна возвращается к сердцу в позднюю систолу, а не диастолу, что влечет за собой повышение давления в аорте. Количественно это увеличение характеризуется индексом аугментации (индекс прироста, ауг-

ментационный индекс) [11, 14]. По данным McEniery (2011), для людей молодого возраста более чувствительным маркером старения сосудов является AI_{хао}, в то время как для лиц старшего возраста – СРПВ в аорте. Поэтому для того, чтобы полностью оценить влияние возраста на упруго-эластические свойства, необходимо оценивать оба показателя в равной мере [15].

Установлено, что возраст пациента и наличие АГ оказывают наибольшее влияние на повышение ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Разница между ЦАД в аорте и АД на плечевой артерии в молодом возрасте может достигать 20 мм рт.ст. С увеличением возраста, а также при АГ эластичность стенки аорты уменьшается, что приводит к повышению уровня ЦАД и уменьшению физиологической разницы между аортальным давлением и САД, измеренным на плечевой артерии [17].

Целью данного исследования было изучить особенности упруго-эластических свойств сосудистой стенки у больных с АГ в молодом возрасте и оценить их взаимосвязь с субклиническим поражением органов-мишеней и показателями суточного мониторирования АД (СМАД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 18-35 лет, страдающих гипертонической болезнью I стадии (73,33%) и II стадии (26,67%). По степени повышения АД АГ 1-й степени была установлена у 27 (90%) и АГ 2-й степени – у 3 (10%) больных. Средний возраст в группе составил 27,63±4,92 года, длительность заболевания – 4,3±1,2 года. Отягощенная наследственность по АГ отмечена у 25 (83,3%) пациентов. Индекс массы тела составил 27,38±4,37 кг/м², что соответствует избыточной массе тела, и окружность талии - 98,74±13,61 см. Уровень общего холестерина в группе составил 5,14±1,45 ммоль/л, глюкоза крови – 4,64±0,62 ммоль/л.

Критериями исключения являлись возраст старше 35 лет, симптоматические формы АГ, наличие клинических признаков ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, признаков сердечной недостаточности, врожденные и приобретенные пороки сердца, сахарный диабет, патология бронхо-легочной системы.

Обследование пациентов проводилось согласно Национальным рекомендациям и клиническому протоколу по оказанию медицинской помощи «Артериальная гипертензия» (2012г.) [2] и включало общеклинические методы, измерение офисного брахиального АД по методу Короткова, эхокардиографию (ЭхоКГ), доплерографию интра- и экстракраниальных артерий, СМАД, а

также измерение показателей САД и жесткости сосудистой стенки с помощью супрасистолической сфигмографии. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивали по данным ЭхоКГ в соответствии с рекомендациями Penn Convention, по формуле R.V. Devereux и N. Reichek (1977). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела ($\text{г}/\text{м}^2$).

Суточное мониторирование АД проводили в амбулаторных условиях с помощью мониторов АВРМ*04 и CardioTens («Meditech Ltd», Венгрия). Измерения проводили каждые 15 минут в период дневной активности и каждые 30 минут во время ночного сна. Параллельно мониторингованию пациенты вели дневник активности, согласно которому индивидуально выставлялись временные интервалы дневного и ночного периодов, в зависимости от режима каждого пациента. Анализ полученных результатов СМАД проводили с помощью оригинальной компьютерной программы Medibase 1.42. Анализировали следующие параметры: среднесуточные, среднедневные, средненочные и в специальный период (с 4 до 10 часов утра) значения САД (САД₂₄, САД_{день}, САД_{ночь}, САД_{спец}), ДАД (ДАД₂₄, ДАД_{день}, ДАД_{ночь}, ДАД_{спец}), пульсового АД (ПАД₂₄, ПАД_{день}, ПАД_{ночь}, ПАД_{спец}); показатели «нагрузки давлением» – индексы времени (ИВ) и площади (ИП) гипертензии; степень ночного снижения АД (СНС САД и СНС ДАД соответственно), а также вариабельность днем и в период ночного сна по САД (ВАР САД_{день}, ВАР САД_{ночь}) и ДАД (ВАР ДАД_{день}, ВАР ДАД_{ночь}).

При проведении исследования пользовались нормативными значениями АД, рекомендованными Европейским обществом кардиологов в 2013 году [10] и Ассоциацией кардиологов Украины в 2012 году [2]. Нормальным считали среднесуточный уровень АД < 130/80 мм рт. ст., средний уровень АД днем – < 135/85 мм рт. ст. и ночью – < 120/70 мм рт. ст. Для диагностики АГ пороговым уровнем для среднесуточного САД и ДАД служили значения $\geq 130/80$ мм рт. ст. Нормативы для пульсового АД (ПАД) по данным СМАД в настоящее время окончательно не определены, поэтому в работе был использован ориентировочный оптимальный уровень для среднесуточного ПАД – < 45 мм рт. ст., предложенный P.Verdecchia в 1994 году [3].

Упруго-эластические свойства сосудистой стенки определяли с использованием артериографа Tensioclinic (Tensiomed, Венгрия), осциллометрического прибора, принцип действия которого основан на супрасистолическом методе

регистрации сфигмограмм. Анализ пульсовой волны выполняли с помощью оригинальной компьютерной программы Tensiomed. На брахиальной артерии измеряли САД, ДАД и ПАД, число сердечных сокращений (ЧСС), оценивали центральное аортальное систолическое АД (SBPao), центральное аортальное пульсовое АД (PPao), AI_{hao}, СРПВ.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета оригинальных прикладных статистических программ «Microsoft Excel» и «SPSS». Рассчитывали следующие параметры: средние арифметические значения (M), средние квадратичные отклонения (σ), стандартные ошибки средних (m). Для определения взаимосвязи между определяемыми параметрами использовали метод ранговой корреляции Пирсона. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании уровень офисного САД, ДАД и ПАД на брахиальной артерии составил $141,33 \pm 2,67$, $83,33 \pm 2,35$ и $58 \pm 1,52$ мм рт. ст. соответственно. Частота сердечных сокращений зарегистрирована в пределах нормы – $69,15 \pm 2,32$ уд./мин.

Согласно полученным результатам СМАД (табл.1) было установлено повышение уровня АД за все анализируемые временные интервалы суток. Показатели «нагрузки давлением» - ИВ и ИП были повышены в течение всего периода измерений. Индекс времени по САД днем и ночью превышал 50%, что свидетельствует о стабильном повышении САД.

Вариабельность в дневные часы по САД ($11,2 \pm 0,67$ мм рт. ст.) и ДАД ($10,15 \pm 0,51$ мм рт. ст.) и в период сна ($9,12 \pm 0,56$ и $7,4 \pm 0,39$ мм рт. ст. соответственно) не превышала нормативных значений [3]. Степень ночного снижения САД ($13,5 \pm 0,85\%$) и ДАД ($19,91 \pm 1,19\%$) была в норме и свидетельствовала о сохранении физиологического двухфазного циркадного ритма АД. Полученные данные трактовали как 1-ю степень АГ с преимущественным повышением САД.

При оценке субклинического поражения органов-мишеней было установлено (табл. 2), что величина ИММЛЖ в среднем по группе не превышала нормативных значений ($113,52 \pm 23,85$ $\text{г}/\text{м}^2$) согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, принятым в 2013 году Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по лечению артериальной гипертензии [10]. В то же время диапазон колебаний ИММЛЖ в группе составил от 87,6 до 178,8 $\text{г}/\text{м}^2$.

Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных АГ в молодом возрасте ($M \pm m$)

Показатели	Группа исследования (n=30)
Сутки	
САД ₂₄ , мм рт.ст.	133,54 ± 1,38
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	76,74 ± 1,55
ПАД ₂₄ , мм рт.ст.	56,79 ± 1,06
ЧСС ₂₄ , уд./мин	72,72 ± 1,80
ИВСАД ₂₄ , %	57,88 ± 3,8
ИВДАД ₂₄ , %	37,54 ± 4,8
ИПСАД ₂₄ , %	166,26 ± 23,33
ИПДАД ₂₄ , %	80,27 ± 15,99
СНС САД, %	13,5±0,85
СНС ДАД, %	19,91±1,19
День	
САД _{день} , мм рт.ст.	139,95 ± 1,39
ДАД _{день} , мм рт.ст.	82,31 ± 1,58
ПАД _{день} , мм рт.ст.	57,65 ± 1,16
ЧСС _{день} , уд./мин	79,33 ± 2,12
ИВСАД _{день} , %	61,96 ± 4,05
ИВДАД _{день} , %	41,02 ± 4,82
ИПСАД _{день} , %	192,28 ± 26,47
ИПДАД _{день} , %	92,92 ± 17,96
ВАР САД _{день} , мм рт.ст.	11,2±0,67
ВАР ДАД _{день} , мм рт.ст.	10,15±0,51
Ночь	
САД _{ночь} , мм рт.ст.	120,99 ± 1,51
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	65,98 ± 1,55
ПАД _{ночь} , мм рт.ст.	55,01 ± 1,17
ЧСС _{ночь} , уд./мин	59,39 ± 1,21
ИВСАД _{ночь} , %	51,42 ± 5,48
ИВДАД _{ночь} , %	33,41 ± 6,13
ИПСАД _{ночь} , %	122,67 ± 23,79
ИПДАД _{ночь} , %	59,69 ± 14,77
ВАР САД _{ночь} , мм рт.ст.	9,12±0,56
ВАР ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	7,4±0,39
Специальный период (ранние утренние часы)	
САД _{спец} , мм рт.ст.	127,93 ± 1,85
ДАД _{спец} , мм рт.ст.	73,51 ± 1,99
ПАД _{спец} , мм рт.ст.	54,41 ± 1,0
ЧСС _{спец} , уд./мин	68,32 ± 1,93
ИВСАД _{спец} , %	67,84 ± 4,43
ИВДАД _{спец} , %	31,34 ± 4,46
ИПСАД _{спец} , %	259,28 ± 34,05
ИПДАД _{спец} , %	81,49 ± 19,87

Толщина КИМ была в пределах нормы ($0,64 \pm 0,12$ мм), однако у 1 пациента выявлены признаки нестенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Признаков поражения почек у обследованных больных согласно величине СКФ не выявлено.

Таблица 2

Показатели субклинического поражения органов-мишеней (M±m)

Показатели	Группа (n=30)
ИММЛЖ, гр/м ²	113,52 ± 23,85
КИМ, мм	0,64 ± 0,12
Скорость клубочковой фильтрации*, мл/мин/1,73м ²	104,14 ± 19,05

Примечания: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ – комплекс интима-медиа, * по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI).

По данным супрасистолической артериографии уровень центрального аортального и пульсового давления в группе наблюдения (табл. 3) не был повышен ($125,86 \pm 2,76$ и $42,52 \pm 1,03$ мм рт. ст. соответственно). Согласно полученным результатам уровни SBPaо и PPaо не превышали офисные показатели САД и ПАД на брахиальной артерии, что свидетельствует об отсутствии нарушения физиологического соотношения между АД в центральных сосудах и на периферии. На сегодняшний день установлено, что увеличение центрального ПАД отрицательно влияет на прогноз жизни пациента, а также риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Отмечено, что именно центральное ПАД является лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска, чем ПАД, измеренное на a. brachialis [6-8, 18].

При анализе особенностей пульсовой волны у исследуемых пациентов не было выявлено повышения AIxao ($8,70 \pm 1,48\%$) и CRПВ ($7,89 \pm 0,35$ м/с), что свидетельствует об отсутствии субклинического поражения сосудистой стенки как органа-мишени у молодых пациентов с АГ.

В то же время корреляционный анализ между факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и результатами артериографии у пациентов с АГ показал, что с увеличением возраста наблюдается ухудшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки. Так, CRПВ ($r=0,557$ $p<0,01$), SBPaо ($r=0,492$ $p<0,01$) и AIxao

($r=0,489$ $p<0,01$) достоверно увеличивались с возрастом пациентов.

При дальнейшем анализе влияния модифицируемых ФР ССЗ, таких как глюкоза плазмы крови, ОХ, ОТ и ИМТ, на показатели центральной гемодинамики и показатели жесткости сосудистой стенки было выявлено, что увеличение ОТ ($r=0,382$ $p<0,05$) и уровня ОХ ($r=0,5$ $p<0,01$) было ассоциировано с ростом SBPaо. На ускорение CRПВ в аорте оказывали влияние ОТ ($r=0,566$ $p<0,01$) и ИМТ ($r=0,599$ $p<0,01$). Таким образом, избыточный вес и ожирение следует рассматривать как неблагоприятные факторы, ухудшающие упруго-эластические свойства сосудистой стенки у молодых пациентов, что полностью согласуется с полученными ранее данными [16, 20].

Корреляционный анализ между характеристиками бессимптомного поражения органов-мишеней у обследованных молодых пациентов с АГ и показателями артериографии показал, что увеличение ИММЛЖ высоко ассоциировано с повышением SBPaо ($r=0,506$ $p<0,05$) и CRПВ ($r=0,434$ $p<0,05$). В то же время величина СКФ и толщина КИМ не оказывали значимого влияния на изменение упруго-эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с АГ из группы исследования.

Таблица 3

Показатели упруго-эластических свойств артериальной стенки у больных АГ в молодом возрасте (M±m)

Показатели	Группа исследования (n=30)
SBPaо, мм рт.ст.	125,86±2,76
PPaо, мм рт.ст.	42,52±1,03
AIx ao, %	8,70±1,48
CRПВ, м/с	7,89±0,35

При анализе взаимосвязи офисных измерений АД, данных СМАД и показателей артериографии у больных АГ в молодом возрасте было выявлено, что ухудшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки ассоциировано с повышением уровня ДАД в течение всех временных периодов. Так, подъем AIxao наиболее выражено коррелировал с ростом офисного ДАД ($r=0,479$ $p<0,05$) и ДАД_{день} ($r=0,418$ $p<0,01$) (рис. 1).

Корреляция АІхао и СМАД

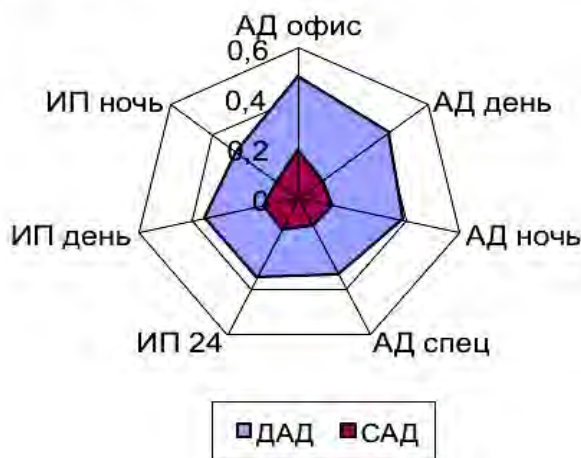


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи индекса аугментации и показателей СМАД

На ускорение СРПВ максимальное влияние оказывало повышение офисного ДАД ($r=0,704$ $p<0,01$) и ДАД_{день} ($r=0,699$ $p<0,01$), а также показатели “нагрузки давлением” – ИВ ($r=0,714$ $p<0,01$) и ИП ДАД_{день} ($r=0,729$ $p<0,01$) (рис. 2).

Увеличение SPV_{ао} наблюдалось при повышении ДАД_{день} ($r=0,695$ $p<0,01$), ИВ ($r=0,651$ $p<0,05$) и ИП ДАД_{день} ($r=0,752$ $p<0,01$) (рис. 3).

При проведении дальнейшего корреляционного анализа было выявлено, что увеличение

СРПВ было ассоциировано с подъемом офисного САД ($r=0,47$ $p<0,05$), САД_{день} ($r=0,444$ $p<0,01$) и ИП САД_{день} ($r=0,452$ $p<0,05$). В то же время на повышение SBP_{ао} наибольшее влияние оказывали показатели САД в специальном периоде - САД_{спец} ($r=0,529$ $p<0,01$), ИВ ($r=0,445$ $p<0,05$) и ИП САД_{спец} ($r=0,522$ $p<0,01$). Однако следует отметить, что степень выраженности установленных ассоциаций между СРПВ и САД меньше, чем степень ассоциации с ДАД.

Корреляция СРПВ и СМАД

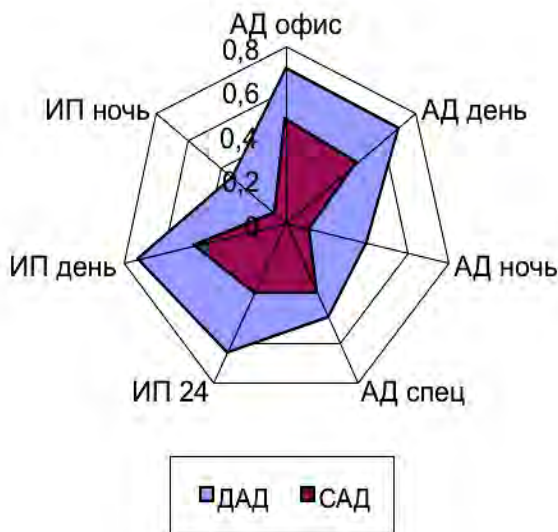


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи скорости распространения пульсовой волны и показателей СМАД

Корреляция SBPao с показателями СМАД

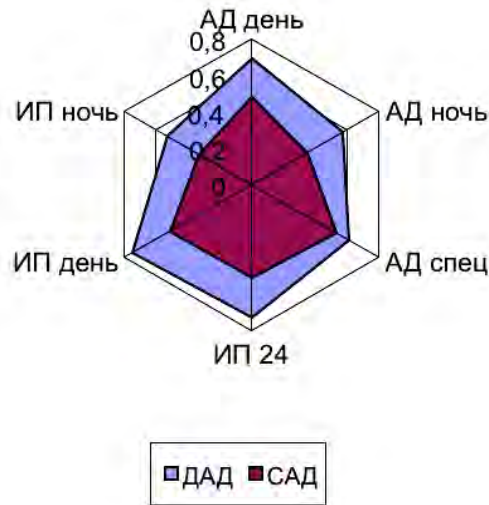


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи центрального аортального давления и показателей СМАД

Также нельзя не отметить выраженную зависимость повышения СРПВ при увеличении ЧСС₂₄ ($r=0,581$ $p<0,01$), днем ($r=0,566$ $p<0,01$), в ранние утренние часы ($r=0,551$ $p<0,01$), но особенно ночью ($r=0,636$ $p<0,01$).

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что, помимо возраста, такие модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как избыточный вес, ожирение и уровень общего холестерина, следует также рассматривать как неблагоприятные факторы, ухудшающие упруго-эластические

свойства сосудистой стенки у пациентов с АГ уже в возрасте до 35 лет.

2. Максимально негативное влияние на параметры упруго-эластических свойств сосудистой стенки по данным СМАД оказывали уровень повышения ДАД и время гипертензии по ДАД особенно днем; величина САД днем и в ранние утренние часы; ЧСС ночью.

3. У пациентов, страдающих АГ в молодом возрасте, повышение уровня ЦАД и СРПВ ассоциируется с увеличением ИММЛЖ, что свидетельствует о единстве патофизиологических механизмов формирования субклинического поражения сердца и сосудистой стенки при АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик [пер. с англ.] / под ред. В.П. Леонова. — М.: Практическая медицина, 2011. — 480 с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Артеріальна гіпертензія” / МОЗ України. — К., 2012. — 107 с.
3. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension / P. Verdecchia, C. Porcellati, G. Schillaci [et al.] // Hypertension. — 1994. — Vol. 24, N 6. — P. 793–801.
4. Arterial stiffness and cardiovascular events the Framingham heart study / G.F. Mitchell, S.-J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 121, N 4. — P. 505–511.

5. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness / S. Tsuchikura, T. Shoji, E. Kimoto [et al.] // J. Atherosclerosis Thrombosis. — 2010. — Vol. 17, N 6. — P. 658–665.
6. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives / A. M. Dart, C. D. Gatzka, B. A. Kingwell [et al.] // Hypertension. — 2006. — Vol. 47, N 4. — P. 785–790.
7. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study / R. Pini, M.C. Cavallini, V. Palmieri [et al.] // J. Am. College Cardiology. — 2008. — Vol. 51, N 25. — P. 2432–2439.
8. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure the Strong Heart Study / M.J. Roman, R.B. Devereux,

J.R. Kizer [et al.] // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50, N 1. — P. 197–203.

9. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study / B. Williams, P. S. Lacy, S. M. Thom [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, N 9. — P. 1213–1225.

10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, N 28. — P. 2159–2219.

11. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. V. Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, N 21. — P. 2588–2605.

12. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertension*. — 2007. — Vol. 25, N 6. — P. 1105–1187.

13. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, N 1. — P. 92–99.

14. Nichols W.W. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious

effects and implications for therapy / W.W. Nichols, D.G. Edwards // *J. Cardiovascular Pharmacology Therapeutics*. — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 5–21.

15. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery, Yasmin, I.R. Hall [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, N 9. — P. 1753–1760.

16. Obesity and overweight associated with increased carotid diameter and decreased arterial function in young otherwise healthy men / R.M. Kappus, C.A. Fahs, D. Smith [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2014. — Vol. 27, N 4. — P. 628–634.

17. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives / P. Boutouyrie, S. Laurent, A. Benetos [et al.] // *J. Hypertension*. — 1992. — Vol. 10, N 6. — P. S87–91.

18. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, N 15. — P. 1865–1871.

19. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T.W. Hansen, J.A. Staessen, C. Torp-Pedersen [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, N 5. — P. 664–670.

20. The impact of change in physical activity on change in arterial stiffness in overweight or obese sedentary young adults / M. Hawkins, K.P. Gabriel, J. Cooper [et al.] // *Vascular Medicine*. — 2014. — Vol. 19, N 4. — P. 257–263.

REFERENCES

1. Thomas A Lang, Sesic M. [How To Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers]. M. *Practicheskaya medicina*, 2011;480. Russian.

2. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, ekstrenoi ta vtorinnoi (spetsializovanoi) medichnoi dopomogi "arterial'na gipertenziya". *MOZ Ukraini*. K., 2012;107. Ukrainian.

3. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;1;24(6):793–801.

4. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505–11.

5. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, et al. Brachial-ankle Pulse Wave Velocity as an Index of Central Arterial Stiffness. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(6):658–65.

6. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang Y-L, et al. Brachial Blood Pressure But Not Carotid Arterial Waveforms Predict Cardiovascular Events in Elderly Female Hypertensives. *Hypertension*. 2006 Apr 1;47(4):785–90.

7. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population: The ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2432–9.

8. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007 Jul 1;50(1):197–203.

9. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213–25.

10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul 21;34(28):2159–219

11. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document

on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov 1;27(21):2588–605.

12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105–87.

13. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 7;43(1):92–9.

14. Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001 Jan;6(1):5–21.

15. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1;46(9):1753–60.

16. Kappus RM, Fahs CA, Smith D, Horn GP, Agiovlasis S, Rossow L, et al. Obesity and overweight associated with increased carotid diameter and decreased arterial function in young otherwise healthy men. *Am J Hypertens*. 2014 Apr;27(4):628–34.

17. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. 1992 Aug;10(6):S87–91.

18. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Aug 1;31(15):1865–71.

19. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664–70.

20. Hawkins M, Gabriel KP, Cooper J, Storti KL, Sutton-Tyrrell K, Kriska A. The impact of change in physical activity on change in arterial stiffness in overweight or obese sedentary young adults. *Vasc Med*. 2014 Aug 1;19(4):257–63.

Стаття надійшла до редакції
10.09.2014



УДК 616.24-007.272-036.1-002.1-071.3:615.859

К.Ю. Гашинова

ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ: АНТРОПОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ ТА ЧАСТОТА ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т. О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of faculty therapy and endocrinology
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine Dzerzhinsky
e-mail: gashynova@mail.ru*

Ключові слова: ХОЗЛ, загострення, антропометричні показники
Key words: COPD, exacerbation, anthropometric parameters

Реферат. Обострение ХОБЛ: антропометрические характеристики больных и частота госпитализаций. Гашинова Е.Ю. Исключительная значимость обострений для прогнозирования течения ХОБЛ была отражена в редакции GOLD, 2011, где количество обострений в течение прошлого года было признано одним из главных критериев будущих рисков для пациентов. Целью работы было определение антропометрических показателей, повышающих риск повторной госпитализации в связи с обострением ХОБЛ. Проведен ретроспективный анализ историй болезней стационарных больных, госпитализированных с диагнозом «обострение

ХОБЛ» в терапевтичне відділення КУ «Днепропетровская шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета» на протязі трьох років. Встановлено, що ні пол, ні ріст, ні вага не впливають на частоту госпіталізацій внаслідок загострення ХОБЛ. Пожилий вік також не є фактором, що підвищує ризик госпіталізацій через загострення ХОБЛ (незважаючи на те, що більшість пацієнтів стаціонару складали пожилі хворі, 37% з них були людьми потенційно трудоспроможного віку). Тяжке загострення ХОБЛ може виникнути в будь-якому, в тому числі менше одного року, стажі захворювання. Серед антропометричних показників найбільш важливим предиктором повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОБЛ є зниження ІМТ <18,5, тому його розрахунок є доцільним при тривалому спостереженні хворих.

Abstract. COPD exacerbation: anthropometric characteristics of patients and the frequency of hospital admissions. Gashynova K.Y. Exceptional importance of exacerbations for COPD course prognosing was reflected in the GOLD, 2011, where the number of exacerbations during the past year has been recognized as one of the main criteria of the future risks for patients. The aim of study was to determine the anthropometric indicators that increase the risk of re-hospitalization due to acute exacerbation of COPD. A retrospective analysis of medical records of inpatients who were hospitalized with COPD exacerbation to therapeutic department of CI "Dnipropetrovsk sixth municipal clinical hospital" of Dnipropetrovsk regional council" during three years was done. It was established that neither sex, nor height, nor weight affect the rate of hospitalization due to COPD exacerbations. Older age is not a factor that increases the risk of hospitalization due to COPD exacerbation (despite the fact that the majority of hospitalized patients were elderly patients, 37% of them were persons of potentially working age). Severe exacerbation of COPD may occur in any patients with, even one year, experience of the disease. Among anthropometric indices, the most important predictor of re-hospitalization due to exacerbation of COPD is BMI<18.5, so its calculation is advisable in long-term observation of patients.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним з основних чинників смертності у всьому світі і за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я викликає приблизно три мільйони смертей щороку [11]. У сучасній пульмонології загострення визнається найбільш важливим фактором значної інвалідизації та смертності при ХОЗЛ [12]. На невелику частину пацієнтів, які страждають від частих загострень (приблизно 10%), припадає більше ніж 70% загальних витрат на лікування через необхідність перебування у стаціонарі та надання невідкладної допомоги [14]. За даними Національного реєстру виписок зі стаціонару (NHDS), у США кількість госпіталізацій через ХОЗЛ збільшилась з 15,9 у 1990 році до 23,6 на 10000 осіб у 2005 році [18]. Особливої уваги при ХОЗЛ потребують повторні госпіталізації. Встановлено, що при них витрати зазвичай значно вище, ніж при початковому перебуванні у стаціонарі [9].

Виключна значущість загострень для прогнозування перебігу ХОЗЛ була відображена в новій редакції GOLD, 2011. У цьому документі, навіть у визначенні поняття ХОЗЛ, підкреслено, що загострення та супутня патологія суттєво впливають на тяжкість перебігу в окремих індивідуумів. Крім того, в GOLD, 2011 кількість загострень протягом минулого року була визнана одним з головних критеріїв майбутніх ризиків для пацієнтів [6, 10]. Аналогічний підхід був застосований і в Наказі № 555 Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 року

[4], який нині регламентує надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ у нашій країні.

Згідно із сучасними даними, проблема адекватності діагнозу загострення ХОЗЛ при госпіталізації існує і є дуже актуальною [7, 8, 17]. Знання відносно чинників, що викликають або передують загостренню та призводять до виникнення потреби у стаціонарному лікуванні, обмежені та дуже суперечливі [9, 14, 15]. Втім, оскільки в окремих випадках повторної госпіталізації можна запобігти, виключно важливим є визначення предикторів повернення до лікарні внаслідок загострення ХОЗЛ.

Метою цієї роботи було визначення антропометричних показників, які підвищують ризик повторної госпіталізації у зв'язку із загостренням ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений ретроспективний аналіз всіх історій хвороб стаціонарних хворих, які були госпіталізовані з діагнозом «загострення ХОЗЛ» у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» впродовж трьох років. Критерієм виключення історій хвороб з аналізу була наявність клініко-рентгенологічних ознак легеневої інфільтрації, ателектазу легень або ексудату у плевральній порожнині під час госпіталізації.

На першому етапі аналізувалась відповідність встановленого діагнозу сучасним критеріям. Діагноз ХОЗЛ верифікувався за критеріями, що були викладені в Наказі №128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [3], з урахуванням даних пост-бронходіляційного спірометричного обстеження за умови відповідності тестів міжнародним стандартам якості та рекомендаціям вітчизняних вчених [1, 16].

На другому етапі аналізувались персональні дані госпіталізованих з підтвердженням діагнозом загострення ХОЗЛ для відокремлення осіб, які потрапляли у стаціонар лише одноразово, від тих, які були госпіталізовані декілька разів протягом трьох років.

В усіх хворих також вивчалися антропометричні показники (стать, вік, зріст, вага, ІМТ).

Отримані результати були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) [2, 5].

Для всіх показників підраховувалась кількість спостережень (n). Для кількісних ознак визначались середні величини (M) та середньоквадратичні відхилення ($\pm SD$) за умови нормального розподілу або медіани (Me) та верхні й нижні квартилі ([25%-75%]) за умови ненормального розподілу даних. Нормальність розподілення кількісних ознак перевірялась за методом наглядної оцінки відповідних гістограм з подальшим використанням критерію Ліллієфорса. Розподілення вважалось нормальним при $p > 0,05$. Для аналізу нормально розподілених значень використовувались параметричні, а для ненормально розподілених – непараметричні методи статистики. Для порівняння показників двох незалежних груп використовувався t -тест Ст'юдента за умов нормального розподілу або тест Манна-Уїтні за умов ненормального розподілу даних. Якісні ознаки були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відносних частот (P), що були виражені у частках одиниці або відсотках (%), із зазначенням помилки ($\pm m$) або визначенням 95 % довірчого інтервалу ([95% CI]), що розраховувався за коректованою формулою Вілсона [13].

Для номінальних та порядкових ознак також обчислювались Me [25%-75%]. Вірогідність відмінностей якісних ознак проводилась переважно за критерієм Хі-квадрат (χ^2), а при $n < 5$ за точним критерієм Фішера для частот. Для оцінки вірогідності відмінностей між бінарними номінальними ознаками усередині однієї або в двох групах порівнювались [95% CI] та використо-

увалась опція «тест відзнак для пропорцій». При аналізі всіх типів даних значущими вважались відмінності між групами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході проведеного ретроспективного аналізу було виявлено 536 історій стаціонарних хворих, які були госпіталізовані протягом трьох років з діагнозом «загострення ХОЗЛ» у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради». До остаточного аналізу були відібрані 162 історії хвороби, в яких діагноз загострення ХОЗЛ, що потребує госпіталізації, був підтверджений як клініко-анамнестичними, так і спірометричними показниками, та в яких були відсутні ознаки критеріїв виключення.

За даними проведеного дослідження, протягом трьох років у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками із загостренням були госпіталізовані хворі на ХОЗЛ усіх ступенів тяжкості перебігу (рис. 1): легкого (I стадія) – 14 випадків, помірного (II стадія) – 44, важкого (III стадія) – 85 та дуже важкого (IV стадія) – 19 випадків, тобто контингент госпіталізованих був досить неоднорідний.

Очікуваним виявився факт, що у вірогідній ($p < 0,001$) більшості випадків госпіталізацій хворі мали тяжкий і дуже тяжкий перебіг захворювання. Однак вельми несподіваним було те, що досить велику кількість (більше третьої частини) госпіталізованих внаслідок загострення складала хворі з легким та помірним ХОЗЛ. Ця знахідка підтверджує точку зору, що навіть при незначній обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ можливі важкі загострення, котрі потребують надання стаціонарної допомоги.

Майже усі госпіталізовані хворі належали до старших вікових груп: вік пацієнтів під час госпіталізації становив 63,00 [55,00-70,00] роки, а найстарішому пацієнту виповнилося 90. Втім, як показали результати аналізу, на відміну від загальноприйнятих уявлень, тяжке загострення ХОЗЛ, що потребує госпіталізації, може виникнути й до 40 років (3 особи ($1,85 \pm 1,06\%$)). Притому молодшому хворому було лише 33. У 60 випадках ($37,0 \pm 3,79\%$) госпіталізованим хворим ще не виповнилося 60 років, тобто вони знаходились у потенційно працездатному віці. Але все ж таки у переважаючій ($p < 0,001$) більшості випадків ($131 (80,86 \pm 3,09\%)$) госпіталізованим внаслідок загострення пацієнтам було більше 50 років.

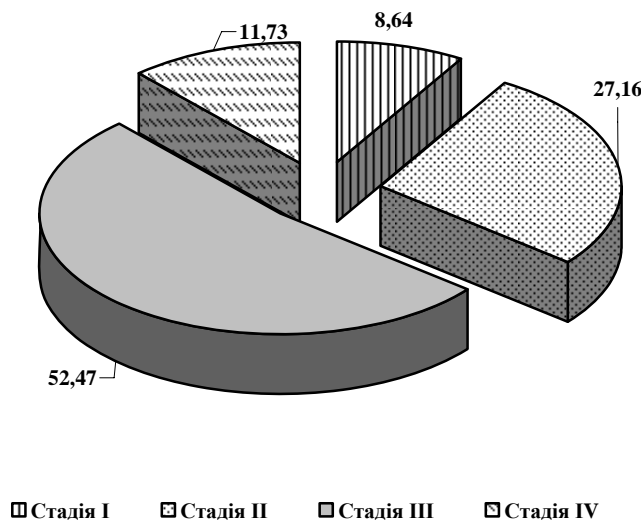


Рис. 1. Відсотковий розподіл за ступенем тяжкості перебігу ХОЗЛ хворих, госпіталізованих із загостренням

Серед госпіталізованих із загостренням була переважна більшість ($p < 0,001$) чоловіків – 120 осіб ($74,07 \pm 3,44\%$). Незважаючи на те, що очікувано (перш за все, враховуючи наявність в анамнезі традиційної прихильності до тютюнопаління) серед хворих превалювали особи чоловічої статі, увагу привернув і той факт, що жінки склали більше чверті тих, хто потрапив до стаціонару через ХОЗЛ.

Тривалість захворювання на момент надходження до лікарні не була великою й становила 6,00 [4,00-8,00] років. Це може свідчити про те, що навіть при малому стажі недугу (6 осіб ($3,70 \pm 1,48\%$) хворіли лише протягом одного року на момент потрапляння до стаціонару), у пацієнтів з ХОЗЛ може виникнути загострення, яке потребуватиме госпіталізації. Проте не можна ігнорувати й припущення, що більшість осіб з ХОЗЛ звертаються за медичною допомогою лише при значних клінічних симптомах, тобто реальна тривалість захворювання могла суттєво відрізнятись від задокументованої.

У 130 випадках ($80,25 \pm 3,13\%$) хворі були курцями, таким чином тих, хто курив, було вірогідно більше ($p < 0,001$), ніж тих, хто не курив на момент госпіталізації. Достовірних вікових та статевих відзнак згідно з наявністю або відсутністю паління нами не було встановлено. Стаж куріння, пасивне куріння та кількість екскуртів у ході ретроспективного дослідження оцінити було неможливо через відсутність в історіях хвороби відповідної інформації.

При детальному аналізі всіх загострень ХОЗЛ, що потребували госпіталізації, з'ясовано, що у 112 випадках ($69,14 \pm 3,63\%$) хворі були госпіталізовані лише однократно протягом трьох років. Однак майже третя частина епізодів перебування у стаціонарі через загострення ХОЗЛ – 50 ($30,86 \pm 3,63\%$) – була зумовлена госпіталізацією одних і тих самих пацієнтів.

Таким чином, для другого етапу аналізу нами було виділено дві групи хворих: група I (112 осіб) – ті, що були госпіталізовані одноразово, та група II (19 осіб) – ті, що були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ два і більше разів протягом трьох років. Детальні антропометричні дані хворих групи I та групи II наведені у таблиці.

Обидві групи були порівняні за статтю – в них зустрічались як жінки, так і чоловіки, притому останні становили переважну ($p < 0,001$) більшість в обох випадках. Статистичні відмінності за віком між пацієнтами обох груп також не були вірогідними. При поглибленому аналізі встановлено, що в обох групах вік пацієнтів коливався в досить широких межах – від 33 до 90 років у групі I (рис. 2) та від 47 до 81 року у групі II (рис. 3).

Різниця між наймолодшим та самим старим пацієнтом групи I становила майже 60 років, у той час як у групі II ця різниця дорівнювала лише 34 рокам. Також, на відміну від групи II, де був лише один хворий у віці 65-70 років ($5,26 \pm 5,12\%$), у групі I ця вікова категорія була найчисленнішою.

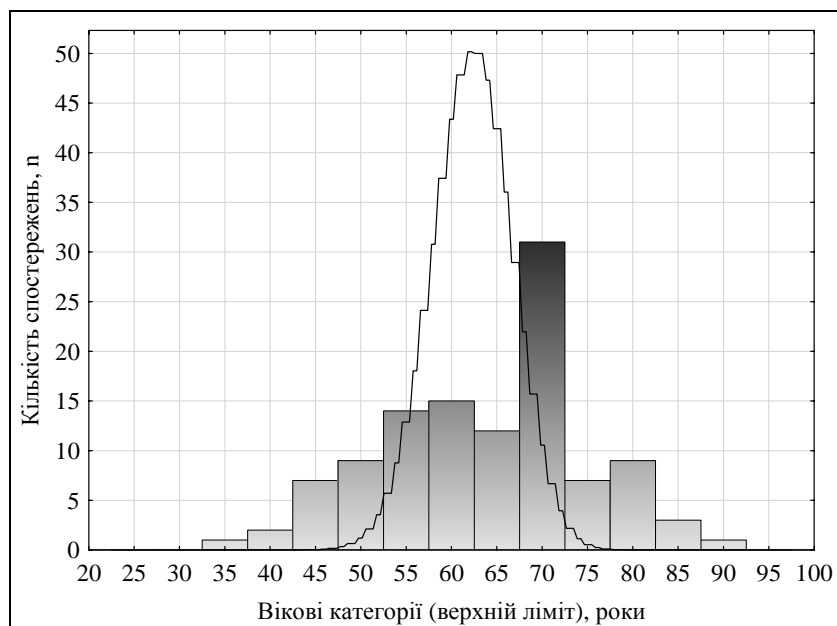


Рис. 2. Розподіл за віком пацієнтів групи I

Пацієнти групи I та групи II суттєво не відрізнялись за зростом та загальною вагою (табл.). Але для більш точної антропометричної характеристики доцільним вважався підрахунок у кожного з них ІМТ.

При аналізі ІМТ, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [19], хворими зі зниженою вагою вважались ті, хто мали $ІМТ < 18,5$; з нормальною – при $18,5 \leq ІМТ < 25$; з підвищеною вагою – при

$ІМТ \geq 25$. У ході порівняння було встановлено, що в групі I цей показник коливався в дуже широких межах (від 16,96 до 54,77). У групі II мінімальне значення ІМТ становило 15,53, а максимальне – 38,06. Тобто на відміну від групи I, серед хворих з багатократною госпіталізацією були присутні особи з тяжким ($ІМТ < 16$) зниженням маси і, навпаки, не зустрічались хворі з тяжким ($ІМТ > 40$) збільшенням ваги.

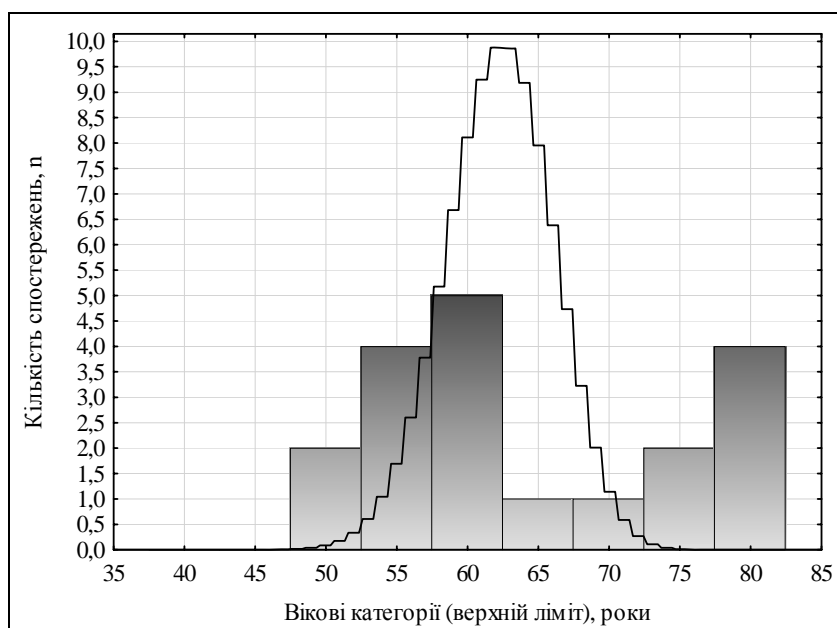


Рис. 3. Розподіл за віком пацієнтів групи II

Антропометричні дані хворих, що були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ

Показники	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Стать:			
1) чоловіки, n (P [95 % CI])	79 (0,71 [0,62-0,78])	16 (0,84 [0,60-0,96])	0,239
2) жінки, n (P [95 % CI])	33 (0,29 [0,22-0,38])	3 (0,16 [0,05-0,40])	0,239
Вік Med [25 %-75 %], роки	65,00 [55,00-69,00]	59,00 [53,00-73,00]	0,882
Зріст M ± SD, см	169,45 ± 8,46	171,26 ± 8,01	0,387
Вага Med [25 %-75 %], кг	75,00 [69,00-85,00]	70,00 [60,00-90,00]	0,253
ІМТ Med [25 %-75 %], кг/м²	26,12 [23,62-29,73]	25,71 [20,78-28,38]	0,137
ІМТ:			
ІМТ < 18,5, n (P ± m, %)	3 (2,68 ± 1,53)	3 (15,79 ± 8,37)	0,039
18,5 ≤ ІМТ < 25, n (P ± m, %)	40 (35,71 ± 4,53)	6 (31,58 ± 10,66)	0,727
ІМТ ≥ 25, n (P ± m, %)	69 (61,61 ± 4,60)	10 (52,63 ± 11,45)	0,460

Примітка. * – дані групи II наведені для першої зареєстрованої госпіталізації.

У цілому, відсоток хворих з нормальною або підвищеною вагою вірогідно не відрізнявся в групі I та групі II. Але відсоток хворих з ІМТ < 18,5 серед тих, хто мав дві та більше госпіталізацій протягом трьох років, був майже в шість разів вище, ніж у хворих, які були госпіталізовані із загостренням ХОЗЛ одноразово.

ВИСНОВКИ

1. Ані стать, ані зріст, ані вага не впливають на частоту госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ.

2. Похилий вік не є фактором, що підвищує ризик госпіталізацій через загострення ХОЗЛ. Незважаючи на те, що більшість пацієнтів стаціонару склали літні хворі, 37 % з них були особами потенційно працездатного віку.

3. Тяжке загострення ХОЗЛ може виникнути при будь-якому (навіть менше одного року) стажі захворювання.

4. Серед антропометричних показників найбільш важливим предиктором повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ є зниження ІМТ < 18,5, тому його підрахування є доцільним при тривалому спостереженні хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инструментальные методы дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхолегеневої системи: метод. рекомендації / Ю.М. Мос-товий, Т. В. Константинович-Чічерельо, О.М. Колошко, Л.В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

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

3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007р. / МОЗ України. – Офіц. вид. – К., 2007. – 146 с.

4. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 / МОЗ України. – Офіц. вид. – К., 2013. – 3 с.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.

6. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.

7. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality / P.N. Perera, E.P. Armstrong, D.L. Sherrill G.H. Skrepnek // COPD. – 2012. – Vol. 9. – P.131–141.

8. Baker Christine L Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization / L. Christine Baker, H. Kelly Zou, Jun Su R // Inter. J. COPD. – 2013. – Vol. 8. – P. 551–559.

9. Elixhauser A. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008 [Electronic Resource] / A. Elixhauser, D. Au, J. Podulka. – HCUP Statistical Brief # 121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Режим доступу : <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Electronic Resource]

Resource] / WHO, 2011. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.com/>.

11. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.

12. Natural history of chronic bronchitis and emphysema / C. M. Fletcher, R. Peto, C. M. Tinker, F.E. Speizer. – Oxford : Oxford University Press, 1976. – 272 p.

13. Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods / R.G. Newcombe // *Statistics in Medicine.* – 1998. – Vol. 17. – P. 857–872.

14. Oostenbrink J.B. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD / J.B. Oostenbrink, M. P. Rutten-van Molken // *Resp. Medicine.* – 2004. – Vol. 98. – P. 883–91.

15. Prediction model for COPD readmissions: catching up, catching our breath, and improving a national

problem / A. Bravein, K. Lukasz, P. Arvin [et al.] // *J. Community Hospital Inter. Medicine Perspectives.* – 2012. – Vol 2, N 1. – P. 302–304.

16. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing [Text] / V. Brusasco [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.

17. Stein B.D. Hospitalizations for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: how you count matters / B.D. Stein, J.T. Charbeneau, T.A. Lee [et al.] // *COPD.* – 2010. – Vol. 7. – P. 164–171.

18. Trends in hospitalization with chronic obstructive pulmonary disease – United States, 1990-2005 / D.W. Brown, J. B. Croft, K. J. Greenlund, W. H. Giles // *COPD.* – 2010. – Vol. 7. – P. 59–62.

19. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry / Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. – Geneva: World Health Organization, 1995. – 36 p.

REFERENCES

1. Mostoviy YuM, Konstantinovich-Chicherel'o TV, Koloshko OM, Rasputina LV. [Instrumental methods of respiratory function testing in patients with bronchopulmonary diseases]. Vinnitsya; 2000. Russian.

2. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. [Statistic methods in medical-biological investigations by means of Exel] Kiev: Morion; 2000. Russian.

3. [On approval of clinical protocols of care in "Pulmonology" specialty]. Order N 128 of MOH of Ukraine. March 19; 2007. Ukrainian.

4. [On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease]: Order N 555 MoH of Ukraine. June 27; 2013. Ukrainian.

5. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA] Moscow. Mediasphera; 2002. Russian.

6. FeshchenkoYuI. [New edition of Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Diseases]. *Ukrains'kiy pul'monologichnyi zhurnal.* 2012;2:6-8. Russian.

7. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD.* 2012;9:131-41.

8. Baker CL, Zou KH, R JunSu. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. *International Journal of COPD.* 2013;8:551-9.

9. Elixhauser A, Au D, Podulka J. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008. HCUP Statistical Brief N 121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [cited 2014 Aug 15]; [about 2 p.]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary

disease. NHLBI/WHO workshop report WHO, 2011. [cited 2014 Aug 15]; Available from: <http://www.goldcopd.com/>.

11. Lopez A, Shibuya K, Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal.* 2006;27:397-412.

12. Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, Speizer FE. Natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.

13. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine.* 1998;17:857-72.

14. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respiratory Medicine.* 2004;98:883–91.

15. Bravein AA, Lukasz K, Arvin P. et al. Prediction model for COPD readmissions: catching up, catching our breath, and improving a national problem. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives.* 2012;2(1):302-4.

16. Brusasco V. et al. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing. *European Respiratory Journal.* 2005;26:319-38.

17. Stein BD, Charbeneau JT, Lee TA. et al. Hospitalizations for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: how you count matters. *COPD.* 2010;7:164-71.

18. Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ, Giles WH. Trends in hospitalization with chronic obstructive pulmonary disease. United States, 1990-2005. *COPD.* 2010;7:59-62.

19. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995;36.

Стаття надійшла до редакції
29.08.2014

УДК 616.831-007.7-07

О.В. Погорелов

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ СТАНУ МОРФОЛОГІЧНО РОЗПОДІЛЕНИХ СТОВБУРОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра неврології та офтальмології
(зав. – д. мед. н. О.В. Погорелов)
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of neurology and ophthalmology
Zhovtneva sq., 14, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: aleksei.pogorelov@gmail.com

Ключові слова: субтенторіальний ішемічний інфаркт мозку, стовбурові регуляторні структури, перебіг інсульту

Key words: subtentorial ischemic stroke, brain stem regulatory structure, stroke result

Реферат. Критерии диагностики состояния морфологически распределенных стволовых регуляторных структур при цереброваскулярных заболеваниях. Погорелов А.В. Проведено клинико-нейрофизиологическое исследование 62 пациентов, которые переносили субтенториальный ишемический инсульт для определения критериев нарушения функции морфологически распределенных стволовых регуляторных структур. Установлено, что эти нарушения имеют устойчивый характер с возможностью регресса и влияют на течение инсульта. Отмечено влияние таких нарушений на уровни сознания, тяжесть состояния, темпы восстановления, уровень астении, функцию сна, отмечены проявления цереброкardiaльного синдрома, нарушение уровня внимания, реакции ориентирования, сенсомоторных актов. Пациенты с такими нарушениями имеют низкие темпы восстановления функций. Нейрофизиологическими критериями является отсутствие экспрессивных реакций при электроэнцефалографии, снижение ее общего уровня, нестойкость ритмо-генераторных структур и другие.

Abstract. Diagnostic criteria of the state of the distributed brain stem regulatory structures in cerebrovascular diseases. Pogorelov A.V. The clinical-neurophysiological study of 62 patients with history of subtentorial ischemic stroke was carried out in order to determine the criteria of dysfunction of morphologically distributed stem regulatory structures. It was revealed that these disorders are sustainable with the possibility of recourse and influence on the course of stroke. It was marked the influence of this disorders on the levels of consciousness, severity of state, recovery rate, asthenia level, sleep function. Manifestations of cerebral cardiac syndrome, impaired attention, orientation reaction, speed of sensomotoric acts are also marked. Patients with these disorders have low rates of recovery of functions. Neurophysiological criteria of these disorders are the lack of expressive reactions in electroencephalography, reduction of their overall level, instability of rhythm - generating structures and others.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) та їх наслідки у вигляді інфаркту мозку (ІМ) характеризуються високою смертністю, високим «економічним тягарем» інсульту, інвалідизацією внаслідок неповного відновлення функцій. В Україні зареєстровано понад 3 млн людей з різними формами судинних захворювань головного мозку, що на 100 тис. населення становить більше 8 тис., щорічно діагностується до 100-120 тис. інсультів [1, 6], при цьому одним з важливих аспектів розвитку ІМ є питання ризиків та прогнозу залежно від [2, 5, 9] наявності дисрегуляторних станів, стовбурової дисфункції, що передує, супроводжує, впливає на розвиток і перебіг ІМ і висвітлено в недостатньому обсязі.

Метою цієї роботи було визначення клініко-нейрофізіологічних критеріїв порушення морфологічно розподілених стовбурових регуляторних структур та їх впливу на перебіг реабілітаційного періоду інфаркту мозку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено клініко-нейрофізіологічне дослідження 62 пацієнтів віком від 49 до 60 років (середнім віком $58,3 \pm 5,56$) у реабілітаційному періоді ІМ (строки від 21 доби до 3 місяців після ІМ), які переносили субтенторіальний ІМ з характеристиками за шкалою NIHSS [4] від 5 до 14 балів. Контрольні значення ЕЕГ отримані у групі з 31 дослідженого без ІМ. Поряд з поглибленим неврологічним обстеженням, проведено

магнітно-резонансну томографію (МРТ), ультразвукову доплерографію магістральних артерій голови (УЗДГ МАГ), виконано нейрофізіологічні дослідження. Для оцінки функціонального стану складних нейрональних структур була створена методика, за якою оцінювались зміни тотальної потужності спектру електроенцефалограми внаслідок ритмічної фотостимуляції, визначались максимуми (мкВ) наростання потужності та встановлювалась частота фотостимуляції, яка відповідає даним пікам експресії. Надалі виявлена «ефективна» частота застосовувалась при діагностичній стимуляції, що в групі контролю зазвичай викликало «засвоєння» нав'язаних ритмів різного ступеня вираженості, яке включало як дрейф частот ЕЕГ, так і повторювану експресію рівня або амплітуди (мкВ) ЕЕГ. Обробка отриманих даних проводилась відповідно до вимог опрацювання медикобіологічної інформації з використанням методів біостатистики [3] за допомогою пакетів програм Microsoft Office Excel-2003® (№ 74017-641-9475201-57075).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У неврологічному статусі пацієнтів виявлявся неврологічний фокальний дефіцит: верхньостовбурового рівня (функції окорухових нервів, локомоторні, вестибулярні, координаційні тощо – у 31 пацієнта), нижньостовбурового (бульбарний синдром – у 5), альтернуючими синдромами (11) та ізольованими з пірамідними (15). До ознак

порушення регуляторних стовбурових структур, що були виявлені у пацієнтів, та вплив яких на порушення вищих мозкових функцій, ритмогенераторних і ретикулярних поліфункціональних регуляторних структур мозку є неспецифічним [10], але характерним, з клініко-неврологічними та нейрофізіологічними відповідностями і включав такі клінічні симптоми, як коливання рівня свідомості, загальна тяжкість загального стану, темпи відновлення, рівень астенії, порушення функції сну, емоційного стану, терморегуляції, прояви церебро-кардіального синдрому, порушення рівня уваги, реакцій орієнтування, швидкості сенсомоторних актів на інтактній стороні тіла [7, 8, 10].

До нейрофізіологічних ознак таких порушень належать загальний рівень спонтанної активності ЕЕГ, стабільність або нестійкість ритмо-генераторних структур, можливість динамічних змін активності мозку, включно стовбурових структур і кірково-лімбіко-ретикулярно пов'язаних, які впливають на емоційні реакції хворих та, можливо, гемісферну інтеграцію.

При діагностичній стимуляції експресія потужності ЕЕГ на «ефективній» частоті спостерігалась у 21 або 33,8% (табл.), пацієнти з невизначеною або відсутністю такої реакції мали переважно сплюснені типи ЕЕГ, більш високий бал за шкалою NIHSS у гострому періоді ІМ та повільні темпи відновлення порушених функцій.

Розподіл хворих з ІМ за експресією рівня (мкВ) ритмів ЕЕГ (n=21)

Найменування	Частотні субдіапазони ЕЕГ (Гц) при фотостимуляції перемінним ритмом							
	8	9	10	11	12	13	14	
З частково збереженою α -активністю (n=21)	n	5	6	6	2	1	1	0
	%	23,8	28,5	28,5	9,5	4,7	4,7	0
Контроль (n=31)	n	4	7	8	7	3	1	1
	%	12,9	22,5	25,8	22,5	9,6	3,2	3,2

Отримані дані характеризують можливість експресії ритмів ЕЕГ переважно при стимуляції у діапазонах 8-10 Гц зниження функціональної активності розподілених у стовбурі мозку ретикулярних структур. Також виявлено феномен нестійкості частоти ритмів, спонтанний «дрейф», порушення модуляції ритму та нівелювання краніотопічних особливостей. При проведенні активаційних проб торпідних відгуків (при яких не спостерігалась експресія активності) було достовірно більше порівняно з контролем з високим рівнем статистичної вірогідності

($p < 0,001$). Встановлені кореляції нейрональних регуляторних порушень з простим тестом короткострокової пам'яті на впізнавання абстрактних фігур з помірним ступенем зв'язку ($r=0,32$) та від'ємним знаком. Кореляції з індексом добової активності Бартел [4] мали помірну силу (0,35) з позитивним знаком. Таким чином, на підставі аналізу отриманих даних можливо узагальнити, що нейрофізіологічними критеріями порушення функції морфологічно розподілених стовбурових регуляторних структур при ІМ можливо вважати зниження загального рівня

спонтанної активності ЕЕГ, нестійкість ритмо-генераторних структур, краніотопні невідповідності альфа активності без фокальних змін, порушення модуляції ритму та зробити такі висновки.

ВИСНОВКИ

1. При ІМ, поряд з локальним неврологічним дефіцитом, виникає порушення функції розподілених регуляторних структур стовбура мозку. Ці порушення мають сталий характер з можливістю регресу та впливають на характеристики вагомих симптомів інсульту.

2. Клініко-неврологічні ознаки порушення регуляторних ретикулярних структур полягають у порушеннях рівня свідомості, впливають на загальну тяжкість стану, темпи відновлення, рі-

вень астенії, порушення функції сну, емоційного стану, терморегуляції, прояви церебро-кардіального синдрому, порушення рівня уваги, реакції орієнтування, швидкість сенсомоторних актів. Пацієнти з більш вираженими ознаками дизрегуляторних порушень мають більш низькі темпи відновлення функцій при ІМ.

3. Нейрофізіологічними критеріями таких порушень є відсутність експресивних реакцій ЦНС, зниження загального рівня спонтанної активності ЕЕГ, нестійкість ритмо-генераторних структур зі спонтанним «дрейфом частоти» ритму, краніотопні невідповідності без фокальних змін активності, порушення модуляцій ритму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Віничук С.М. Прогнозування ризику розвитку повторного інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів з осередком інфаркту за даними МРТ та без такого / С.М. Віничук, О.Є. Фартушна // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 53-57.

2. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 38-41.

3. Міщенко Т.С. Клінічні шкали і психодіагностичні тести в діагностиці судинних захворювань головного мозку: метод. рекомендації / Т.С. Міщенко, Л.Ф. Шестопалова, М.А. Тріщинська – Харків: Наук. видання, 2008. – 3 с.

4. Парфенов В.А. Факторы риска, течение и вторичная профилактика при патогенетических подтипах ишемического инсульта / В.А. Парфенов, С.Е. Хаткова, М.М. Воронцов // Неврол. журнал. – 2010. – № 6. – С. 16-20.

5. Погорелов О.В. Діагностична значущість зорових викликаних потенціалів при церебральних ішемічних порушеннях внаслідок церебрального атеросклерозу / О. В. Погорелов // Медичні перспективи. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 1-4.

6. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник. – К., 2011. – 165 с.

7. Beissner F. Investigating the human brainstem with structural and functional MRI / F. Beissner, S. Baudrexel // Front Hum. Neurosci. – 2014. – Vol. 28, N 8. – P. 116.

8. Deistung A. High-resolution MR imaging of the human brainstem in vivo at 7 Tesla / A. Deistung // Front Hum. Neurosci. – 2013. – N 7. – P. 710.

9. Singh M.K. Stress Structures the Brain / M.K. Singh // Neuroscience. – 2012. – N 4. – P. 165.

10. Za J.H. Biostatistical Analysis / Jerrold H. Za. – Prentice Hall, 2010. – 944 p.

REFERENCES

1. Vynychuk SM, Fartushna OE. [Prognosis of the risk of secondary stroke after transient ischemic attack in patients with brain infarction according MRI data and without one]. Ukr. med. chasopys. 2009;5(73):53–57. Ukrainian.

2. Zozulia IS. [Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine]. Ukr. med. chasopys. 2011;5(85):38–41. Ukrainian.

3. Mishenko TS. [Clinical scale and psychodignostic tests in diagnostics of vascular diseases of brain. Methodical recommendations]. Kharkiv. 2008;3. Ukrainian.

4. Parfenov VA, Hatkova SE, Vorontsov MM. [Risk factors, course and secondary prophylactics in pathogenic subtypes of ischemic stroke] Nevrologicheskii zhurn. 2010;6:16–20. Russian.

5. Pogorelov OV. [Diagnostic criteria of visual evoked potentials after cerebral ischemic disorders due to

cerebral atherosclerosis]. Medichni Perspektivi. 2010;15(2):1–4. Ukrainian.

6. [Regional features of health level of people of Ukraine. Analytical-statistical textbook]. Kyiv. 2011;165. Ukrainian.

7. Beissner F., Baudrexel S. Investigating the human brainstem with structural and functional MRI. Front Hum. Neurosci. 2014;28(8):116.

8. Deistung A. High-resolution MR imaging of the human brainstem in vivo at 7 Tesla. Front Hum. Neurosci. 2013;7:710.

9. Singh MK. Stress Structures the Brain. Neuroscience. 2012;4:165.

10. Za JH. Biostatistical Analysis. Prentice Hall. 2010;944.

Стаття надійшла до редакції
27.08.2014

**Т.В. Дудка,
О.С. Хухліна**

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ, УРСОДЕЗОКСИХОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА НУКЛЕЇНАТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПРОВІДНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАМЕНЕВИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*Буковинський державний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Театральна пл., 2, Чернівці, 58002, Україна
Bukovinian State Medical University
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
Theatre Sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
e-mail: tanya_dudka@mail.ru*

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний некаменевий холецистит, оксидативний та нітрозитивний стрес*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-stone cholecystitis, oxidative and nitrose stress, antioxidant protection*

Реферат. *Эффективность рофлумиласта, урсодезоксихолиевой кислоты и нуклеината у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом. Дудка Т.В., Хухлина О.С. Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ недавно включила рофлумиласт (Р) – ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) в качестве нового терапевтического средства в рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ с тяжелым и средней тяжести течением. Цель исследования: изучить эффективность применения рофлумиласта, урсодезоксихолиевой кислоты (УК) и нуклеината у больных ХОБЛ с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом. Материал и методы: обследовано 40 больных ХОБЛ II-III стадии, в фазе обострения с сопутствующим ХНХ в фазе обострения и 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Больные контрольной группы (2 группа) получали беродуал, УК по 500 мг на ночь 30 дней, при условии инфекционного обострения ХОБЛ – антибактериальную терапию. 1 группа (основная, 20 человек) дополнительно получала рофлумиласт по 500 мкг 1 раз в сутки, нуклеинат по 500 мг 3 раза в день в течение 30 дней. Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты исследования в динамике лечения и их анализ свидетельствуют о том, что под влиянием комплексной терапии улучшение самочувствия, уменьшение признаков обострения ХОБЛ и ХНХ, существенное повышение качества жизни у пациентов 1-й группы отмечалось в более ранние сроки. Показатели ФВД в динамике лечения у больных ХОБЛ с сопутствующим ХНХ также указывают на высокую эффективность предложенной терапии. В частности, показатель ОФВ1 после лечения у больных 1-й группы вырос на 31,5% ($p < 0,05$), в то время, как у больных 2-й группы – на 14,0% ($p < 0,05$) с наличием достоверной межгрупповой разницы ($p < 0,05$). Учитывая тот факт, что в терапию больных 1-й группы был включен препарат про-тивооксидантного действия – Н, динамические показатели интенсивности ПОЛ и ОМБ достоверно отличались от исходных во все сроки наблюдения. Так, содержание малонового альдегида в плазме крови после лечения в 1-й группе уменьшилось в 1,7 раза ($p < 0,05$), в то время, как во 2-й группе – в 1,2 раза ($p < 0,05$) с наличием достоверной разницы между группами ($p < 0,05$). Анализ биохимического исследования крови и желчи на содержание билирубина после лечения указывает на его существенное снижение у больных 1-й группы – соответственно в 1,7 раза в крови ($p < 0,05$) и на 27,7% ($p < 0,05$) в желчи. У больных 2-й группы, благодаря влиянию УК, билирубин в желчи снизился на 7,8% ($p < 0,05$), а содержание билирубина в крови снизилось на 13,0% ($p < 0,05$). Выводы: 1. Применение рофлумиласта с беродуалом в комплексе с урсодезоксихолиевой кислотой и нуклеинатом у больных ХОБЛ и ХНХ в фазе обострения способствовало более быстрому, чем при традиционной терапии (на 6-7 дней) устранению симптомов обострения обоих коморбидных заболеваний. 2. Комплексная терапия больных ХОБЛ II-III стадии с ХНХ в фазе обострения, включавшая ингаляционную терапию беродуалом, урсодезоксихолиевую кислоту, рофлумиласт и нуклеинат, способствовала снижению интенсивности оксидативного стресса, эндотоксикоза, восстановлению активности компонентов про-тивооксидантной защиты и природной системы детоксикации.*

Abstract. *Roflumilast, ursodeoxycholic acid and nucleinate efficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease with accompanying chronic non-stone cholecystitis. Dudka T.V., Huhlina O.S. Global Initiative for diagnosis, treatment and prevention of COPD has recently included roflumilast (R) - an inhibitor of*

phosphodiesterase-4 (PDE-4) as a new therapeutic agent to the recommendations for the management of patients suffering from COPD with severe and moderate course. Objective. To investigate the efficacy of roflumilast, ursodeoxycholic and ribonucleic acids in patients with COPD with an accompanying chronic non-stone cholecystitis. Materials and methods. The study involved 40 patients with COPD stage II-III, in the acute phase with an accompanying CNC in the acute phase and 20 practically healthy individuals (PHI). Patients of the control group (group 2) received berodual, UA500 mg overnight for 30 days, under the conditions of infective exacerbation of COPD - antibiotic therapy. Group 1 (study, 20 people) received roflumilast 500 mg additionally once a day, nucleinas 500 mg 3 times daily for 30 days. Results and discussion. The results obtained in the study of the dynamics of treatment and their analysis indicate that exposure to complex therapy, amelioration, reducing the signs of exacerbation of COPD and CNC, a significant improvement of quality of life in patients of group 1 were noticed sooner. Figures of external respiration functions (FER) in dynamics of treatment in patients with COPD with an accompanying CNC show higher efficiency of the proposed therapy too. In particular, the rate of forced expiration for the first second after treatment in patients of group 1 increased by 31,5% ($p < 0,05$), while patients in group 2 - by 14,0% ($p < 0,05$) probable presence of intergroup differences ($p < 0,05$). Taking into consideration the fact that the treatment of patients of group 1 included antioxidant preparation H - dynamic performance and the intensity of lipid peroxidation were significantly different from baseline in all periods of observation. For instance, the content of MA (malonic aldehyde) in plasma after treatment in group 1 decreased by 1,7 times ($p < 0,05$), while in group 2 - 1,2 times ($p < 0,05$) with significant difference between groups ($p < 0,05$). Biochemical analysis of blood and bile for bilirubin after treatment indicates its significant reduction in patients of group 1 - by 1,7 times in blood ($p < 0,05$) and 27,7% ($p < 0,05$) in bile. In patients of group 2, due to the influence of the UA, bilirubin in bile decreased by 7,8% ($p < 0,05$), and the content of bilirubin in blood decreased by 13,0% ($p < 0,05$). Conclusions. The use of roflumilast in combination with berodual, ursodeoxycholic and ribonucleic acids in patients with COPD and in acute CNC promoted faster, than under conventional therapy (6-7 days), elimination of symptoms of both acute comorbid conditions. Combined therapy of patients with COPD stage II-III of the CNC in the acute phase, which included inhalation therapy with berodual, ursodeoxycholic acid, roflumilast and nuclineas helped to reduce the intensity of oxidative stress, endotoxemia, renewed the activity of the components with antioxidant protection and natural detoxification system.

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) із хронічним некаменевим холециститом (ХНХ) має низку особливостей і спільних, взаємообтяжуючих механізмів патогенезу: фонові ваготонія, що сприяє схильності до бронхоспазму та дисфункції сфінктера Одді, розвитку біліарного сладжу та схильності до утворення жовчних конкрементів; запальний процес у бронхах та жовчному міхурі (ЖМ), який супроводжується активацією оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), ендогенної інтоксикації, секрецією прозапальних цитокінів (у т.ч. фактора росту фібробластів (ФРФ)), активацією системного протеолізу [2, 3, 7, 10]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що особливостями впливу коморбідного ХОЗЛ на перебіг ХНХ є також зниження скоротливої здатності ЖМ під впливом тривалого призначення М-холінолітиків, метилксантинів з бронходилатуючою метою, а також підвищення насичення жовчі білірубінном та сприяння формуванню переважно пігментних або змішаних конкрементів у ЖМ внаслідок зниження пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), ОС та НС. Таким чином, комплексна терапія, за таких умов, повинна включати препарати, які б впливали на зазначені ланки патогенезу з метою усунення загострень обох коморбідних захворювань та попередити їх прогресування.

Глобальна ініціатива з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ нещодавно включила рофлуміласт (Даксас®) (Р) – інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) у якості нового терапевтичного засобу до рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ із тяжким перебігом та середньої тяжкості [1,7,9,12]. Новий клас лікарських засобів – інгібітори ФДЕ-4 – є нестероїдними протизапальними засобами, які ефективно контролюють активність запального процесу при ХОЗЛ [1,12].

Урсодезоксихолієва кислота (урсофальк) (УК) упродовж тривалого часу фігурує в протоколах ведення пацієнтів з ХНХ, що супроводжується біліарним сладжем та схильністю до конкрементоутворення [13]. Включення УК до комплексної терапії коморбідного перебігу ХНХ та ХОЗЛ є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

З метою гальмування ОС та НС, стабілізації мембран епітелію бронхів, слизової оболонки ЖМ та еритроцитів, які найістотніше страждають від ОС, за умов дефіциту природних протиоксидантів, та підлягають дочасному «постарінню» та пероксидному гемолізу із створенням додаткових умов до конкрементоутворення в ЖМ внаслідок підвищення плейохромії жовчі [3,10], доцільним, на нашу думку, було включення до комплексної терапії ХОЗЛ та ХНХ протиоксидантного препарату нуклеїнат

(Н), який має здатність до стабілізації мембран еритроцитів, лейкоцитів, є стимулятором мієлопоєзу та імуномодулятором [5].

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування рофлуміласту, урсодезоксихолієвої кислоти та нуклеїнату у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХНХ щодо впливу на клінічний перебіг захворювань, спільні ланки патогенезу: інтенсивність ендотоксикозу, оксидативного та нітрозитивного стресу, стан чинників протиоксидантного захисту (ПОЗ), пероксидну резистентність еритроцитів та показники гомеостазу жовчі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії, у фазі загострення із супровідним ХНХ у фазі загострення та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Хворі контрольної групи (2 група) отримували беродуал (по 2 дози 2 інгаляції на добу, 1 доза аерозолу містить: фенотеролу гідробромід 50 мкг, іпратропію бромід 21 мкг), УК по 500 мг на ніч 30 днів, за умов інфекційного загострення ХОЗЛ – антибактеріальну терапію цефалоспорином упродовж 7 днів. 1 група (основна, 20 осіб) додатково отримувала рофлуміласт по 500 мкг 1 раз на добу, нуклеїнат по 500 мг 3 рази на день упродовж 30 днів.

Вентиляційну функцію легень вивчали за допомогою комп'ютерного спірографа «Pneumoscope» фірми «Jaeger» (Німеччина) та «Spirosift 3000» фірми «Fukuda Denshi» (Японія). За даними спірограми з комп'ютерним аналізом кривої «потік-об'єм» форсованого видиху визначали показники зовнішнього дихання: життєву ємність легень (ЖЄЛ, л), форсовану ЖЄЛ (л), об'єм, що видихається за 1 с форсованого видиху (ОФВ₁, л/с), пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ_{вид}) (л/с), а також проводились інгаляційні проби з β-адреноміметиками на зворотність бронхоспазму [1]. Ультрасонографічне дослідження (УСД) печінки, ЖМ виконане у 100% хворих на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Italy). Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УСД з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та упродовж 180 хв після введення подразника (50 мл 25% розчину магнію сульфату), обчислювали коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ [8].

Жовч отримували за допомогою багатоментного (шестифазового) дуоденального зондування одноразовим дуоденальним зондом №15 за методикою В.А. Максимова [4]. Визначали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, консистенцію), проводили мікроскопічне дослідження осаду, бактеріологічне та біохімічне

дослідження за стандартними методиками. Бактеріологічне дослідження жовчі проводили після забору досліджуваного матеріалу при дуоденальному зондуванні, з посівом на живильні середовища, в діагностичній лабораторії м. Чернівців (лабораторія «Synevo»).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводився за допомогою методу варіаційної статистики з визначенням середньої величини (М), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ та ХНХ, істотне підвищення якості життя у пацієнтів 1-ї групи відмічалось у більш ранній термін. Клініка ХОЗЛ (експіраторна задишка при фізичному навантаженні, кашель, поодинокі сухі свистячі хрипи над поверхнею легень) хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у хворих 1-ї групи на 15-й день лікування була наявна лише у 5,0% хворих (p<0,05), у той час, як у 2-й групі у 40,0% (p<0,05).

Однак УСД показники ЖМ у динаміці лікування мали відмінності у міжгруповому аспекті. Зокрема, на 30-й день лікування у хворих 1-ї групи розміри ЖМ не відрізнялись від нормативних із нормалізацією товщини стінки та її щільності (p<0,05), у той час, як у 35,0% хворих 2-ї групи зберігався набряк, потовщення стінки і збільшені розміри ЖМ. Показник КС ЖМ у 1-й групі зріс у 1,4 разу (p<0,05), а у 2-й групі – лише у 1,2 разу (p<0,05).

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХНХ також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник ОФВ₁ після лікування у хворих 1-ї групи зріс на 31,5% (p<0,05), у той час, як у хворих 2-ї групи – на 14,0% (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Аналогічні результати спірографічного дослідження отримали при обчисленні індексу Тіффно: у хворих 1-ї групи після лікування він зріс на 31,0%, а у 2-й - на 14,7% (p<0,05). Вірогідно позитивну динаміку змін показника ОФВ₁ у відношенні зворотності БОС у відповідь на інгаляцію β-адреноміметика отримали лише у хворих 1-ї групи, де показник зріс на 12,0% (p<0,05), зміни у групі контролю були невірогідні. Можливість досягнення вищого ступеня зворотності БОС у пацієнтів з ХОЗЛ основної групи, ніж у групі контролю, стала реальною

внаслідок впливу частково беродуалу, частково – внаслідок безпосередньої протизапальної дії Р [9,11], що забезпечило прохідність бронхів. Таким чином, лише за рядом суб'єктивних, об'єктивних та інструментальних показників морфо-функціонального стану ФЗД та ЖМ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою та ефективною, оскільки позитивно

впливає і на перебіг ХНХ, і на провідні симптоми ХОЗЛ.

Враховуючи той факт, що до терапії хворих 1-ї групи було включено препарат протиоксидантної дії Н [5] – динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

Показники у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним некаменевим холециститом у динаміці лікування (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Група 1, n=20		Група 2, n=20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОФВ ₁ , %	92,4±1,65	51,1±2,34*	67,2±1,07*/**	52,2±2,08*	59,5±1,29 */**/**
Індекс Тіффно	90,2±1,29	49,1±1,31*	64,3±1,27*/**	49,0±1,29*	56,2±1,18 */**/**
КС ЖМ, %	51,3±2,18	29,5±1,37 *	42,3±1,31 */**	28,9±1,33*	37,5±1,49 */**/**
Білірубін заг. у крові, мкмоль/л	19,2±1,15	28,5±1,28*	16,3±1,15**	28,5±1,28*	22,0±1,17 **/**
Білірубін у жовчі, мкмоль/л	653,8±6,23	929,3±6,28*	671,8±4,18**	924,7±6,31*	852,3±8,31 */**/**
Сіалові кислоти у жовчі, ммоль/л	131,2±4,32	156,1±4,48*	126,1±3,14**	154,8±4,52*	147,3±4,74 ***
Холева кислота у жовчі, ммоль/л	19,4±0,15	16,3±0,27 *	19,0±0,15 **	16,2±0,25 *	17,8±0,19 */**/**
ХБК	3,0±0,02	1,8±0,05*	2,8±0,04 **	1,8±0,04*	2,1±0,05 */**/**
МА, мкмоль/л	2,22±0,009	3,94±0,063*	2,33±0,018 */**	3,94±0,037*	3,42±0,045 */**/**
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,003	0,58±0,023*	0,89±0,029 */**	0,57±0,020*	0,64±0,013 */**/**
СМП 254, у.о./л	0,24±0,002	0,37±0,003 *	0,26±0,003 */**	0,38±0,002*	0,32±0,004 */**/**
АКДНФГ ОХ, о.о.а./г білка	1,37 ± 0,023	2,83 ± 0,044 *	1,41±0,037 */**	2,85 ± 0,039*	2,47±0,075 */**/**
Фактор росту фібробластів, нмоль/л	17,92±1,070	45,71±2,331 *	22,53±3,124 */**	46,8±2,281*	41,18±2,527 */**/**
ВВЕС, у.о.	1,15±0,012	1,68±0,041*	1,23±0,033*/**	1,65±0,037*	1,45±0,064 */**/**
ІДЕ, у.о.	3,13±0,007	1,65±0,012*	3,02±0,017**	1,67±0,015*	1,96±0,019 */**/**
ПРЕ, у.о.	11,03±0,170	22,58±1,545*	12,15±0,735*/**	22,58±1,574*	18,37±1,521 */**/**

Примітки: * - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05), ** - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05), *** - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування хворих основної групи (p<0,05).

Так, вміст малонового альдегіду (МА) у плазмі крові після лікування у 1-й групі зменшився в 1,7 разу ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі – у 1,2 разу ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). У 1-й групі встановлено також більш інтенсивне зниження вмісту сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (К/СТ) ($p < 0,05$) із нормалізацією показників після лікування, на відміну від 2-ї групи, де нормалізації показника так і не досягли. У 1-й групі зниження вмісту в крові карбонільних похідних нормативних значень хоча і не досягало, але зменшилося на 50,2% ($p < 0,05$), а в 2-й групі було зареєстроване зниження вмісту альдегідо- та кетонієнових динітрофенілгідразонів основного характеру (АКДНФГ ОХ) на 13,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Протиоксидантні властивості Н зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ. Динамічні показники вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ) у хворих 1-ї групи вірогідно зросли – у 1,5 разу ($p < 0,05$), у той час, як зміни вмісту в еритроцитах ГВ у пацієнтів 2-ї групи були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання ($p > 0,05$). Таким чином, запропонована комплексна терапія, що включала базисну компоненту (беродуал, УК) та комбіноване призначення Н та Р, виявила вищий ступінь ефективності у досягненні потужного протиоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, які є ключовою ланкою патогенезу ХОЗЛ та прогресування ХНХ.

Протиоксидантний вплив комплексу засобів УК та Н у 1-й групі хворих реалізувався досягненням мембраностабілізуючого ефекту, що ми оцінили за зниженням ступеня БОС, а також шляхом дослідження в динаміці лікування пружно-в'язкісних функцій еритроцитів та їх готовності до пероксидного гемолізу. Зокрема, у хворих 1-ї групи показник відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) після лікування знизився на 26,8% ($p < 0,05$) проти 12,1% у 2-й групі ($p < 0,05$), істотно знижений до лікування індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) – після лікування зріс у 1,8 разу ($p < 0,05$) проти 1,2 разу у 2-й групі ($p < 0,05$). Знижена ПРЕ у 1-й групі після лікування зросла у 1,9 разу ($p < 0,05$) проти 1,2 разу у 2-й групі ($p < 0,05$), що свідчить про істотне зниження інтенсивності ОС в еритроцитах внаслідок впливу УК та Н із реалізацією вірогідного мембраностабілізуючого ефекту. Підсилення потенціалу протиоксидантів сприяло відновленню еритроцитарного пулу ГВ, який є

потужним детоксикантом. Наслідком цих процесів стало істотне вірогідне зниження рівня ендотоксикозу та гальмування експресії прозапальних цитокінів. Зокрема, вміст у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) у 1-й групі знизився на 30,0% ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї групи зниження становило 15,8% ($p < 0,05$). Вміст у крові фактора росту фібробластів (ФРФ) у 1-й групі зменшився у 2,0 разу ($p < 0,05$), а у 2-й групі – у 1,2 разу ($p < 0,05$). Здатність гальмувати активність ФРФ притаманна препаратам УК [10,13] та, ймовірно, Р, вказує на можливість попередити прогресування фіброзу легень внаслідок запалення та гіпоксії при ХОЗЛ і стабілізувати перебіг захворювання у фазі ремісії. Водночас з літератури відомо, що ФРФ є потужним чинником гальмування скоротливої здатності ЖМ [10]. Дійсно, у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ХНХ до лікування визначався підвищений вміст цього цитокіна, який у хворих, що отримували комплексне протизапальне, імунотулізне лікування, істотно знизився, що супроводжувалося нормалізацією скоротливої здатності ЖМ ($p < 0,05$). Аналіз біохімічного дослідження крові та жовчі на вміст білірубину після лікування вказує на його істотне зниження у хворих 1-ї групи – відповідно у 1,7 разу у крові ($p < 0,05$) та на 27,7% ($p < 0,05$) у жовчі. У хворих 2-ї групи завдяки впливу УК білірубін у жовчі знизився на 7,8% ($p < 0,05$), а вміст білірубину у крові знизився на 13,0% ($p < 0,05$) (табл. 1). Обчислення холато-білірубінового коефіцієнта (ХБК) вказує на істотне зростання цього коефіцієнта після лікування хворих 1-ї групи (у 1,6 разу ($p < 0,05$)) з нормалізацією на рівні ПЗО – проти незначного зростання (в 1,2 разу у хворих 2-ї групи) ($p < 0,05$) (табл. 1). Отримані дані вказують на те, що УК із Н на тлі протизапальної терапії Р та усунення гіпоксії сприяють зниженню літогенності жовчі та усувають ймовірність пігментного конкрементоутворення. Саме протизапальному впливу УК, Н та Р ми завдячуємо і у відношенні зниження у жовчі вмісту сіалових кислот у хворих 1-ї групи – на 19,2% ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі зміни були невірогідні (табл. 1).

Слід зауважити, що перебіг ХОЗЛ внаслідок персистуючого запального процесу супроводжується активацією процесів біосинтезу колагену, що ми оцінювали за зростанням вмісту у крові білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) та зниженням вмісту вільного оксипроліну (ВОП) ($p < 0,05$). Як показують отримані дані, запропонована терапія сприяла гальмуванню фіброзуювальних реакцій, оскільки після проведеного

лікування вміст БЗОП у крові хворих 1-ї групи вірогідно знизився – у 1,5 разу ($p < 0,05$), а вміст ВОП – вірогідно зріс на 38,7% ($p < 0,05$) з нормалізацією показника, у той час, як у 2-й групі зміни відносно вмісту ВОП були нижчі (зростання на 12,8% ($p < 0,05$)), а зниження вмісту БЗОП становило 1,2 разу ($p < 0,05$). Зазначені зміни у 1-й групі відбулися, на нашу думку, внаслідок впливу УК, яка має антифіброзну дію [13], Р, який є нестероїдним протизапальним засобом і гальмує міграцію імунокомпетентних клітин у зону запалення [7,11,12], та завдяки впливу Н – імуномодулятора та антиоксиданта, який сприяв відновленню балансу оксидантно-антиоксидантної системи [5].

ВИСНОВКИ

1. Застосування рофлуміласту з беродуалом у комплексі з урсодезоксихолієвою кислотою та нуклеїнатом у хворих на ХОЗЛ та ХНХ у фазі загострення сприяло швидшому, ніж за традиційної терапії (на 6-7 днів), усуненню симптомів загострення обох коморбідних захворювань, вищому зростанню швидкісних показників функції зовнішнього дихання з більш ефективним відновленням зворотності бронхіальної прохідності, усуненням клінічних та сонографічних симптомів запалення жовчного міхура та вірогідним підвищенням його скоротливої здатності.

2. Комплексна терапія хворих на ХОЗЛ II-III стадії із ХНХ у фазі загострення, що включала інгаляційну терапію беродуалом, урсодезоксихолієвою кислотою, рофлуміластом та нуклеїнатом, сприяла зниженню інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу, відновленню активності компонентів протиоксидантного захисту та природної системи детоксикації, підсиленню активності колагенолізу (зростання вмісту ВОП) із гальмуванням активності фактора росту фібробластів та синтезу колагену (зниження БЗОП), що сприяло стабілізації процесів прогресування пневмосклерозу та запального ремоделювання бронхів, попередило прогресування легеневої недостатності.

3. Відновлення оксидантно-антиоксидантного балансу під впливом протизапальної, стимулюючої мієлопоез та антиоксидантної терапії сприяло покращенню пружно-в'язкісних властивостей еритроцитів, зниженню їх готовності до пероксидних впливів, усуненню їх передчасного «постаріння» та дочасного лізису із вивільненням жовчних пігментів та зниженню загрози пігментного конкрементоутворення (зниження літогенності жовчі), а також покращення киснево-транспортної функції еритроцитів з усуненням наслідків гіпоксії у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ та ХНХ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / [пер. с англ.] / под ред. А.С. Белевского // Рос. респираторное общество. – М., 2012. – 80 с.

2. Данилин А.В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью лёгких в пульмонологическом стационаре / А.В.Данилин, М.Л.Штейнер, И.И.Штейнер // Казанский мед. журнал.- 2011.-№ 3.-С.318-322.

3. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология / Е.Б.Клестер // Проблемы клинич. медицина. – 2008.- № 2. – С.76-80.

4. Максимов В.А. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М.Тарасов. – М.: Мед. газета, 1998. – 192 с.

5. Опыт применения Нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко [и др.] // Новости медицины и фармации.- 2007.- № 16 (222).- С. 10-11.

6. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации ста-

тистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко [и др.]- Донецк: Папакица Е.К., 2006.- 214 с.

7. Перцева Т.А. Противовоспалительная терапия больных ХОБЛ – результаты клинических исследований / Т.А.Перцева // Укр. пульмонолог. журнал. – 2011. – № 2. – С. 17-18.

8. Римський консенсус III, 2006. Стандарти діагностики та лікування: Дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді / J. Behar, E. Corazziari, M. Guelrud [et al.] // Сучасна гастроентерологія.- 2007.- № 1 (33).- С.94-109.

9. Солошенко О. Даксас: новые горизонты в лечении ХОБЛ / О.Солошенко // Аптека.- 2011.- № 12 (783).- С. 7-8.

10. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, J.Liu [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica.- 2012.- Vol.33.- P. 998–1003.

11. Fabbri L.M. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive

pulmonary disease treated with long acting bronchodilators / L.M.Fabbri // *Lancet*.- 2009.- Vol. 374.- P. 695-703.

12. Field S.K. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations / S.K. Field // *Clinical Med. Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. - 2011. - Vol. 5. - P. 57-70.

13. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis / S.Tomida, M.Abei, T.Yamaguchi [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30, N 1. – P. 6-13.

REFERENCES

1. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Review 2011)]. Translation from English edited by AS Belevsky. *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*. 2012;80. Russian.

2. Danilin AV, Shteyner ML, Shteyner II. [The structure of comorbidity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in pulmonology hospital]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*.2011;3:318-22. Russian.

3. Klester EB. [Chronic obstructive pulmonary disease and combined pathology]. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2008;2:76-80. Russian.

4. Maksimov VA, Chernyshev AL, Tarasov KM. [Duodenal study]. *Meditsinskaya gazeta*, 1998;192. Russian.

5. Semidotskaya ZhD, Chernyakova IA, Bezdetko TV. et al. [Experience of Nucleinat use in treatment of frequently ill patients]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2007;16(222):10-11. Russian.

6. Lyakh YuE, Gur'yanov VG, Khomenko VN. et al. [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with statistical package MedStat]. Donetsk. Papakitsa E.K., 2006;214. Russian.

7. Pertseva TA. [Anti-inflammatory therapy in COPD patients - results of clinical trials]. *Ukrainskiy pul'monologicheskiy zhurnal*. 2011;2:17-18. Russian.

8. Behar J, Corazziari E, Guelrud M. et al. [Rome Consensus III, 2006. Standards of diagnosis and treatment: dysfunction of the gallbladder and sphincter Oddi]. *Suchasna gastroenterologija*. 2007;1(33):94-109. Ukrainian.

9. Soloshenko O. [Daxas: New horizons in the treatment of COPD]. *Apteka*. 2011;12(783):7-8. Russian.

10. Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, Liu J. et al. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharmacol. Sinica*. 2012;33:998–1003.

11. Fabbri LM. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators. *The Lancet*. 2009;374:695-703.

12. Field SK. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations. *Clinical Med. Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2011;5:57-70.

13. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6-13.

Стаття надійшла до редакції
01.06.2014



УДК 616.831-005:612.887:612.13-053.2

**В.И. Снисарь,
В.В. Скляр,
В.И. Лисивец***

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины»
кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и МНС ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. Е.Н. Клигуненко)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС*
Днепропетровск, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua
CI «Dnipropetrovsk Region Children's Clinical Hospital» RC*
Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

Ключевые слова: гидроцефалия, гемодинамика, анестезия, дети
Key words: hydrocephalia, hemodynamics, anesthesia, children

Реферат. Періопераційний стан показників гемодинаміки у дітей з набутою формою гідроцефалії. Снісарь В.І., Скляр В.В., Лісивець В.І. У цій статті продемонстровано особливості основних показників гемодинаміки у дітей з набутою гідроцефалією, а також динаміка змін цих показників на тлі тотальної внутрішньовенної анестезії з використанням тіопенталу натрію та інгаляційної анестезії на основі севофлюрану при вентрикулоперитонеальному шунтуванні. У дослідження було включено 75 дітей віком $6,72 \pm 3,21$ місяця з набутою формою гідроцефалії. При порівнянні з групою контролю у дітей з гідроцефалією відмічалось достовірне підвищення УО та ХОК (гіперкінетичний варіант) та зниження ЗПСО. Виходячи з моделі "Windkessel", цю зміну взаємовідносин параметрів гемодинаміки можна пояснити так: в умовах помірної внутрішньочерепної гіпертензії, коли ауторегуляція мозкового кровотоку напружена та централізація кровообігу недостатньо ефективна, підвищення серцевого викиду забезпечує підтримку систолічної компоненти перфузійного тиску. Багатофакторний дисперсійний аналіз показав, що ЧСС після премедикації підвищувалась в групі ТВА на 8,6%, а у групі ТІА на 5,8% від початкового рівня. Достовірних відмінностей між групами не було ($p > 0,05$). Максимально показники ЧСС зменшувались на четвертому етапі дослідження: на 21,6% у групі ТВА ($p < 0,05$), та на 19,02% у групі ТІА ($p < 0,05$), однак достовірних відмінностей між групами на цьому етапі та в кінці операції не відмічалось ($p > 0,05$). У нашому дослідженні достовірно більше ($p < 0,05$) знижуються показники АТ систол., АТ діастол. та АТ сер. у групі ТІА, особливо на четвертому етапі (АТ сер. на 18,49% від початкового рівня). Це пов'язано зі зниженням рівня ЗПСО (на 30,3% від початкового рівня). У групі ТВА на тлі зниження показників АТ, на четвертому етапі відмічалось збільшення АТ систол. на 7,2% від початкового рівня та АТ сер. на 4,3% ($p < 0,05$). ХОК у групі ТВА знижувалось, а у групі ТІА підвищувалось. Крім того, у групі ТІА відмічалось достовірно більше підвищення УО. Це свідчить про те, що при анестезії на основі севофлюрану відбувається мобілізація ХОК, посилюючи механізми активації функції серця. Результати показують, що рівень відчуженого стресу у кінці операції достовірно не перевищував нормальних показників в обох групах.

Abstract. Perioperative hemodynamic status in children with acquired hydrocephalia. Snisar V.I., Skliar V.V., Lisivets V.I. This article demonstrates the main features of hemodynamic parameters in children with acquired hydrocephalia, as well as the dynamics of changes in these parameters on the background of total intravenous anesthesia using sodium thiopental and inhalation anesthesia with sevoflurane on the background of ventricular-peritoneal shunting. 75 children aged $6,72 \pm 3,21$ months with acquired form of hydrocephalia who underwent ventricular-peritoneal shunting were included in the study. Comparing with control group, children with acquired hydrocephalia had significantly higher SV and CO (hyperkinetic variant) and decreased SVR. Based on the model of "Windkessel", this change of relationships of hemodynamic parameters may be explained as follows: under moderate intracranial hypertension, when autoregulation of cerebral blood flow is extremely tense and centralization of circulation is not effective enough, the increase in cardiac output provides support of systolic components of CPP. A multifactorial analysis has shown that HR incidence increased after premedication in TIVA group by 8.6% versus 5.8% in IA group from initial value. There was no significant differences between groups ($p > 0.05$). Maximum HR performance decreased at the fourth stage: 21.6% from the initial value in TIVA group ($p < 0.05$), and 19.02% - in IA group ($p < 0.05$), however, significant differences between groups at this stage and at the end of the operation were not noted ($p > 0.05$). In our study, a significantly greater ($p < 0,05$) SBP, DBP and MAP findings in TIA group drop,

especially at the fourth stage (MAP by 18.49% from baseline). This it is really connected with the decrease of SVR (by 30.3% from baseline). In IA group on the background of BP reduction the growth of APS by 7.2% from baseline and MAP by 4.3% from baseline at the fourth stage was detected. CO in TIVA group reduced and in IA group it increased. Moreover, in IA group more significant increase of SV was marked. This testifies to the fact that during sevoflurane anesthesia the mobilization of CO takes place, activating mechanisms of heart functions. The results demonstrate that level of experienced stress at the end of the surgery did not exceed normal findings in both groups.

Проблема гидроцефалии является одной из важнейших в детской неврологии и нейрохирургии. Частота данной формы церебральной патологии составляет от 0,28 до 3,0 на 1000 новорожденных, а к годовалому возрасту выявление данного заболевания увеличивается до 1% [9]. Одним из ведущих методов хирургического лечения этих пациентов является вентрикулоперитонеальное шунтирование. При этом большое значение имеет представление о влиянии анестезии на их основные физиологические показатели. Однако важно понимать, что с помощью различных методов анестезии можно достичь одинаково приемлемых условий для оперативного вмешательства на головном мозге [8]. Обезболивание, при котором производятся эти операции, зависит от целого ряда взаимосвязанных факторов, а применяемый анестетик в этой ситуации играет лишь второстепенную роль. Основной целью во время проведения анестезии при вентрикулоперитонеальном шунтировании является поддержание адекватного церебрального перфузионного давления [2, 3]. Во время анестезии во многом это опосредовано гемодинамической стабильностью, а также поддержанием на оптимальном уровне основных показателей газообмена [7].

Целью работы явилась оценка динамики основных показателей кровообращения в периоперационном периоде у детей с приобретенной гидроцефалией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 75 детей в возрасте $6,72 \pm 3,21$ месяца с приобретенной формой гидроцефалии, которым проводилось вентрикулоперитонеальное шунтирование на базе нейрохирургического отделения КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДОС». Физический статус пациентов соответствовал уровню ASA-II. У 27 детей была проведена тотальная внутривенная анестезия (ТВА) с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) (тиопентал натрия+фентанил+эсмерон); 48 детей – тотальная ингаляционная анестезия (ТИА) севофлюраном с добавлением фентанила в дозе 5 мкг/кг/час. Премедикация состояла из внутривенного введения атропина 0,01-0,015 мг/кг и дексаметазона 0,15 мг/кг. Тиопентал натрия в

нашем исследовании использовался в стандартной дозировке (индукция 5 мг/кг, с последующей его перфузией в дозе 5-6 мг/кг/час). Ингаляционная анестезия севофлюраном проводилась по методике low flow anesthesia [4]. Индукция начиналась с концентрации 2-3 минимальных альвеолярных концентраций (МАК) на фоне гипервентиляции с последующим переходом на низкий поток кислородно-воздушной смеси - 1,0 л/мин (FiO_2 -40-50%) и содержанием анестетика 0,6-0,8 МАК. Интраоперационно выполнялся непрерывный контроль жизненно важных функций пациента (систолического артериального давления (АД систол.), диастолического артериального давления (АД диастол.), среднего артериального давления (АД ср.), частоты сердечных сокращений (ЧСС), регионарной сатурации (S_pO_2), уровня CO_2 на выдохе и вдохе ($EtCO_2$, $FiCO_2$), концентрации севофлюрана на вдохе и на выдохе ($FiSev$, $EtSev$)) с помощью монитора «ЮТАС-300». Показатели центрального перфузионного давления (ЦПД), ударного объема (УО), минутного объема крови (МОК), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) определялись расчетным методом [1]. Исследования включали 5 этапов: исходный (1), премедикация (2), индукция (3), туннелизация (4), выход-конец операции (5). С целью исследования влияния стрессовых факторов во время оперативного вмешательства у детей обеих групп рассчитывали уровень испытываемого стресса (УИС) по формуле, предложенной Шейх-Заде [5].

Величины показателей, полученные в контрольной группе [10], использовались в качестве отправной точки сравнения, как физиологически нормальные значения. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Статистическая значимость различий количественных показателей в группах определялась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (для двух групп) и Краскела-Уоллиса (для трех и более групп). При сравнении категориальных переменных значимость различия их долей оценивалась по критерию хи-квадрат Пирсона. Для выявления взаимосвязей между количественными переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Анализ динамики количественных показателей проводился на основе непараметрических методов Вилкоксона (для двух периодов) и Фридмана (для трех и более периодов). Моделирование влияния качественных факторов на динамику количественных показателей осуществлялось с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностями эхокардиографического исследования сердца у наблюдаемых детей с приобретенной гидроцефалией являлись: регургитация на трикуспидальном клапане до 1/3 правого предсердия (в 15% случаев); открытое

овальное окно (в 15% случаев); увеличение размеров правого желудочка (ПЖ) (в 10% случаев). Фракция выброса во всех случаях была в пределах нормы и составляла в среднем $74,0 \pm 12,0\%$. В обеих группах не отмечалось достоверных отличий в исходных значениях основных показателей гемодинамики (табл. 1). При сравнении с группой контроля, у детей с приобретенной гидроцефалией отмечалось достоверное повышение УО и МОК, снижение ОПСС, что рассматривалось нами как гиперкинетический вариант гемодинамики (рис. 1). При этом показатель АД ср. в обеих группах достоверно не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$).

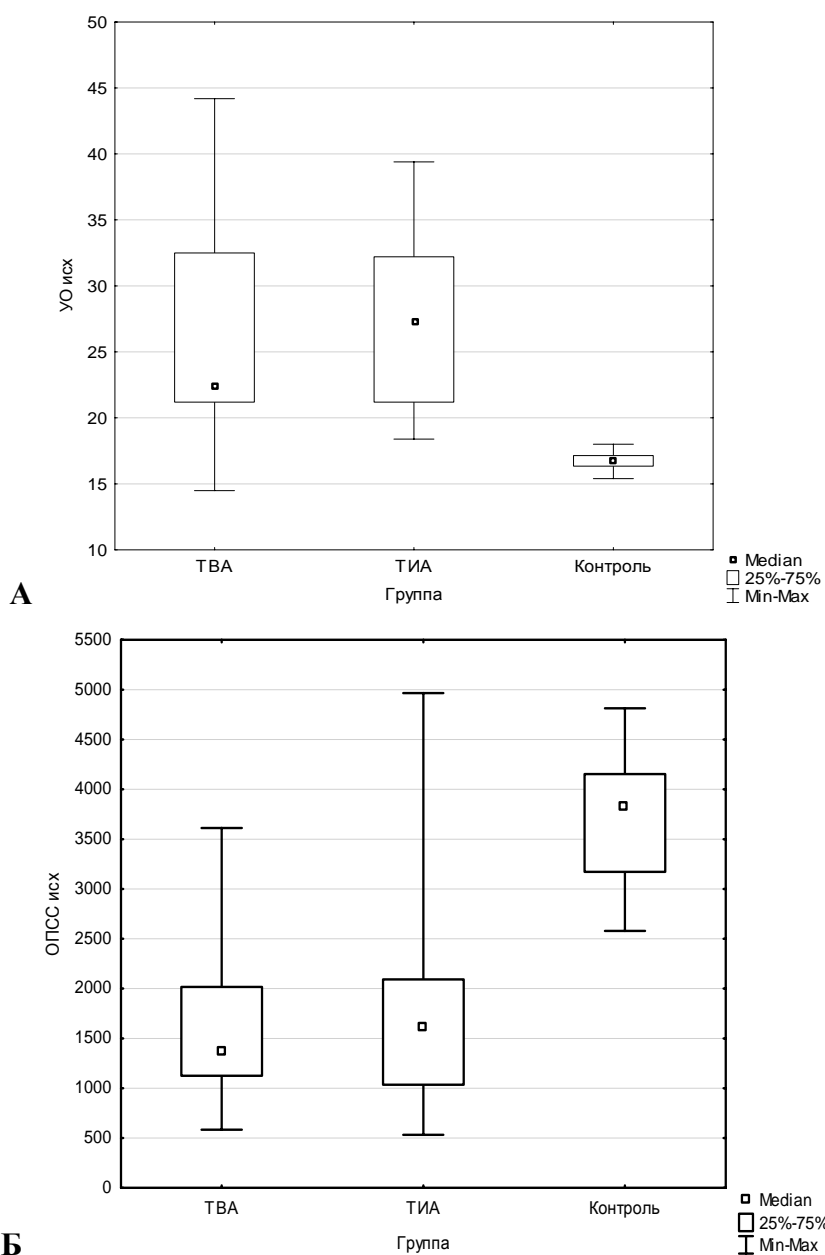


Рис. 1. Различия УО (А) (мл) и ОПСС (Б) (дин. сек. см⁻⁵) в исследуемых группах в сравнении с группой контроля

**Динамика основных показателей кровообращения
в периоперационном периоде у детей исследуемых групп (M±m)**

Показатель(M±m)/Этап	1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап
Группа ТВА					
ЧСС (уд./мин.)	148,0±23,59	164,0±23,04	144,0±24,97	127,0±22,54	127,0±25,44
АД систол. (мм рт.ст.)	97,5±16,70	102,5±16,20	100,0±14,37	105,0±18,34**	104,0±18,41
АД диастол. (мм рт.ст.)	60,0±14,23	61,0±15,16	60,0±12,30	65,0±12,82**	66,0±13,79
ПД (мм рт.ст.)	40,0±7,38	40,0±6,56	37,0±7,61	38,0±11,18	34,0±11,03
АД ср. (мм рт.ст.)	73,3±15,25	75,2±15,21	75,0±12,52	78,3±13,92**	80,0±14,59
УО (мл)	22,5±8,93*	27,2±9,83*	26,9±8,35**	25,0±8,74**	28,2±9,53*
МОК (л/мин.)	3,8±1,42*	4,3±1,82*	3,3±1,61**	3,2±1,44**	3,0±1,63*
ОПСС (дин. сек. см ⁻⁵)	1372,7±816,02*	1359,2±615,2*	1714,4±612,4**	1727,8±591,2**	1602,4±609,2*
Группа ТИА					
ЧСС (уд./мин.)	152,00±22,66	158,00±18,01	146,00±16,41	132,00±15,74	126,00±16,22
АД систол. (мм рт.ст.)	104,50±19,32	106,00±20,38	97,00±17,80	84,00±16,37**	95,50±17,96
АД диастол. (мм рт.ст.)	60,00±13,55	62,50±14,84	56,00±15,00	49,00±13,13**	55,50±14,68
ПД (мм рт.ст.)	40,00±7,06	40,00±10,09	38,50±7,12	39,00±8,53	39,50±8,59
АД ср. (мм рт.ст.)	76,67±14,07	75,33±16,21	70,00±15,63	61,67±13,57**	70,83±15,32
УО (мл)	27,20±6,39*	27,30±8,77*	31,50±9,01**	34,80±8,56**	29,55±9,27*
МОК (л/мин.)	3,97±1,21*	4,24±1,63*	4,41±1,53**	4,59±1,37**	3,14±1,18*
ОПСС (дин. сек. см ⁻⁵)	1601,38±942,29*	1462,44±917,93*	1287,93±880,49**	1030,29±593,35**	1503,28±635,22*
Контрольная группа					
ЧСС (уд./мин.)	142,00±22,08	141,50±19,2	139,00±23,8	138,50±24,6	141,50±25,1
АД систол. (мм рт.ст.)	99,00±16,8	102,00±13,84	101,00±15,6	101,00±14,8	101,00±13,26
АД диастол. (мм рт.ст.)	61,90±13,2	63,00±11,8	62,00±10,5	63,00±11,4	64,00±11,23
ПД (мм рт.ст.)	39,00±6,9	39,00±6,9	39,00±6,9	39,00±6,9	39,00±6,9
АД ср. (мм рт.ст.)	74,50±14,1	75,43±12,78	76,13±11,31	76,36±10,99	76,13±11,2
УО (мл)	16,70±2,4	16,40±2,2	16,50±2,09	16,85±1,98	16,50±2,01
МОК (л/мин)	2,04±0,98	2,02±1,01	2,03±0,88	2,02±1,01	2,04±0,97
ОПСС (дин. сек. см ⁻⁵)	3828,19±593,87	3759,46±601,2	3802,90±587,4	3940,32±532,01	3851,14±599,2

П р и м е ч а н и я : * p<0,05 при сравнении с контрольной группой, ** p<0,05 при сравнении между группами ТВА и ТИА.

С одной стороны, это можно объяснить компенсаторным механизмом физиологического снижения ОПСС в ответ на увеличение выброса крови. Другое объяснение этому таково, что на сегодняшний день остается невыясненным, какой из компонентов МОК имеет наибольшее

значение для поддержания ЦПД. Возможно, что ударный объем наиболее важен для церебрального кровотока. Это предположение исходит из модели "Windkessel" [6]. Ее суть: при достаточном системном давлении в систолу емкостные сосуды наполняются кровью, при этом

стенка сосуда растягивается. Таким образом, накапливается энергия, необходимая для поддержания давления мозгового кровотока в диастолу. Исходя из модели "Windkessel", данное изменение взаимоотношений параметров гемодинамики можно объяснить тем, что в условиях умеренной внутричерепной гипертензии, когда ауторегуляция мозгового кровотока предельно напряжена и централизация кровообращения недостаточно эффективна, увеличение сердечного выброса обеспечивает поддержку систолической компоненты ЦПД.

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что ЧСС после премедикации увеличилась в группе ТВА на 8,6%, а в группе ТИА на 5,8% от исходного значения. Достоверного отличия между группами не было ($p > 0,05$) (табл. 1). Максимально показатели ЧСС снижались к четвертому этапу: на 21,6% от исходного значения в группе ТВА ($p < 0,05$), и на 19,02% в группе ТИА ($p < 0,05$). Однако достоверных отличий между группами на этом этапе и к концу операции не отмечалось ($p > 0,05$) (рис. 2).

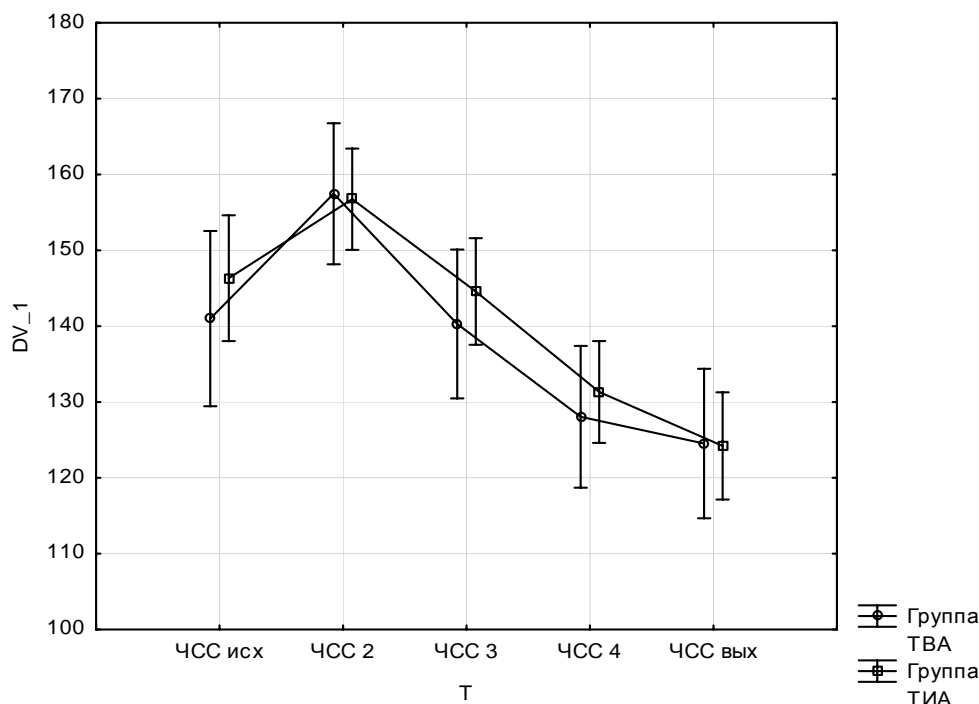


Рис. 2. Динамика ЧСС (уд./мин.) в группах на этапах исследования

Известен тот факт, что севофлюран и тиопентал натрия снижают АД. У севофлюрана дозозависимое снижение АД ср. в большей степени связано с уменьшением ОПСС. Доминирующим эффектом барбитуратов считается венодилатация, приводящая к депонированию крови, и ее связывают с уменьшением симпатического эфферентного потока из ЦНС. В группе ТИА уменьшились показатели АД систол., АД диастол. и АД ср. достоверно больше ($p < 0,05$), и это наблюдалось особенно к четвертому этапу нашего исследования (увеличение АД ср. на 18,49% от исходного уровня), что было связано с падением ОПСС (на 30,3% от исходного уровня) (рис. 3).

В группе ТВА на фоне снижения показателей АД к четвертому этапу отмечается прирост АД

сistol. на 7,2% от исходного и АД ср. на 4,3% ($p < 0,05$). Вероятнее, это связано с барорецепторным механизмом компенсаторного увеличения сократимости миокарда на фоне анестезии тиопенталом натрия.

На третьем и четвертом этапе исследования происходили достоверные различия в показателях МОК и УО в группах ($p < 0,05$). МОК в группе ТВА начинает снижаться, а в группе ТИА повышаться. Кроме того, в группе ТИА отмечается достоверно большее увеличение УО (рис. 4). Это свидетельствует о том, что при анестезии на основе севофлюрана происходит мобилизация МОК, усиливая механизмы активации функции сердца.

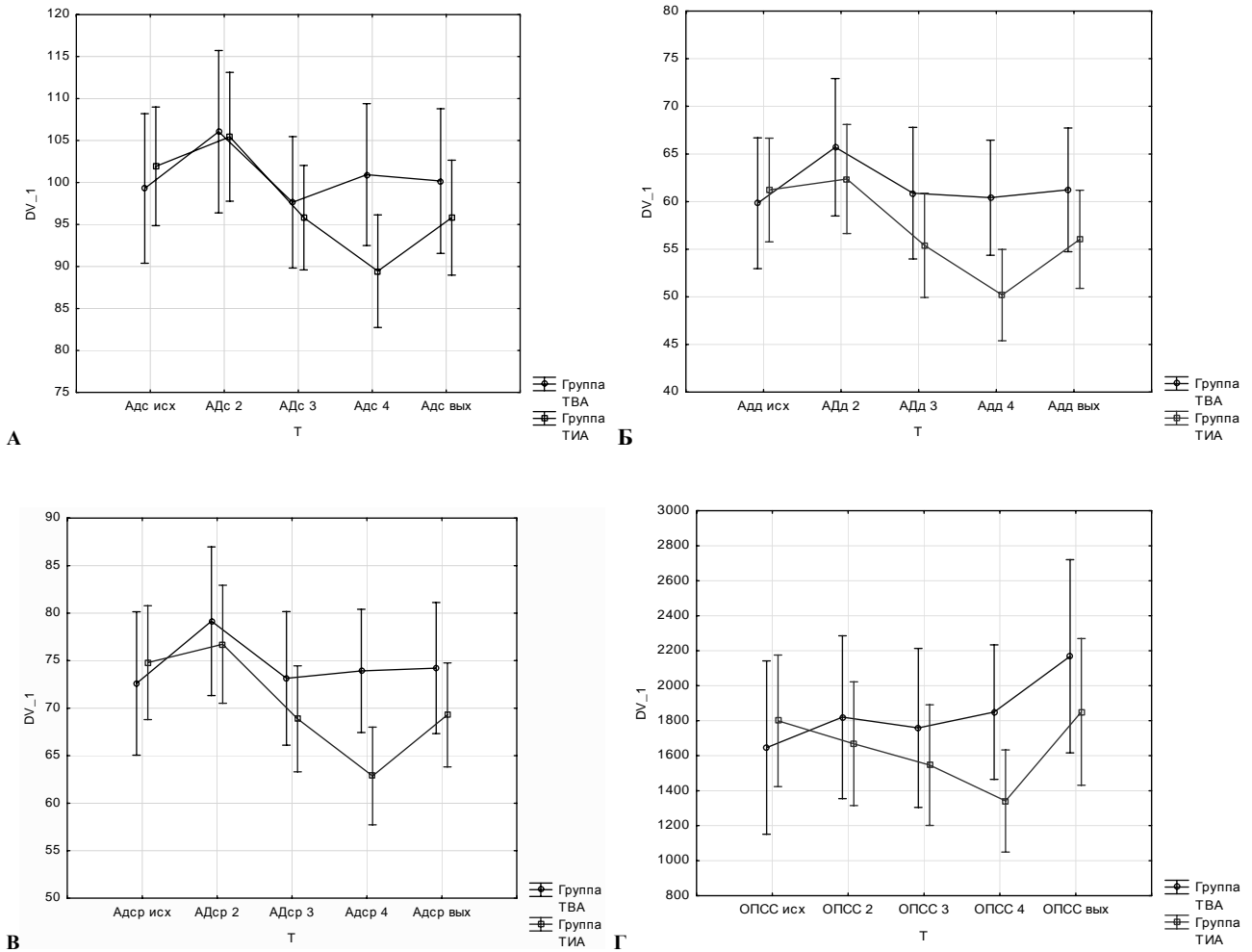


Рис. 3. Динамика АД систол. (А), АД диастол. (Б), АДср. (В) (мм рт.ст.) и ОПСС (Г) (дин. сек. см⁵) в группах на этапах исследования

Результаты показывают, что УИС в конце оперативного вмешательства (этап 5) не превышал достоверно нормальных показателей и не отличался достоверно между группами (табл. 2).

В большей степени показатель УИС положительно коррелировал с уровнем систолического АД (рис. 5).

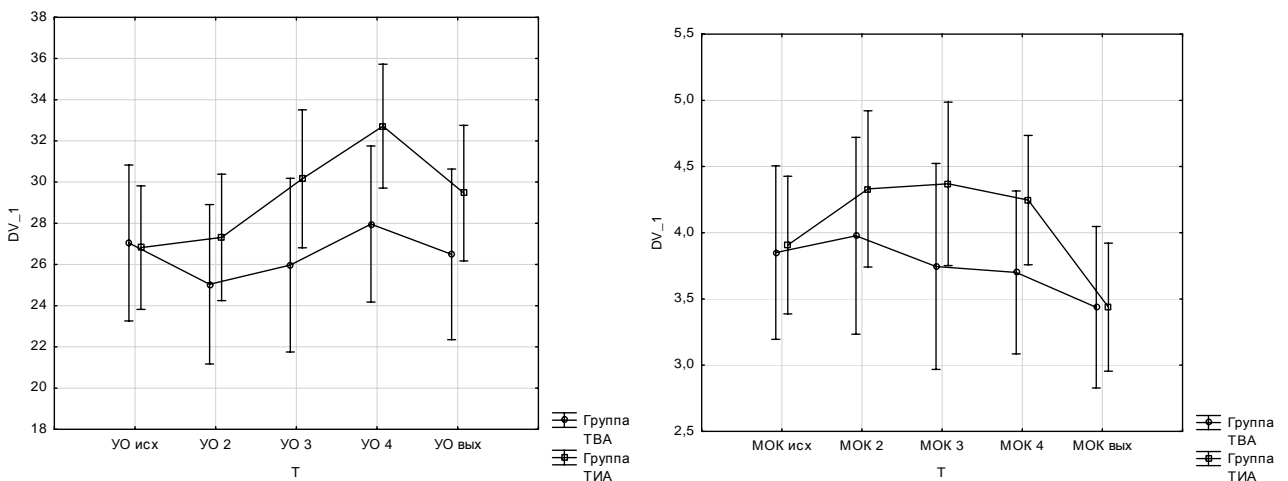


Рис. 4. Динамика УО (мл) и МОК (л/мин.) в группах на этапах исследования (Т₁, Т₄, (p<0,05))

**Уровень испытываемого стресса (УИС) (усл. ед.)
в группах в конце операции (этап 5)**

Показатель	Исследуемые группы						P
	среднее			медиана			
	ТВА	ТИА	контроль	ТВА	ТИА	контроль	
УИС	1,53	1,55	1,25	1,41	1,58	1,26	0,1173

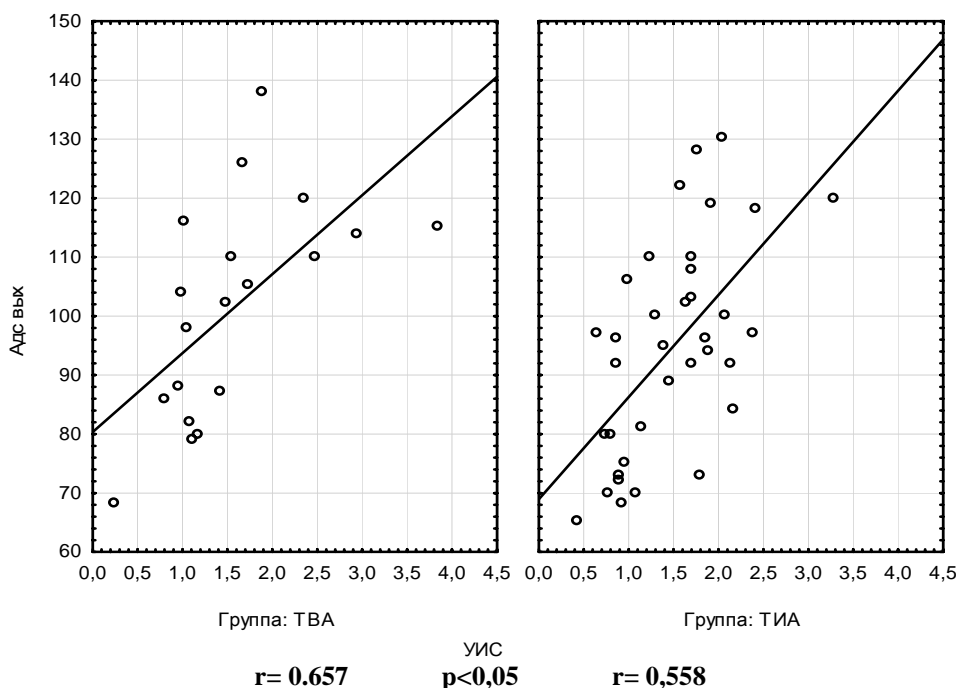


Рис. 5. Корреляционная связь уровня испытываемого стресса с АД систолическим

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов показал, что у детей с внутричерепной гипертензией, когда ауторегуляция мозгового кровотока предельно напряжена, увеличение сердечного выброса обеспечивает поддержку систолической

компоненты ЦПД. При анестезии севофлюраном происходит мобилизация МОК, усиливая механизмы активации функции сердца, что обеспечивает наиболее лучшую интраоперационную гемодинамическую стабильность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блейк Э.С. Детская анестезиология / Э.С. Блейк., А.В. Макьюан. — М.: Практика, 2007. — 223 с.
2. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы / Е.С. Бабаян., В.Л. Зельман, Ю.С. Полушин, А.В. Щеголев // Анестезиология и реаниматология — 2003. — № 3. — С. 63-64.
3. Мощев Д. А. Применение современных ингаляционных анестетиков (изофлурана и севофлурана) при нейрохирургических вмешательствах: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Д. А. Мощев. — М., 2006. — 17 с.
4. Сидоров В.А. Ингаляционная анестезия в педиатрии / В.А. Сидоров, Л.Е. Цыпин, В.А. Гребенников. - М.: МИА, 2010. - 184 с.
5. Шейх-Заде Ю.Р. Экспресс-диагностика уровня стресса, испытываемого человеком / Ю.Р. Шейх-Заде // XVII съезд физиологов России (тез. докл).- Ростов-на-Дону, 2002.- С. 343.

6. An impedance index in normal subjects and in subarachnoid hemorrhage / C.A. Giller, B. Ratcliff, B. Berger, A. Giller // *Ultrasound Med. Biol.* – 2006. – Vol. 22, N 4. – P. 373–382.

7. Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO₂ reactivity in cardiac patients / F. Mielck, H. Stephan, A. Weyland [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 89. – P. 364–369.

8. Eun-Jung Lee. Clinical and Neuroimaging Outcomes of Surgically Treated Intracranial Cysts in 110

Children / Eun-Jung Lee, Young-Shin Ra // *J. Korean Neurosurg. Soc.* – 2012. – P. 325–333

9. Long-term efficacy of active congenital hydrocephalus treatment in pediatric patients / Л.М. Кузенкова, Е.И. Степакина, О.И. Маслова, В.М. Студеникин // *Brain&Development.* – 2002. – Vol. 24, N 6. – P. 465.

10. Pagana K.D. Mosby's diagnostic and laboratory test reference. – 8th ed. / K.D. Pagana, T.J. Pagana. – St Louis: Mosby Elsevier, 2007.

11. Scott I. Statistics for health care professionals / I. Scott, D. Mazhindu. – London: SAGE Publications Ltd., 2005. – 241 p.

REFERENCES

1. Bleyk ES, Mak'yuan AV. [Pediatric anesthesiology]. M., 2007;100-4. Russian.
2. Babayan ES, Zel'man VL, Polushin YuS, Shchegolev AV. [Protecting the brain from ischemia: state of the problem]. *Anesteziologiya i reanimatologiyayu.* 2003;3:63-64. Russian.
3. Moshchev DA. [Application of modern inhaled anesthetics (isoflurane and sevoflurane) for neurosurgical interventions: thesis abstract on scientific degree of candidate of medical sciences]. M., 2006;17. Russian.
4. Sidorov VA, Tsypin LE, Grebennikov VA. [Inhalation anesthesia in pediatrics]. *MIA,* 2010;184. Russian.
5. Sheykh-Zade YuR. [Express diagnosis of the level of stress experienced by the person]. XVII Congress of the Russian physiologists. Rostov-na-Donu, 2002;343. Russian.
6. Giller CA, Ratcliff B, Berger B, Giller A. An impedance index in normal subjects and in subarachnoid hemorrhage. *Ultrasound Med Biol.* 2006;22(4):373–82.
7. Mielck F, Stephan H, Weyland A. et al. Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO₂ reactivity in cardiac patients. *Anesth. Analg.* 2003;89:364-9.
8. Eun-Jung Lee, Young-Shin Ra. Clinical and Neuroimaging Outcomes of Surgically Treated Intracranial Cysts in 110 Children. *J. Korean Neurosurg Soc.* 2012;325-33.
9. Kuzenkova LM, Stepakina EI, Maslova OI, Studenikin VM. Long-term efficacy of active congenital hydrocephalus treatment in pediatric patients. *Brain&Development.* 2002;24(6):465.
10. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's diagnostic and laboratory test reference. 8th ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2007.
11. Scott I, Mazhindu D. Statistics for health care professionals. Scott I., London: SAGE Publications Ltd., 2005;241.

Стаття надійшла до редакції
11.09.2014



УДК 618.36-008.6:616.155.194:576.31:57.083.3-0.76.4

І.А. Анчева

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЇЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК З АНЕМІЄЮ ВАГІТНИХ

*Одеський національний медичний університет
Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна
Odessa National Medical University
Valihovs'ky bystr., 2, Odessa, 65000, Ukraine
e-mail: irina.an-va@rambler.ru*

Ключові слова: вагітність, дисфункція плаценти, залізодефіцитна анемія, макроскопія плацент
Key words: pregnancy, placenta dysfunction, iron deficiency anemia, macroscopy of placenta

Реферат. Морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты при ее дисфункции у женщин с анемией беременных. Анчева И.А. Дисфункция плаценты развивается у 17-35% беременных женщин. Железодефицитная анемия осложняет течение беременности и родов, влияет на развитие плода.

В свою череду вагітність сприяє швидкому прогресу залізодефіцитної анемії. Метою дослідження була оцінка морфологічних та імуногістохімічних особливостей плаценти при її дисфункції у жінок з анемією вагітних. Дослідження виконано на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ (г. Одеса) та патоморфологічного відділення ГУ «ІПАГ НАМНУ» (г. Київ). Проведено комплексне динамічне обстеження вагітних жінок з подальшим дослідженням плацент. Пацієнтки були розподілені на 3 групи. 1 групу склали вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (n=10), 2 групу склали вагітні з анемією вагітності (n=10); 3 групу склали вагітні з анемією та дисфункцією плаценти (n=10). Для вирішення поставлених завдань у дослідженні були використані органо-метричний, макроскопічний, загальногістологічний, мікрометричний, гістохімічний та імуногістохімічний методи. Показано, що зниження частоти регенерації - проліферативного маркера Ki-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок є більш вираженим при розвитку дисфункції плаценти на фоні анемії вагітних.

Abstract. Morphologic and immune-histochemical peculiarities of placenta in its dysfunction in anemia of pregnancy. Ancheva I.A. Placental dysfunction occurs in 17-35% of pregnant women. Iron deficiency anemia complicating pregnancy and childbirth affects fetal development. In its turn, pregnancy contributes to the rapid progress of iron deficiency anemia. The aim of the study was to evaluate the morphological and immunohistochemical features of the placenta in its dysfunction in women with anemia during pregnancy. The study was performed on clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of ONMedU (Odessa) and pathologic department of SI " IPOG NAMSU" (Kiev). The complex dynamic examination of pregnant women with subsequent examination of the placenta was performed. Patients were divided into 3 groups. 1st group consisted of pregnant women with physiological pregnancy and childbirth (n=10), 2nd group included women suffering from anemia during pregnancy (n=10); 3rd group consisted of women with pregnancy accompanied with placental dysfunction and anemia (n=10). Organometric, macroscopic, general histological, micrometer, histochemical and immunohistochemical methods were used. It is shown that reduction of incidence of regeneration - proliferative marker Ki-67 in the nuclei of villous syncytial structure is more pronounced in the development of placental dysfunction against a background of anemia during pregnancy.

Частота анемії у вагітних досить висока і коливається від 15% до 30%. Близько 90% всіх анемії у вагітних припадає на частку залізодефіцитної. За деякими авторами, на залізодефіцитну анемію страждає приблизно 56% вагітних залежно від місця проживання і соціально-економічного становища. Причому частота збільшується до 3 триместру [3, 4].

При дефіциті заліза у вагітних виникає не тільки залізодефіцитна анемія, а й інші порушення: внаслідок зниження синтезу міоглобіну розвивається швидка стомлюваність, слабкість, можлива втрата апетиту, задишка і набряки, через порушення активності мієлопероксидази лейкоцитів виникають порушення імунітету. При тяжкій анемії порушується основна функція еритроцитів - доставка кисню до тканин організму, і виникають при анемії патологічні зміни, пов'язані перш за все з гіпоксією [6, 7, 8, 9, 12, 13, 14]. Одним з таких ускладнень є дисфункція плаценти [2, 6, 9, 14]. Дисфункція плаценти виникає в результаті порушень компенсаторно-приспосовних механізмів у плацентарній системі в поєднанні зі змінами в структурі самої плаценти [1, 2, 5, 7, 10, 11]. Подібні зміни можуть бути зумовлені порушеннями основних функцій плаценти - живильною або дихальною [2, 9].

Метою дослідження була оцінка морфологічних та імуногістохімічних особливостей

плаценти при її дисфункції у жінок з анемією вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконане на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ (м. Одеса) та патоморфологічного відділення ДУ «ІПАГ НАМНУ» (м. Київ).

Проведено комплексне динамічне обстеження вагітних жінок з подальшим дослідженням плацент. Пацієнтки були розподілені на 3 групи:

1 групу склали вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (n=10);

2 групу склали жінки, вагітність яких перебігала на тлі анемії, яка була підтверджена клініко-лабораторними методами дослідження (n=10);

3 групу склали жінки, вагітність яких перебігала з дисфункцією плаценти й анемією (n=10). Пацієнтки в цю групу були відібрані залежно від показників кардіотокографії, доплерометрії матково-плацентарного кровотоку і доплерометричного дослідження ендотеліальної дисфункції (приріст діаметру плечової артерії у фазу реактивної гіперемії). Критеріями виключення були: багатопліддя, преекслампсія, тяжка екстрагенітальна патологія пацієнток (цукровий діабет, системні захворювання серцево-судинної, дихальної і травної системи), природжені і спадкові захворювання плоду.

Для вирішення поставлених завдань у дослідженні були використані органомеричний, макроскопічний, загальногістологічний та мікрометричний методи. Додатково застосовували гістохімічний метод виявлення ДНК по Фельгену з подальшим визначенням апоптозного індексу та імуногістохімічний методи. За допомогою непря-

мого стрептавидін-пероксидазного методу виявляли рівні експресії МКАТ Ki-67, а також рівень експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону (реактиви ДАКО, Данія).

Індекс проліферації визначали як відносну кількість клітин з ознаками проліферації (ІІІ). У кожному випадку було підраховано 100 клітин.

ІІІ = кількість клітин з ознаками проліферації x 100

100 клітин

– визначення індексу апоптозу, який характеризує відносну кількість клітин з ознаками

апоптозу (ІА). У кожному випадку було підраховано 100 клітин.

ІА = кількість клітин з ознаками проліферації x 100

100 клітин

Морфологічний аналіз плацент, що досліджувались, проводили на підставі створеного нами протоколу плаценти, який включає дані органомеричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень. За сукупністю величин маси плода, плаценти, ступеня зрілості ворсинчастого дерева, виразності компенсаторних процесів визначали ступінь хронічної плацентарної недостатності.

При характеристиці плацентарної недостатності відзначався ступінь компенсації хронічної недостатності (компенсована, субкомпенсована, декомпенсована). Відсутність морфологічних ознак плацентарної недостатності розцінювалася як компенсований стан плаценти.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість:

- 1) 0 – немає забарвлення;
- 2) 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин;
- 3) 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин;
- 4) 3 – гомогенне забарвлення більше 50% клітин;

б) інтенсивність реакції:

- 1) 0 – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 – слабе забарвлення;
- 3) 2 – помірне забарвлення;
- 4) 3 – виразне забарвлення.

Статистична обробка проводилася загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічний аналіз пацієнток, проведений у першій групі, показав, що середній вік пацієнток становив $28,2 \pm 4,5$ року. Шість з десяти пацієнток були першовагітними. Серед ускладнень перебігу вагітності гостра респіраторна інфекція спостерігалася у 6 пацієнток, і у 2 - загроза переривання вагітності. Усі пацієнтки першої групи народжували через природні статеві шляхи при доношених термінах вагітності під перидуральною анестезією. Усі новонароджені цієї групи народилися в задовільному стані (з оцінкою за шкалою Апгар 8-8 балів) і знаходилися на сумісному перебуванні з мамами. Середня маса новонароджених становила $3,800 \pm 50$ г.

Серед обстежених 2 групи були жінки, вагітність яких перебігала на тлі анемії. У цій групі середній вік пацієнток становив $31,2 \pm 6,8$ року. Причому 1 пацієнтка було молодше 18, а інша старше 35 років. Шість з десяти пацієнток були повторнородящими, з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом (штучними абортами та завмерлою вагітністю). У всіх пацієнток цієї групи вагітність перебігала на тлі анемії легкого ступеня, і в 4 пацієнток гостра респіраторна вірусна інфекція спостерігалася в першому триместрі вагітності. Пацієнтки цієї групи народжували при доношених термінах вагітності, 2 з яких шляхом операції кесаревого розтину. У 4 пацієнток у пологах застосовували перидуральну анестезію. Усі новонароджені цієї групи народилися в задовільному стані (з оцінкою за шкалою Апгар 8-8 балів) і знаходилися на сумісному перебуванні з мамами. Середня маса новонароджених становила 3200 ± 50 г.

Як було вказано вище, 3 групу склали пацієнтки, вагітність яких перебігала з дисфункцією плаценти при анемії. У цій групі середній вік пацієнток становив $27 \pm 1,5$ року. У 8 пацієнток вагітність була першою. У всіх пацієнток цієї групи вагітність перебігала з дисфункцією плаценти при анемії. При цьому у 6 пацієнток гестаційний період ускладнився маловоддям, у 2 - низькою плацентацією. Пацієнтки народжували при доношених термінах вагітності, 6 з яких шляхом операції кесаревого розтину. У 4 породіль показанням до операції був дистрес плоду. У всіх пацієнток цієї групи застосовувалася перидуральна анестезія. Новонароджені після операції кесаревого розтину з оцінкою за шкалою Апгар 7-7 балів, інші 8-8 балів. Середня маса новонароджених становила $3,000 \pm 50$ г.

Органометрія і макроскопія плацент від жінок із залізодефіцитною анемією (2 група) в основному не відрізняється від показників групи контролю. Гістологічно у 2 групі дослідження, порівняно з контролем, у плаценті виявлено зміни. Дані, отримані нами при гістологічних дослідженнях плацент, підтвердили, що прояви плацентарної дисфункції при залізодефіцитній анемії вагітних в основному були в структурах хоріона в частині плацент у вигляді відносного варіанту незрілості за типом дисоційованого

розвитку ворсин, для якої характерним є нерівномірне дозрівання ворсин, як у сусідніх ділянках плацентарної тканини, так і в межах окремих котиледонів, поруч з нормальними ворсинами, які відповідають терміну гестації, в зрізах зустрічаються вогнища проміжних незрілих і ембріональних ворсин, але на тлі більшості ворсин відповідних терміну гестації.

Відзначається виражена проліферація цитотрофобласта і персистенція клітин Кашенко-Гофбауера, що стимулюється в основному гіпоксією. У пуповині, плодових, а також хоріонічній, децидуальній оболонках зміни, які могли б бути асоційовані із залізодефіцитною анемією, не виявлені. Слід звернути увагу на той факт, що в цій групі, при анеміях 1 ступеня, у більшості досліджень були виражені компенсаторні реакції у вигляді збільшення спеціалізованих термінальних ворсин, а також ангиоматозу у ворсин. Тільки в 2 спостереженнях вони були трохи знижені, а саме спостерігалось незначне зниження ангиоматозу у ворсин.

Результати гістохімічного дослідження на ДНК за Фельгеном виявили збільшення ДНК позитивних клітин з ознаками апоптозу в ядрах децидуальних клітин і значне в клітинах ворсин хоріона, що підтверджують показники апоптозного індексу (рис. 1), (табл. 1).

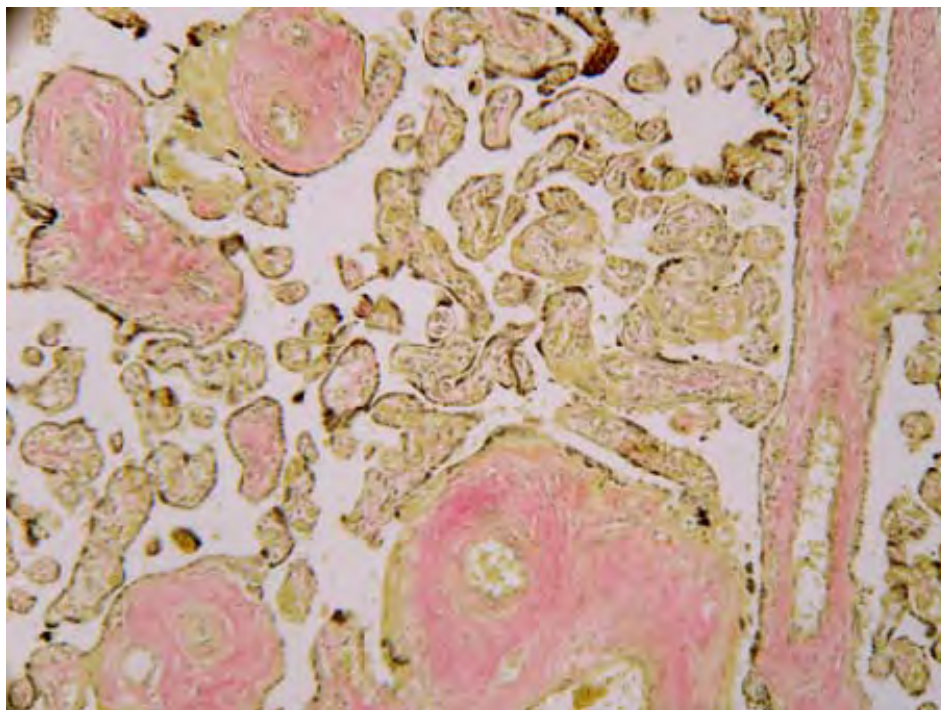


Рис. 1. Плацента жінок 2 групи. Дисоційований розвиток ворсин. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок.10; Об.10

Показники апоптозного і проліферативного індексів (%)

Групи	1 група		2 група		3 група	
	децидуальні клітини	клітини ворсин хоріона	децидуальні клітини	клітини ворсин хоріона	децидуальні клітини	клітини ворсин хоріона
Апоптозний індекс	1-2	2-3	4-5	13-14	5-6	7, вогнища15
Проліферативний індекс	0-2	15-20	5-8	2-5	3-5	2-3

При імуногістохімічному дослідженні виявлено зниження поширеності регенераторно – проліферативного маркера Ki-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок (рис. 2), що підтверджується зниженням показників проліферативного індексу порівняно з групою контролю

(табл. 1). В основній групі досліджень (2 група) було встановлено незначне зниження експресії до рецепторів естрогенів (рис. 3) у децидуальних клітинах і клітинах ворсин хоріона, а рецепторів до прогестерону тільки клітинах ворсин хоріона (рис. 4, 5), (табл. 2).

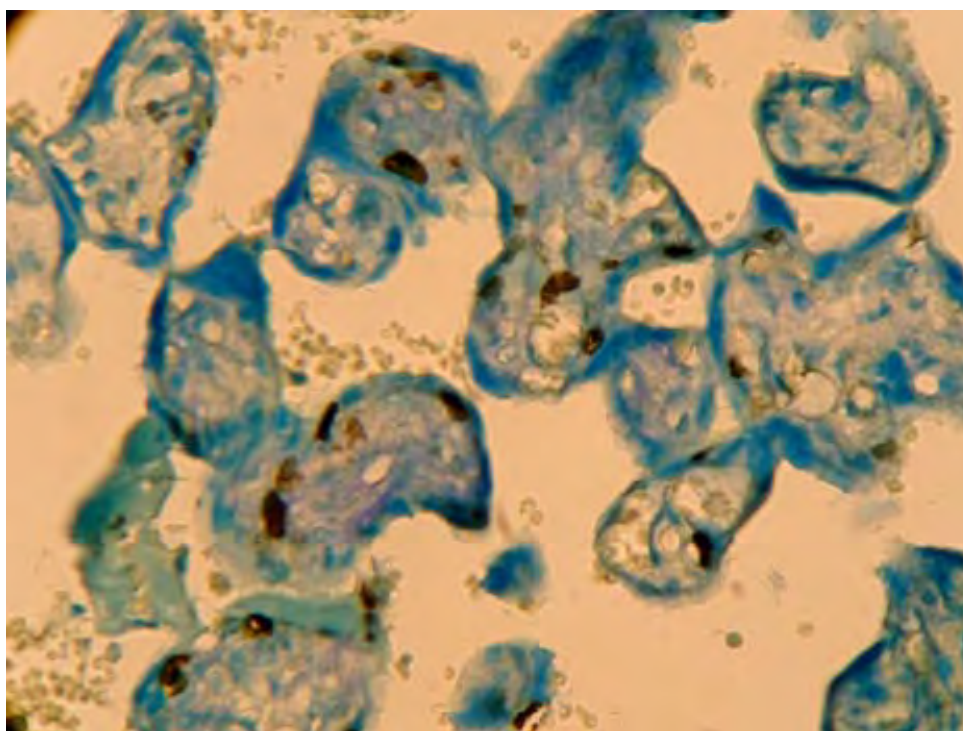


Рис. 2. Плацента жінки 2 групи. Зниження інтенсивності експресії МКАТ до Ki-67 в ядрах синцитія ворсинок. Непрямий стрептовідин - пероксидазний метод виявлення інтенсивності і поширеності реакції з МКАТ до Ki-67 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10; Об.20

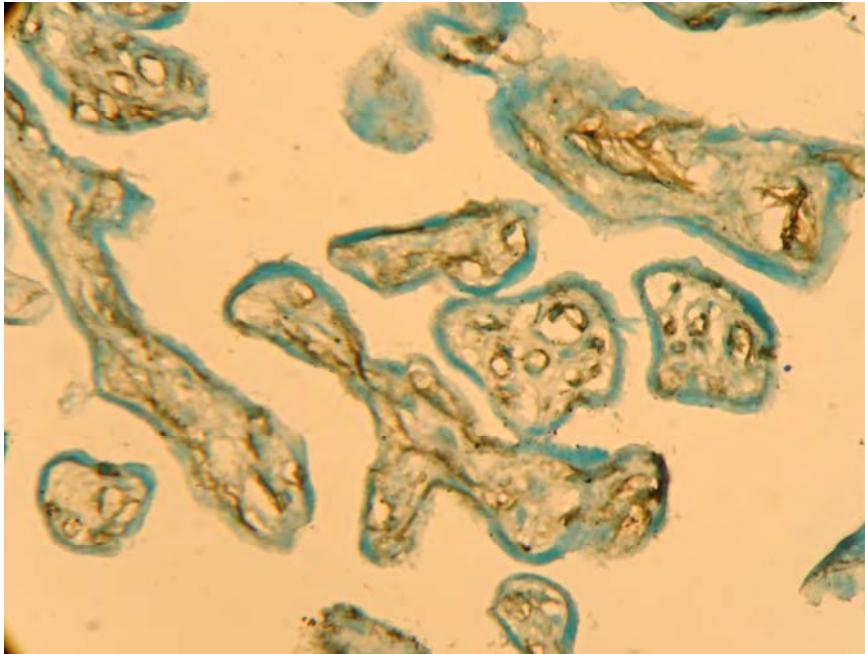


Рис. 3. Плацента жінки 2 групи. Експресія мезенхімального чинника Vimentin 2-3 бали в базальних мембранах судин ворсинок з ангиогенезом. Непрямий стрептовідин - пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ до Vimentin (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10; Об.40

Аналіз отриманих даних показав, що гістологічно в 3 групі досліджень було відзначено таке: органометрія і макроскопія плацент від жінок з плацентарною дисфункцією і анемією в більшості випадків не відрізнялася від таких у групі контролю. У 4 спостереженнях відмічалось незначне зниження маси плаценти і її розмірів. У частині спостережень відзначався варіант відносної незрілості ворсин хоріона за типом

дисоційованого або хаотичного дозрівання ворсин, для якого характерним є нерівномірне дозрівання ворсин як у сусідніх ділянках плацентарної тканини, так і в межах різних котиледонів, поруч з нормальними термінальними ворсинами в препаратах відзначені зони проміжних диференційованих незрілих ворсин, але на тлі превалювання ворсин, які відповідають терміну гестації.

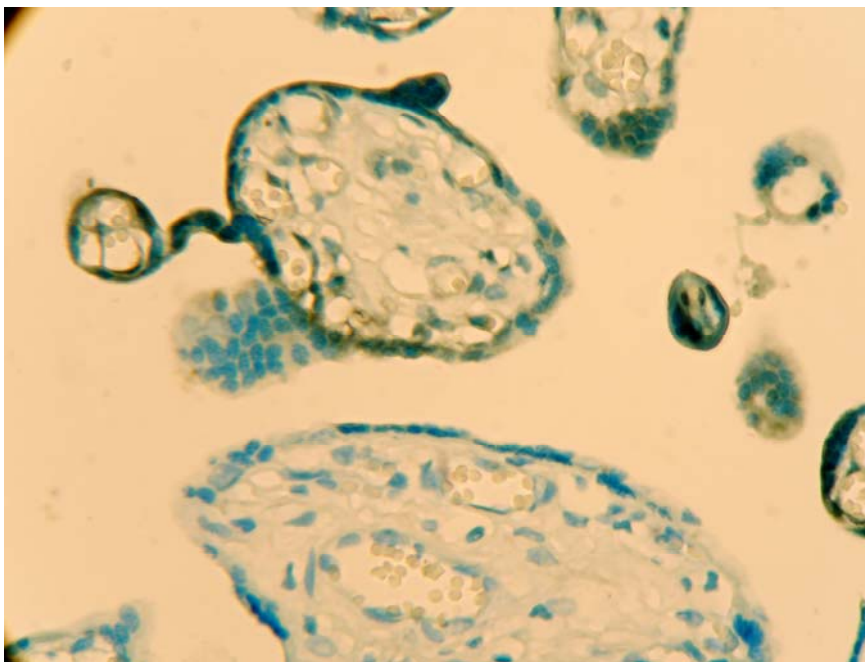


Рис. 4. Плацента жінки 2 групи. Зниження інтенсивності експресії МКАТ до рецепторів естрогену в ядрах синцитія ворсинок. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ до рецепторів естрогену (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10; Об.20

Міра поширеності експресії рецепторів естрогену, прогестерону і чинника зростання ендотелію судин у структурах плаценти в групах порівняння

Групи дослідження	1 група		2 група		3 група	
	децидуальні клітини	клітини ворсин хориона	децидуальні клітини	клітини ворсин хориона	децидуальні клітини	клітини ворсин хориона
естрогени	10-15 очагово (2 бали)	3-5 (1 бал)	2-3 (1 бал)	2-3 (1 бал)	2-3 (1 бал)	0 (0 балів)
прогестерон	10-15 (2 бали)	5-6 (1 бал)	10-15 вогнищево (2 бали)	1-2 (1 бал)	5-10 вогнищево (2 бали)	0-1 (0-1 бал)

У 4 плацентах відзначені вогнища патологічного варіанту незрілості за типом хаотичного склерозування ворсин. При цьому дрібні, склерозовані і гіповаскулярні ворсини перемежувалися з типовими термінальними ворсинами (рис. 6).

Для частини плацент були характерні вогнища зближених ворсин, які з'єднувалися між собою синцитіальними «містками» і не омивалися

материнською кров'ю. Епітелій у цих ворсинах стоншений або відсутній. Ці так звані «афункціональні зони» роблять вагомий внесок у розвиток плацентарної дисфункції.

Компенсаторно - пристосувальні реакції (рис. 7) як на тканинному, так і на клітинному рівнях носили вогнищевий характер, ступінь їх вираженості не відрізнявся від такого у 2 групі досліджень.

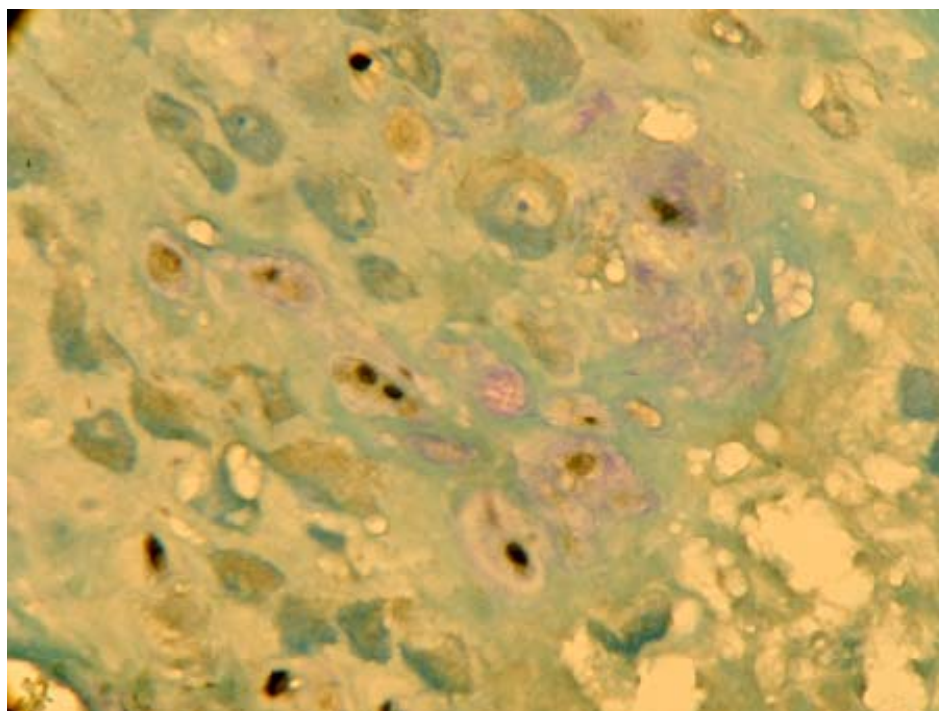


Рис. 5. Плацента жінки 2 групи. Зниження інтенсивності експресії МКАТ до рецепторів прогестерону в клітинах дециду. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ до рецепторів прогестерону (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10; Об.20

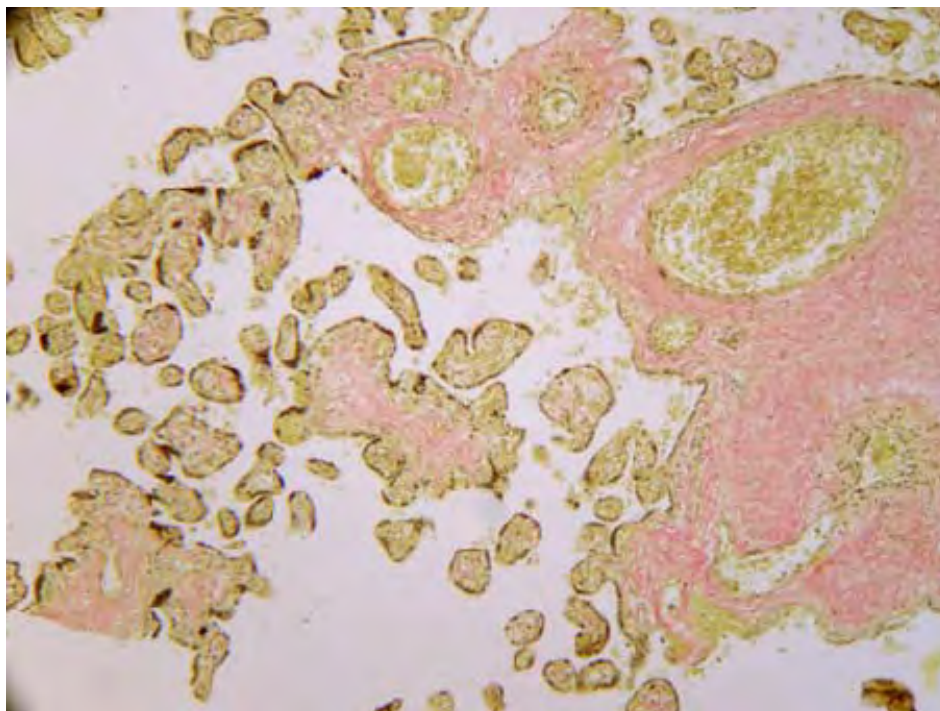


Рис. 6. Плацента жінки 3 групи. Вогнище хаотично склерозованих ворсин. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок.10; Об.10

Результати гістохімічного дослідження на ДНК за Фельгеном виявили збільшення ДНК позитивних клітин з ознаками апоптозу в ядрах децидуальної клітини і в клітинах ворсин хоріона,

що підтверджують показники апоптозного індексу, практично ідентичні значенням, при-таманним зразкам у 2 групі досліджень (табл. 1) .

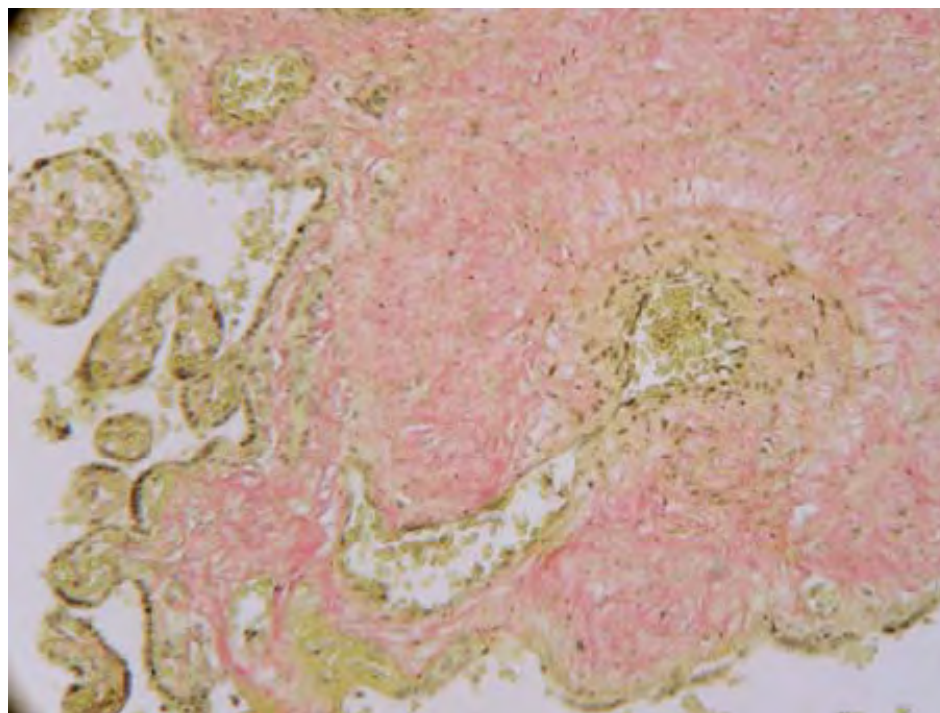


Рис. 7. Плацента жінки 3 групи. Компенсаторні реакції в плаценті - артеріо-венозний анастомоз. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; Об.10

ВИСНОВКИ

1. При сполученні плацентарної дисфункції та залізодефіцитної анемії у поодиноких спостереженнях відзначається незначне зниження маси плаценти і її розмірів.

2. У вагітних з дисфункцією плаценти відзначається зниження поширеності регенераторно - проліферативного маркера Кі-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок та зниження показників проліферативного індексу порівняно з групою контролю.

3. При дисфункції плаценти відзначається значне зниження експресії до рецепторів естрогенів у децидуальних клітинах аж до відсутності її в клітинах ворсин хоріона.

4. Зниження експресії до рецепторів прогестерону осередкового характеру при дисфункції плаценти відзначається тільки в клітинах ворсин хоріона.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян, Э.К. Молекулярные маркеры старения и зрелости плаценты / Э.К. Айламазян, И.М. Криветной // *Мать и дитя: материалы VII Рос. форума.* – М., 2005. – С. 12-13.

2. Давиденко І.С. Гістоморфологія порушень дозрівання плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / І. С. Давиденко // *Вісник наукових досліджень.* – 2002. – № 2, додаток. – С. 33-35.

3. Коноводова Е.Н. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц / Е.Н. Коноводова, В.А. Бурлев, Р.Г. Шмоков // *Лечащий врач* – 2010. - № 3 - С. 33-36.

4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. – 688 с.

5. Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией / Л.С. Логутова, К.Н. Ахвледиани, В.А. Петрухин [и др.] // *Рус. мед. журнал.* – 2010. – Т. 18, № 19. – С. 1215-1219.

6. A quantitative analysis of transcriptionally active syncytiotrophoblast nuclei across human gestation. / N.M Fogarty, T.M. Mayhew, A.C. Ferguson-Smith, G.J. Burton // *J. Anat* – 2011 – Vol. 219, N 5. – P. 601-610.

7. Burton G.J. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function / G.J. Burton // *J. Anat.* – 2009 – Vol. 215, N 1. – P. 27-35.

8. Burton G.J. The influence of the intrauterine environment on human placental development / G.J. Burton,

E. Jauniaux, D.S. Charnock-Jones // *Int. J. Dev. Biol.* – 2010 – Vol. 54, N 2-3. – P. 303-312.

9. Hargitai B. Examination of the human placenta / B. Hargitai, T. Marton, B. Cox // *J. Clin. Pathol.* – 2004 – Vol. 57. – P. 785-792.

10. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT) / K.E. Boers, S.M. Vijgen, D. Bijlenga [et al.] // *BMJ.* – 2010 – Vol. 341. – P. 7087.

11. Mayhew T.M. Turnover of human villous trophoblast in normal pregnancy: what do we know and what do we need to know? / T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2014 – Vol. 35, N 4. – P. 229-240.

12. Promotion of angiogenesis by human endometrial lymphocytes / C. Dunk, S. Smith, A. Hazan [et al.] // *Immunol Invest.* – 2008 – Vol. 37, N 5. – P. 583-610.

13. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy / G.J. Burton, A.W. Woods, E. Jauniaux, J.C. Kingdom // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, N 6. – P. 473-482.

14. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology / B. Fitzgerald, P. Shannon, J. Kingdom, S. Keating // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64, N 8. – P. 729-732.

15. The impact of ultrasonographic placental architecture on antenatal course, labor and delivery in a low-risk primigravida population / S.M. Cooley, J.C. Donnelly, T. Walsh [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 493-497.

REFERENCES

1. Ailamazyan EK. [Molecular markers of aging and maturity of the placenta *Mother and Child: Materials VII Ros. offline*]. Moscow, 2005;12-13. Russian.

2. Davydenko IS. [Histomorphology of disorder of placenta maturation in iron deficiency anemia of pregnant women]. 2002;2:33-35. Ukrainian.

3. Konovodova EN, BurleVA, Shmokov RG. [Prevention and treatment of iron deficiency in pregnant and postpartum women]. EN Physician. 2010;3:33-36. Russian.

4. Radzinsky VE [Obstetric aggression]. Moscow: Publishing House of Journal StatusPraesens, 2011;688. Russian.

5. Logutova LS, KN Akhvlediani, Petruhin VA, Pavlova TV, Melnikov AP, Bashakin NF, Zhilyaeva OD, Kovalenko TS, Magilevskaya EV. [Placental insufficiency and perinatal complications in pregnant women with iron deficiency anemia]. Russian Medical Journal. 2010;18(19):1215-19. Russian.

6. Fogarty NM, Mayhew TM, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. A quantitative analysis of transcriptionally active syncytiotrophoblast nuclei across human gestation. J Anat. 2011;219(5):601-10.

7. Burton GJ. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. J Anat. 2009;215(1):27-35.

8. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2–3):303–12.

9. Hargitai B, Marton T, Cox BM. Examination of the human placenta. *Journal of Clinical Pathology.* 2004;57:785–92.

10. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Haasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;21:341:c7087.

11. Mayhew TM. Turnover of human villous trophoblast in normal pregnancy: what do we know and what do we need to know? *Placenta.* 2014;35(4):229–40.

12. Dunk C, Smith S, Hazan A, Whittle W, Jones RL. Promotion of angiogenesis by human endometrial lymphocytes. *Immunol Invest.* 2008;7(5):583–610.

13. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473–82.

14. Fitzgerald B, Shannon P, Kingdom J, Keating S. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology. *J Clin Pathol.* 2011;64(8):729–32.

15. Cooley SM, Donnelly JC, Walsh T, McMahon C, Gillan J, Geary MP. The impact of ultrasonographic placental architecture on antenatal course, labor and delivery in a low-risk primigravid population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(3):493–7.

Стаття надійшла до редакції
16.09.2014



УДК 616.514-036.1-08:577.175.8

Е.М. Дитятковская

ДИНАМИКА УРОВНЯ ГИСТАМИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

*Городской аллергологический центр
Днепропетровск, 49000, Украина
City Allergy Center
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

Ключевые слова: сыпь, зуд, крапивница, гистамин, дисбиоз, кишечник
Key words: rash, itching, urticaria, histamine, disbiosis, gut

Реферат. Динаміка рівня гістаміну у хворих на хронічну кропив'янку під впливом різних методів лікування. Дитятковська Є.М. Вивчалась ефективність різних комплексів лікування хворих на хронічну кропив'янку. Всі хворі були розподілені на 2 групи залежно від лікувальної схеми. У статті показана динаміка рівня гістаміну у плазмі крові, дисбіозу кишківника і клінічних симптомів у хворих на хронічну кропив'янку під впливом різних терапевтичних комплексів. Виявлено кореляційний зв'язок рівня гістаміну у плазмі крові з методами лікування. Включення у терапію біонорма дозволяє досягти зняття клінічних симптомів, знизити рівень гістаміну та значно покращити життя пацієнтів.

Abstract. The dynamics of histamine level in patients with chronic urticaria under the influence of different methods of treatment. Dytyatkovska Ye.M. There was studied the efficiency of different methods of chronic urticaria treatment. All patients were divided into 2 groups depending on treatment scheme. The paper shows the dynamics of histamine level in blood plasma, intestine disbiosis in patients with chronic urticaria under the influence of different treatment complexes. It was proved that there exists the correlation between the serum histamine level and method of treatment. Introducing bionorm into the treatment allows to decrease histamine level and correspondingly to significantly improve clinical effect and patients' life quality.

Крапивница – общее название группы заболеваний, различающихся по механизмам развития и методическим подходам к терапии. Основной клинический симптом – волдыри, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко выраженные, возвышающиеся над поверхностью кожи, сопровождающиеся зудом.

Общий патогенетический механизм крапивницы – нарушение проницаемости микроциркуляторного русла с последующим местным отеком.

Актуальность крапивницы определяется следующими факторами:

- распространенностью;
- необходимостью широкого комплекса диагностических мероприятий при хроническом течении;
- наличием значительной группы больных, у которых не определена этиология заболевания;
- длительным применением (порой постоянным) лекарственных средств (антигистаминных, кортикостероидов и др.) при хронической крапивнице.

Исследования качества жизни больных с хронической крапивницей выявили серьезное его снижение в связи с нарушением сна, вялостью, искаженной эмоциональной реактивностью. При этом степень ухудшения качества жизни у больных крапивницей сопоставима с такой при ишемической болезни сердца (Greaves M.W., Sabroe R.A.) и сахарном диабете.

По данным разных авторов, крапивницей страдает от 15,5 до 31% населения, хотя бы раз в жизни она возникает у 10-20% населения (Феденко Е.С., 2000).

Клиническая классификация крапивницы предполагает ее разделение по следующим критериям:

- 1) длительность заболевания (острая – не более 6 недель, хроническая – более 6 недель);
- 2) патогенетические механизмы (иммунологическая или аллергическая, анафилактическая или псевдоаллергическая, физическая, наследственная, другие виды).

Дифференциальная диагностика аллергической и псевдоаллергической крапивницы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamnestические особенности аллергической и псевдоаллергической крапивницы

Этиологический фактор	Аллергическая лекарственная, пыльцевая, бытовая, пищевая, инсектная аллергии	Псевдоаллергическая, медикаментозная, пища, холод, стресс, ядослюнные насекомые, физические нагрузки
Время развития реакции	от нескольких минут до 6-12 час.	от нескольких минут до 72 час.
Зависимость от дозы	нет	да
Отсутствие периода сенсибилизации	нет	да
Воспроизводимость данным или сходным аллергеном	всегда	иногда
Аллергологический семейный анамнез	положительный	отрицательный
Аллергологический семейный анамнез личный	положительный	отрицательный
Сопутствующие заболевания	атопические болезни	заболевания ЖКТ, гепатобиллиарной, эндокринной систем

Среди этиологических факторов псевдоаллергической крапивницы особого внимания заслуживает патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобиллиарной системы (ГБС), приводящая к нарушению расщепления пищевого комка до конечных аминокислот. Поэтому включение в терапию препаратов, улучшающих функцию того или иного органа ЖКТ и ГБС, чрезвычайно важно и имеет патогенетическое значение.

Особое значение в генезе крапивницы имеет дисбиоз кишечника – изменение количествен-

ного и качественного состава микрофлоры в ответ на любой стресс организма, прием медикаментов и др. При дисбиозе кишечника уменьшается образование гистаминазы, которая ингибирует гистамин.

Повышенное содержание гистамина в плазме крови и тканевой жидкости вследствие высвобождения его из тучных клеток и базофилов, которое может быть вызвано как и IgE зависимыми реакциями, так и псевдоаллергическими механизмами, обеспечивает симптомы крапивницы. Присоединение гистамина к H1

рецепторам обеспечивает повышение проницаемости сосудов, которое приводит к образованию волдыря, а также обеспечивает зуд, значительно ухудшающий качество жизни больных.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования было изучение влияния различных методов лечения на динамику уровня гистамина в плазме крови у больных хронической псевдоаллергической крапивницей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 28 больных хронической крапивницей в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 44,1±2,7 года), из них мужчин - 7 (25,0%), женщин - 21 (75,0%).

Исследование проводилось в дизайне параллельных групп. Все пациенты были разделены на две клинические группы в зависимости от схемы лечения:

1 группа (основная) – 16 больных, которые получали антигистаминные препараты последней генерации (блокаторы H1-гистаминных рецепторов (дезлоратадин в дозе 5 мг 1 таб. утром)), монтелукаст натрия 10 мг 1 таб. вечером (антилейкотриеновый препарат), бионорм, содержащий лигнин активированный, лактулозу и целлюлозу микрокристаллическую. За счет лигнина и целлюлозы препарат имеет высокую сорбционную активность, которая позволяет связывать и выводить из просвета ЖКТ патогенные бактерии, продукты их распада, а также эндо- и экзотоксины. Лактулоза является синтетическим дисахаридом, без изменений проходит через ЖКТ до толстого кишечника, стимулирует развитие бифидо- и лактобактерий, тем самым способствуя нормализации обмена белков, жиров, углеводов, усвоению витаминов, микро- и макроэлементов, а также принимает участие в стимуляции неспецифического иммунитета. Комплексное влияние компонентов препарата способствует формированию нормальной микро-

флоры, образованию гистаминазы, что приводит к уменьшению кожных симптомов.

2 группа (контрольная) – 12 больных хронической крапивницей, которые получали только антигистаминные препараты в сочетании с модификаторами лейкотриенов. Обе группы были сопоставимыми по возрасту и полу пациентов (p>0,05).

Уровень гистамина изучали в лаборатории VIC-MEDIK (лицензия МЗ Украины АГ № № 602777 от 04.08.2011) иммуноферментным методом определения гистамина в ЭДТА плазме (Elisa), до начала лечения и через 3 недели после окончания курса терапии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica v6.1®. Данные представлены в виде количества наблюдений (n), среднего арифметического и его стандартной ошибки (M±m), 95% доверительного интервала (95% CI), уровня статистической значимости (p), коэффициента корреляции Спирмена (r). Для сравнения средних статистических характеристик в динамике и в разных группах наблюдения применялся соответствующий критерий Стьюдента (для зависимых и независимых выборок), для относительных показателей – критерии Мак-Немара и Хи-квадрат Пирсона (χ²).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика гистамина в плазме крови у пациентов двух групп представлена в таблице 2, из которой видно, что существенное (p<0,001) снижение уровня гистамина в сыворотке крови отмечалось в основной группе пациентов, получавших в комплексе H1-блокаторы, антилейкотриеновые препараты и бионорм. Под влиянием лечения выработка медиатора нормализовалась у 14 (87,5%) больных, а средний уровень гистамина у пациентов группы снизился в 3,9 раза.

Таблица 2

Динамика уровня гистамина в сыворотке крови при разных схемах лечения больных хронической крапивницей

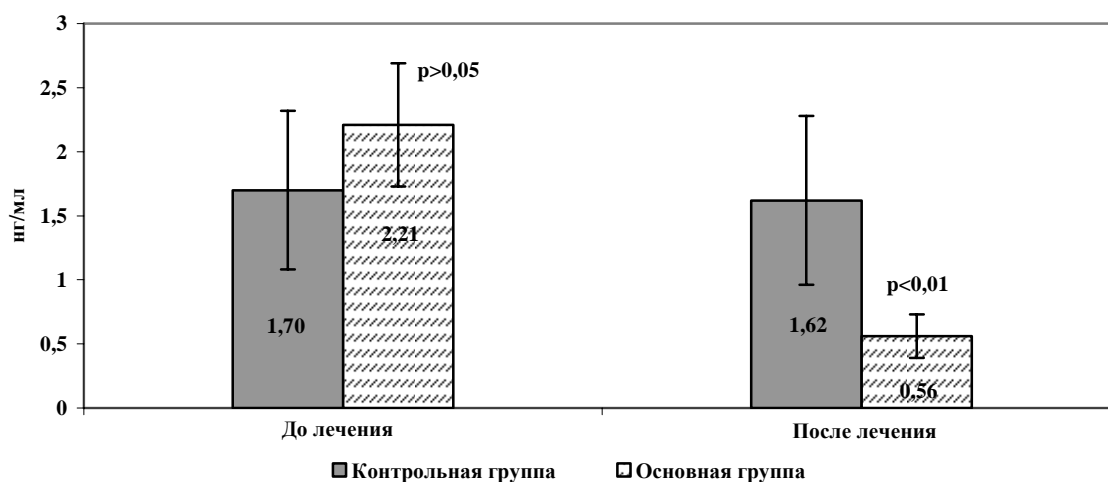
Показатель	Основная группа (n=16)		Контрольная группа (n=12)	
	до начала лечения	после лечения	до начала лечения	после лечения
Средний уровень (M±m), нг/мл	2,21±0,24	0,56±0,08 p<0,001*	1,70±0,31	1,62±0,33 p>0,05*
Количество пациентов с показателем в пределах нормы (абс., %)	1 (6,3%)	14 (87,5%) p<0,002**	3 (25,0%)	5 (41,7%) p>0,05**

Примечание. * (***) – значимость различий показателей в группе по критерию Стьюдента (по критерию Мак-Немара) для зависимых выборок.

В контрольной группе больных крапивницей достоверных отличий в уровне гистамина в сыворотке крови в динамике лечения комплексом H1-блокаторы + антилейкотриены не отмечалось ($p>0,05$). Продукция гистамина снизилась до нормальных значений только у 5 пациентов (41,7%), в остальных случаях уровень медиатора незначительно вырос.

Сравнительный анализ влияния различных схем лечения на динамику уровня гистамина в

сыворотке крови больных хронической крапивницей показал высокую степень корреляции ($r = 0,79$; $p<0,001$) темпов снижения продукции медиатора после лечения с комплексом лечебных мероприятий (включение в терапию бионорма). При статистически сопоставимых исходных уровнях гистамина у пациентов обеих групп ($p>0,05$) через 3 недели после окончания курса терапии различия стали достоверными с $p<0,01$ (рис.).



Динамика среднего уровня (M, 95% CI) гистамина в сыворотке крови больных хронической крапивницей при разных схемах лечения

ВЫВОДЫ

1. Для достижения клинического эффекта у больных хронической крапивницей необходимо назначать терапевтический комплекс, который влияет на все механизмы снижения уровня гистамина в плазме крови.

2. Включение в комплекс лечения бионорма позволяет существенно снизить уровень гиста-

мина в плазме крови по сравнению с назначением только H1- блокаторов и лейкотриеновых препаратов, что подтверждено выявленной корреляционной связью ($r = 0,79$) между динамикой продукции гормона и методами лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горячкина Л.А. Острая и хроническая крапивница, и ангионевротический отек: учеб. пособие / Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева, Е.Ю. Борзова. – М., 2003. – 47 с.
2. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под общей ред. Горячкиной Л.А. и Кашкина К.П. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
3. Паттерсон Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К. Грэмму, П.А. Гринбергу. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2000. – 733 с.

4. C1 inhibitor deficiency: consensus document / British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology. – 2005. – 139. – P. 379-394.
5. Charlesworth E.N. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum / E.N. Charlesworth // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1996. – Vol. 76, N 6. – P. 484-495.
6. Koplan A. Urticaria and angioderma / A. Koplan // Allergy. Principles and Practice Ed. by E. Middleton, Ch E Reed, E.F. Ellis [et al.]. – 5th ed. – St. Iouis: Mosby_Year Book, Inc. 1998. – P. 1104-1122.
7. Rebecca S. Grucnalla Cincial assessment of drug-induced disease / S. Rebecca // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – S. 1505-1511.

REFERENCES

1. Goryachkina LA, Nenasheva NM, Borzova EYu. [Acute and chronic urticaria and angioedema]. Tutorial. M., 2003; 47. Russian.
2. [Clinical Allergy and Immunology]. Guidelines for clinicians. Under the general editorship of Goryachkina L, Kashkina KP. M., Miklosh; 2009. Russian.
3. Roy Patterson, Leslim K Gremmu, Pol A Grinbergu. [Allergic diseases. Diagnosis and treatment]. Geotar meditsiny. Moskva. 2000;313-412. Russian.
4. C1 inhibitor deficiency: consensus document // 2005 British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 139;379-94.
5. Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996;76(6):484-95.
6. Koplan A. Urticaria and angioderma. Allergy. Principles and Practice. Ed. by E. Middleton, Ch E Reed, E.F. Ellis et al. 5th ed. «Mosby_Year Book, Inc.» St.Louis, 1998;1104-22.
7. Rebecca S. Grucnalla Clinical assessment of drug-induced disease Lancet. 2000;356:1505-11.

Стаття надійшла до редакції
21.08.2014



УДК 616.831:616.8-009.86-07-08

О.В. Погорєлов

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ
ТА ДІАГНОСТИКИ АСТЕНІЧНИХ
СТАНІВ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра неврології та офтальмології
(зав. – д. мед. н. О.В. Погорєлов)
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of neurology and ophthalmology
Zhovtneva sq., 14, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: aleksei.pogorelov@gmail.com

Ключові слова: нейрональна астения, зорові викликані потенціали, клінічна шкала астенії, цереброваскулярні захворювання

Key words: neural asthenia, visual evoked potentials, clinical asthenia scale, cerebrovascular diseases

Реферат. Особенности клиники и диагностики астенических состояний при цереброваскулярных заболеваниях. Погорєлов А.В. Проведено исследование 68 пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения (ХНМК), которые переносили лакунарные ишемические инфаркты мозга. Установлено, что пациенты с ХНМК осознают астению в 57,35% случаев, при целевом исследовании астения выявляется без исключений. Выявлена корреляция (мкВ) компонента P3-N3 зрительного вызванного потенциала с клиническими проявлениями астении ($r=0,41$), оцененными по клинической шкале астении MFI-20. Сделано заключение, что при отсутствия других факторов астении показатели амплитуд длиннотентной фазы вызванного ответа (P3-N3) у больных с цереброваскулярными заболеваниями могут быть критерием так называемой «нейрональной астении», определять динамику развития заболевания и потребность в патогенетической направленности лечебных действий.

Abstract. Clinical and diagnostic features of asthenic states in cerebrovascular diseases. Pogorelov A.V. The study of 68 patients with chronic disorders of cerebral circulation (CDCC), i.e. having lacunar ischemic stroke, was carried out. It was found that patients are aware of asthenia in 57.35% and in target study asthenia is revealed without

exception. The study revealed the correlation of amplitude (mcV) of P3-N3 component of visual evoked potential and clinical asthenia ($r=0,41$), estimated by the clinical asthenia scale MFI-20. It is concluded that in the absence of other factors of asthenia, amplitudes of long-latency phase of evoked response (P3-N3) in patients with cerebrovascular diseases may be the criterion of the so-called "neural fatigue", in order to determine the dynamics of the progression of disease and the demand in use pathogenetic therapeutic action.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) головного мозку супроводжуються високою смертністю та інвалідизацією, економічними втратами, зниженням якості життя внаслідок ЦВЗ і розвитку інсультів. В Україні щорічно діагностується від 100 до 120 тис. інсультів, при цьому смертність досягає 20-35 відсотків залежно від генезу та підтипу [2]. Одним з аспектів несприятливого розвитку ЦВЗ з неповністю вивченим патогенезом є астеничні стани вірогідно дисгемічного, васкулярно-ішемічного походження. Значна частина пацієнтів з ЦВЗ мають тривалий період прогресування астенії, при цьому наростання астеничних проявів визначається як при гострих ішемічних порушеннях мозкового кровообігу (ГПМК), які не завершуються розвитком ішемічного інфаркту мозку (ІМ) і в цьому випадку класифікуються як транзиторні ішемічні атаки (ТІА), так і при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) з повільно наростаючими ознаками астенії, когнітивними, емоційними, вегетативними, координаторними та іншими неврологічними порушеннями [1, 6].

Визначення прогностичного значення та встановлення нейрональних ланок патогенезу астеничних синдромів з метою оптимізації лікування є неповністю вирішеним питанням. Тому вивчення астенії, як можливого інтегративного показника інтрацеребральних несприятливих процесів, є обґрунтованим та доцільним.

Метою цієї роботи було визначення ролі довголатентної переважно кіркової фази відновлення викликаного зорового потенціалу за оцінкою нейрофізіологічних характеристик та встановлення клінічних корелятивів з астеничними синдромами у пацієнтів, які раніше переносили ГПМК та мали клініко-нейрофізіологічні ознаки ХПМК на час дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено дослідження 68 пацієнтів, що раніше переносили ІМ з клінічними і нейровізуалізаційними характеристиками лакунарного у віці від 50 до 69 років, середній вік становив $58,3 \pm 3,8$, з них 33 чоловіки та 35 жінок. Контрольна група складалась з 23 осіб порівняного віку, що не переносили ГПМК та інших хронічних захворювань в анамнезі. Всім пацієнтам проведено поглиблене неврологічне

обстеження, нейропсихологічне тестування за відомою шкалою астенії MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) [4], магнітно-резонансну томографію (МРТ), ультразвукову доплерографію магістральних артерій голови (УЗДГ МАГ). Статистична обробка даних здійснена за вимогами опрацювання медикобіологічної інформації з використанням параметричних методів, дескриптивної статистики [9] за допомогою пакетів програм Microsoft Office Excel-2003® (№ 74017-641-9475201-57075).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Неврологічний статус пацієнтів включав ознаки перенесених ГПМК у вигляді неврологічного фокального дефіциту з пірамідними (у 48, 70,58%), вестибулярними, координаторними (36, 52,94%), сенситивними (41, 60,29%) синдромами, скарги з характеристиками інших модально-специфічних фокальних порушень – у 11, 16,17%.

Скарги астеничного кола, на загальну слабкість, втомлюваність, поєднані з емоційно-депресивним фоном, висловлювали 39, 57,35% пацієнтів, при додатковому опитуванні - були наявні у всіх досліджених. Наближені до соматоформних симптоми без чіткої локалізації відчуттів, з мінливими за вираженістю та стабільністю проявами – в 11, 16,17%.

Результати дослідження за шкалою астенії MFI-20, а також значення амплітуд (мкВ) і латентних періодів (ЛП) викликаного зорового потенціалу для компонентів P3-N3 (мкВ) та N3 (мс) в основній групі і контрольній наведено в таблиці.

Показники шкали MFI-20 коливались у пацієнтів групи контролю від 28,21 до 50,35 бала, основної групи – 47,32 – 78,53, що визначає своєрідну нерівномірність астенії у групі контролю та суттєве перевищення нормативних значень у всіх пацієнтів з ЦВЗ. Нейрофізіологічне значення довголатентних компонентів P3-N3, за деякими оцінками [5], полягає в тому, що цей потенціал є відновлювальним, рекреаційним для нейронів та непрямим чином відображає енергетичний рівень, спроможність нейрональних систем до відновлення свого стану безпосередньо після процесів активації, при яких витрачається певний енергетичний ресурс [3, 5, 7, 8, 10]. Величина (мкВ) компонента P3-N3

виявила статистичну різницю у двох групах ($p < 0,05$), наступним кроком проведено обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r) між даними значень шкали MFI-20 та амплітудами

(мкВ) цього компонента, який становив 0,41 ($p < 0,05$) і, вірогідно, може бути нейрональним маркером клінічно вираженої астенії.

Значення показників астенії за шкалою MFI-20, амплітуд (мкВ) та латентних періодів (ЛП) компонентів (P3-N3 та N3) викликаного зорового потенціалу (ЗВП), ($M \pm m$)

Показники	Пацієнти з ЦВЗ, ХПМК (n=68)	Група контролю (n=23)	P контр.
Значення за шкалою MFI-20	64,32±6,52	43,2±4,32	<0,01
Значення амплітуд (мкВ) ЗВП компонента P3-N3	8,23±2,32	14,92±2,38	<0,05
Значення латентних періодів (ЛП, мс) компонента P3 ЗВП	283,26±9,53	247,35±14,81	>0,05

На підставі аналізу отриманих даних зроблено узагальнення про те, що виявлена корелятивна залежність чисельних показників астенії (MFI-20) у хворих з ХПМК та деяких складових елементів кіркової нейродинаміки, які мають значення у відновлювальних енергетичних процесах нейродинаміки. Також можливо стверджувати про розширення арсеналу діагностичних методів астенічних станів із застосуванням методу викликаних потенціалів та клінічних шкал, при цьому виникає можливість роздільної оцінки переважно нейрональних ланок патогенезу розвитку астенії, або астенії, патогенетично пов'язаної з окремими ланками нейрональної дисфункції. Можливість встановлення наявності так званої «нейрональної» астенії є важливим додатковим методом виявлення доклінічних або ранніх фаз розвитку таких порушень при ЦВЗ [3, 10], при цьому потрібно враховувати те, що «нейрональна астенія» частково є показником загального церебрального дефіциту, і, можливо, маркером подальшого несприятливого розвитку ХПМК. Таким чином, на підставі отриманих результатів, виявленої кореляції нейрональних

відповідей та астенічних проявів (за шкалою MFI-20) можливо зробити висновки:

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ХПМК усвідомлюють наявність астенії у 57,35% випадків, при цільовому дослідженні астенічні прояви виявляються при ХПМК безвинятково.

2. Дослідження викликаної активності з оцінкою рівня (мкВ) компонентів довголатентної фази відповіді підвищує ефективність діагностики астенічних станів, при цьому амплітуда компонента P3-N3 корелює з клінічними проявами астенії ($r=0,41$) при ХПМК, її рівень нижче 10-12 мкВ є вірогідним показником наявності астенічних станів.

3. При відсутності інших чинників астенії, показники амплітуд довголатентної фази викликаної відповіді (P3-N3) у хворих з ЦВЗ можуть бути критерієм так званої «нейрональної астенії», визначати динаміку розвитку захворювання та потребу патогенетичної спрямованості лікувальних дій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астенія як маркер динаміки церебральних дисгемій / В.М. Школьник [та ін.] // Пленум неврологів: тез. доп. – К., 2009. – С. 21.
2. Гнездицкий В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. – Иваново: ПресСто, 2011. – 532 с.
3. Модифікація методу оцінки нейрональної астенії при цереброваскулярних захворюваннях / В.М. Школьник [та ін.] // Пленум неврологів: тез. доп. – К., 2009. – С. 20.

4. Погорелов О.В. Діагностична значущість зорових викликаних потенціалів при церебральних ішемічних порушеннях внаслідок церебрального атеросклерозу / О.В. Погорелов // Медичні перспективи. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 1-4.
5. Погорелов О.В. Нейропсихологічні розлади у пацієнтів з гемісферними ішемічними порушеннями та їх залежності від нейродинаміки стовбурового та кіркового рівня / О.В. Погорелов // Медичні перспективи. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 33-36.

6. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник. – К., 2011. – 165 с.
7. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex / M. Takemi [et al.] // J. Neurophysiol. – 2013. – Vol. 110, N 5. – P. 1158-1166.
8. Event-related potentials indicating impaired emotional attention in cerebellar stroke-a case study /

- M. Adamaszek [et al.] // Neurosci. Lett. – 2013. – Vol. 548. – P. 206-211.
9. Hagelin C. The psychometric properties of the Swedish Hagelin Multidimensional Fatigue Inventory MFI – 20 in four different populations / C. Hagelin, Y. Wengstrem, S. Runesdotter // Acta Oncol. – 2007. – Vol. 46, N 1. – P. 97-104.
10. Za J. H. Biostatistical Analysis / J.H. Za. – Prentice Hall, 2010. – 944 p.

REFERENCES

1. Shkolnyk VM. [Asthenia is a marker of dynamics of cerebral disemia] Plenum neurolog. Kyiv. 2009;21. Ukrainian.
2. Gnezditskii VV. [Atlas about evoked potentials of brain]. PresSto. 2011;532. Russian.
3. Shkolnyk VM, et al. [Modification of method evaluating neuronal asthenia under cerebrovascular diseases] Plenum neurologov. Kyiv. 2009;20. Ukrainian.
4. Pogorelov OV. [Diagnostic criteria of visual evoked potentials after cerebral ischemic disorders due to cerebral atherosclerosis]. Medichni Perspektivi. 2010;15(2):1–4. Ukrainian.
5. Pogorelov OV. [Neuropsychological disorders in patients with hemispheric ischemic lesions and their dependences from neuronal state of brain stem and cortex] Medichni perspektivi. 2010;15(3):33–36. Ukrainian.
6. [Regional features of health level of people of Ukraine. Analytico-statistical textbook]. Kyiv. 2011;165. Ukrainian.
7. Takemi M. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. J. Neurophysiol. 2013;110(5):1158–66.
8. Adamaszek M, et al. Event-related potentials indicating impaired emotional attention in cerebellar stroke-a case study. Neurosci. Lett. 2013;548:206–211.
9. Hagelin C, Wengstrem Y, Runesdotter S. The psychometric properties of the Swedish Hagelin Multidimensional Fatigue Inventory MFI – 20 in four different populations. Acta Oncol. 2007;46(1):97–104.
10. Za JH. Biostatistical Analysis. Prentice Hall. 2010;944.

Стаття надійшла до редакції
27.08.2014



УДК 616.13-007.64:616.132:616-018.2-007.17-053

Н.Ю. Осовська

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНЕВРИЗМИ ВИСХІДНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ ІЗ СИНДРОМОМ СПОЛУЧНОТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
кафедра внутрішньої медицини № 1
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21000, Україна
Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov
Department of Internal Medicine N 1
Pirogova str., 56, Vinnitsa, 21000, Ukraine
e-mail: kavacuk@yandex.ru

Ключові слова: *аневризма висхідного відділу аорти, причинні фактори, дисплазія сполучної тканини, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба*

Key words: *aneurism of ascending part of aorta, causal factors, dysplasia of connective tissue, ischemic heart disease, essential hypertension*

Реферат. *Взаимосвязь аневризмы восходящего отдела аорты с синдромом соединительнотканной дисплазии. Осовская Н.Ю. В работе определены основные причины развития аневризмы восходящего отдела аорты и предикторы ее осложнений у пациентов всех возрастов. Для определения причинных и*

асоційованих с возрастом факторов риска аневризмы было обследовано 154 больных, с наличием расширения корня и/или восходящей аорты более 40 мм, по данным эхокардиографического исследования. Больные были разделены на 4 категории по возрасту: 18-29 лет, 30 – 44 года, 45 – 59 лет, 60 - 74 года. Использованные инструментальные методы обследования: ЭхоКГ, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, определение вариабельности сердечного ритма, УЗИ внутренних органов. Синдром дисплазии соединительной ткани устанавливали согласно критериям рабочей группы Британского Общества ревматологов. Синдром гипермобильности суставов определяли согласно Брайтоновским критериям. Обработку данных проводили методами вариационной статистики в программе StatSoft "Statistica" v.10.0. Установлено, что у пациентов молодого и зрелого возраста причиной аневризмы восходящего отдела аорты чаще всего является синдром соединительнотканной дисплазии. У старших возрастных категорий преимущественно диагностируют аневризму восходящей аорты, ассоциированную с гипертрофией левого желудочка и уменьшением сократительной функции сердца.

Abstract. Relationship between aneurism of ascending part of aorta and syndrome of connective tissue dysplasia. Osovska N.Yu. The paper identifies the main reasons for the development of an aneurysm of the ascending aorta and predictors of its complications in patients of all ages. To determine the cause and age-associated risk factors for aneurysms there were examined 154 patients with the presence of the expansion of the root and / or ascending aorta of more than 40 mm, according to echocardiographic examination. Patients were divided into 4 categories by age: 18-29 years, 30-44 years 45-59 years 60-74 years. Instrumental methods of examination: echocardiography, ECG, ECG monitoring and blood pressure, heart rate variability, ultrasound of internal organs were used. Syndrome of connective tissue dysplasia was established according to the criteria of the working group of the British Society of Rheumatology. Joint hypermobility syndrome was determined according to the Brayton criteria. Statistical processing was carried out by methods of variation statistic program StatSoft "Statistica" v.10.0. It was established that in young and middle aged patients the cause of aneurysm of ascending aorta more often is connective tissue dysplasia syndrome. In older patients the main cause of aneurysm of ascending aorta is associated with left ventricular hypertrophy and decreased contractile function of the heart.

Причини, які призводять до патологічних змін артеріальної стінки, зокрема висхідної аорти, значно різняться залежно від віку пацієнтів. Фактори, що сприяють виникненню аневризми висхідного відділу аорти (АВВА) в осіб молодше 50 років, частіше вроджені. Це дисплазії сполучної тканини (наприклад, синдром Марфана), вроджені вади серця, коарктація аорти, бікуспідальний (у 7-14%) і одностулковий клапан, обтяжений сімейний анамнез по аневризмі аорти, системні васкуліти (особливо часто гранулематозний, гігантоклітинний артеріт), сифіліс, хімічні й токсичні дії тощо [7, 9, 10]. У пацієнтів старше 60 років причиною АВВА, як правило, є атеросклероз та артеріальна гіпертензія (АГ). Ризик ускладненого перебігу АВВА збільшується з віком, наявністю АГ, дилатації устя аорти, гіперліпідемії, цукрового діабету і в курців [7].

Проте фактори, що асоційовані з неускладненою аневризмою аорти, особливо у молодих людей, а також "маркери" чи предиктори прогресуючого або ускладненого перебігу аневризми аорти, за якими можливо було б скласти прогноз у кожного окремого хворого, залишаються дискусійним питанням сучасної кардіології.

Тому метою дослідження стало визначення основних причинних та асоційованих факторів розвитку аневризми висхідного відділу аорти та предикторів її ускладнень у пацієнтів різного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для визначення причинних та асоційованих з віком факторів ризику АВВА було обстежено 154 хворих, з наявністю розширення кореня та або висхідної аорти більше 40 мм, за даними ехокардіографічного дослідження. Хворих було розподілено на категорії згідно з віковою класифікацією ВОЩЗ 1963 р.: 18-29 років – молодий вік (N=39), 30-44 роки – зрілий вік (N=38), 45-59 років – середній вік (N=40), 60-74 роки – похилий вік (N=37). Пацієнтів старечого віку та довгожителів у дослідження включено не було через відсутність достатньої кількості спостережень та ймовірність домінування в цій категорії саме атеросклеротично зумовленої аневризми зі всіма асоційованими з атеросклерозом факторами.

Традиційними методами інструментального обстеження хворих були ЕхоКГ, ЕКГ, добуве моніторування ЕКГ (ДМЕКГ) та артеріального тиску, визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Відбіркоче ультразвукове дослідження в одновимірному та двовимірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією проводили ехокардіографом MyLab 25 (Італія) за методикою Коваленко В.М. [4].

Оцінка показників ВСР проводилася за допомогою ДМЕКГ "Діакард" виробництва фірми "Сольвейг" (Україна). Обробку даних проводили

за допомогою системи аналізу ВРС “HRV”, яка входить до складу цих холтеровських систем. Вивчали часові й частотні показники ВРС: стандартне відхилення NN інтервалу (SDNN), % сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%), квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD), потужність у діапазоні низьких (0,04-0,15 Гц) (LF) та високих (0,15-0,4 Гц) (HF) частот, відношення LF до HF (LF/HF).

Синдром дисплазії сполучної тканини (ДСТ) встановлювали згідно з критеріями робочої групи Британського Товариства Ревматологів [2]. Синдром гіпермобільності суглобів визначали згідно з Брайтонівськими критеріями [2].

За допомогою УЗД внутрішніх органів визначали наявність дискінезії жовчного міхура, нефроптозу, подвоєння, гіпоплазії нирок, підковоподібної нирки, асиметрії розмірів нирок за методикою Мітькова В.В. [5].

Статистичну обробку проводили методами варіаційної статистики в програмі StatSoft „Statistica” v.10.0 згідно з рекомендаціями Реброва О.Ю. [6].

Результати були представлені: 1) кількісні величини – у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентиля) і 2) відносні величини – у вигляді відсотків (%). Порівняння відносних величин проводили за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин незалежних виборок – за медіанним критерієм і зв'язаних виборок (вибірки до і після спостереження) – за критерієм Вілкоксона. Для визначення зв'язку між параметрами був використаний непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

З метою оцінки сили впливу окремих незалежних предикторів на динаміку ЕхоКГ-показників та для виявлення чинників, асоційованих з аневризмою висхідної аорти в різних вікових групах, використана множинна лінійна регресія (модуль “Multiple Regression”). Інформативність регресійного аналізу оцінювалась за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації - RI), адекватність – за допомогою аналізу залишків (Residual Analysis) із розрахунком фактичного та критичного (df) значення критерію Фішера (F-критерію) і рівня значущості (p). Для статистичної характеристики окремих чинників (незалежних предикторів) використовували бета-коефіцієнт (BETA), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний BETA свідчив про прямий і негативний – про зворотній зв'язок). Розрахунок критичних вели-

чин окремих предикторів проводили за формулою Антомонова М.Ю. [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Непрямими критеріями, що свідчать про диспластичний генез аневризми аорти, можуть бути властиві цій патології фенотипічні та антропометричні феномени. Виявлення цих характеристик може з великою часткою ймовірності свідчити про можливість виникнення АВВА та її зв'язок з диспластичними процесами в сполучній тканині.

Враховуючи численність фенотипічних і антропометричних ознак ДСТ, ми проаналізували ті, що найбільш часто зустрічаються і є найбільш специфічними.

Встановлено, що з антропометричних ознак найчастіше в групі пацієнтів з розширенням аорти, асоційованої з ДСТ, зустрічалися порушення постави, сколіоз, астенічний тип статури, дефіцит ваги, гіпотрофія м'язів, деформація грудної клітки. У той же час у пацієнтів зрілого та похилого віку ці антропометричні ознаки були наявні набагато рідше (табл. 1).

Частими і специфічними фенотипічними ознаками (табл.2) були діагональна борозенка на мочці вуха, гіпермобільність суглобів, підвищена розтяжність шкіри, аномалії рук, симптоми великого пальця і зап'ястя. Вельми специфічним критерієм виявився підвивих кришталіка, практично відсутній у пацієнтів без дисплазії СТ. Дещо рідше, але достовірно частіше, ніж у пацієнтів з аневризмою аорти без ДСТ, спостерігалися такі ознаки, як викривлення носової перегородки, плоскостопість, міопія, варикоз вен нижніх кінцівок.

Розповсюдження в організмі сполучної тканини припускає наявність при ДСТ поліорганної симптоматики і стимулює пошук її інших маркерів, клінічне значення яких може виявитися не менш істотним, ніж ураження серця. Типовим проявом дисплазії СТ може бути патологія венозної системи. Однак поширеність варикозного розширення вен гомілок у хворих з АВВА в нашому спостереженні мало відрізнялася в різних вікових групах і не може бути специфічним критерієм ДСТ у хворих з аневризмою аорти (табл.2). Ймовірно, у молодих вроджена патологія венозної системи пояснюється ДСТ, тоді як у більш старшої категорії пацієнтів домінує набута венозна недостатність, проте в роботі не аналізувались критерії диференціальної діагностики між вродженою та набутою патологією венозної системи.

Частота антропометричних ознак дисплазії СТ у хворих з АВВА в різних вікових групах

Показники	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
Астенік	20 (51,3%)	9 (23,7%)	7 (17,5%)	5 (13,5%)
	P1-2=0,012, p1-3=0,002, p1-4<0,0001			
Нормостенік	18 (46,2%)	23 (60,5%)	20 (50,0%)	18 (48,6%)
Гіперстенік	0 (0)	6 (15,8%)	13 (32,5%)	14 (37,8%)
	P1-2=0,010, p1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-4=0,031			
Дефіцит ваги тіла	29 (74,4%)	24 (63,2%)	3 (7,5%)	0 (0)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Порушення постави	31 (79,5%)	31 (81,6%)	11 (27,5%)	0 (0)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001, p3-4=0,001			
Гіпермобільність суглобів	28 (71,8%)	36 (94,7%)	11 (27,5%)	4 (10,8%)
	P1-2=0,007, P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Гіпотрофія м'язів	22 (56,4%)	23 (60,5%)	9 (22,5%)	0 (0)
	P1-3=0,002, p1-4<0,0001, p2-3=0,001, p2-4<0,0001, p3-4=0,002			
Деформація гр. клітки	22 (56,4%)	22 (57,9%)	6 (15,0%)	3 (8,1%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Сколіоз	30 (76,9%)	29 (76,3%)	13 (32,5%)	7 (18,9%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			

Судинні порушення в кінцівках, що виявляються синдромом Рейно і больовими відчуттями за дизестетичним типом, також були виявлені приблизно з однаковою частотою в трьох перших групах і недостовірно меншою – у хворих похилого віку, де атеросклеротичні зміни судин переважали над порушенням мікроциркуляторного русла (табл. 3).

Вроджені дефекти фібрилогенезу сприяють формуванню різних варіантів патології нирок і сечовивідних шляхів [6]. Вроджені аномалії

нирок різного роду (підковоподібна нирка, подвоєння нирки, гіпоплазія, асиметрія розмірів нирок) спостерігалися частіше у молодших пацієнтів з АВВА (табл.3). Також у пацієнтів з ДСТ значно частіше спостерігався нефроптоз, що могло бути пов'язано зі сполучнотканинними дефектами зв'язкового апарату нирки. Вважається, що частота ураження верхніх сечових шляхів при вроджених дефектах СТ порівняна з поширеністю аномалій серця [6].

Частота фенотипічних ознак дисплазії СТ у хворих з АВВА в різних вікових групах

Показники	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
Особливості шкіри	31 (79,5%)	35 (92,1%)	8 (20,0%)	3 (8,1%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Підвищена розтяжність шкіри	31 (79,5%)	34 (89,5%)	7 (17,5%)	6 (16,2%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Аномалія рук	31 (79,5%)	35 (92,1%)	7 (17,5%)	5 (13,5%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Ознака зап'ястка	27 (69,2%)	30 (78,9%)	8 (20,0%)	0 (0)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001, p3-4=0,004			
Ознака великого пальця	30 (76,9%)	32 (84,2%)	5 (12,5%)	4 (10,8%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Плоскостопість	21 (53,8%)	24 (63,2%)	6 (15,0%)	4 (10,8%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Варикоз	16 (41,0%)	19 (50,0%)	9 (22,5%)	6 (16,2%)
	p1-4=0,017, p2-3=0,011, p2-4=0,002			
Викривлення носової перегородки	23 (59,0%)	22 (57,9%)	5 (12,5%)	6 (16,2%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Міопія	16 (41,0%)	22 (57,9%)	3 (7,5%)	5 (13,5%)
	P1-3<0,0001, p1-4=0,007, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			
Підвивих кришталика	17 (43,6%)	13 (34,2%)	3 (7,5%)	0 (0)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3=0,003, p2-4<0,0001			
Карієс	19 (48,7%)	18 (47,4%)	10 (25,0%)	12 (32,4%)
	P1-3=0,029, p2-3=0,040			
Діагональна борозенка на мочці вуха	32 (82,1%)	31 (81,6%)	6 (15,0%)	6 (16,2%)
	P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001			

Значна частота виявлення ознак ДСТ у хворих з АВВА молодого віку дає підставу припускати у пацієнтів з наявністю такої симптоматики можливість розвитку АВВА і визначає необхідність проведення додаткового ультразвукового дослідження серця і аорти.

Відомо, що фенотипічні й поліорганні зміни при наявності малих структурних серцевих аномалій (пролапс мітрального клапана, аномальні хорди та їх поєднання), зумовлених ДСТ, (синдром Марфана, марфаноподібний синдром), супроводжуються дисфункцією вегетативної нервової системи, що визначає різноманітність клінічних симптомів [2, 9].

Інформативним критерієм, що відображає стан вегетативної нервової системи, є варіабельність серцевого ритму. Для якісної та кількісної оцінки стану автономної нервової системи, зміни якої були так яскраво представлені клінікою пацієнтів переважно 1-2 груп, нами проведено визначення в порівняльному аспекті добової ВСР. Зважаючи на те, що загальноприйняті норми показників цього аналізу значно варіюють, прив'язані як до віку, так і до серцево-судинної патології, нами було проаналізовано контрольну групу, що склалася зі здорових осіб 23-53 років.

Таблиця 3

Частота ознак дисплазії СТ за даними додаткових досліджень у хворих з АВВА в різних вікових групах

Клінічні й інструментальні показники	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
УЗД нирок, асиметрія розмірів	16 (41,0%)	15 (39,5%)	9 (22,5%)	3 (8,1%)
p1-4=0,001, p2-4=0,001				
УЗД нирок, одnobічний птоз	7 (17,9%)	10 (26,3%)	3 (7,5%)	7 (18,9%)
УЗД нирок, двобічний птоз	8 (20,5%)	4 (10,5%)	4 (10,0%)	0 (0)
p1-4=0,004, p2-4=0,043, p3-4=0,048				
УЗД нирок, одnobічна гіпоплазія	3 (7,7%)	3 (7,9%)	4 (10,0%)	1 (2,7%)
УЗД нирок, підковоподібна нирка	6 (15,4%)	4 (10,5%)	1 (2,5%)	1 (2,7%)
P1-3=0,044				
УЗД нирок, подвоєння нирок	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0 (0)	0 (0)
Допплер вен ніг, ХВН I ступеня	9 (23,1%)	8 (21,1%)	5 (12,5%)	8 (21,6%)
Допплер вен ніг, ХВН II ступеня	10 (25,6%)	4 (10,5%)	2 (5,0%)	3 (8,1%)
P1-3=0,011, p1-4=0,042				
Допплер вен ніг, ХВН III ступеня	2 (5,1%)	0 (0)	1 (2,5%)	0 (0)
Проба Кончаловського	8 (20,5%)	7 (18,4%)	7 (17,5%)	3 (8,1%)
P1-3=0,043, p1-4=0,002, p2-3=0,045, p2-4=0,002				
Синдром Рейно	4 (10,3%)	4 (10,5%)	3 (7,5%)	1 (2,7%)
P1-4<0,0001, p2-3=0,032, p2-4<0,0001, p3-4=0,001				

Аналіз варіабельності серцевого ритму у хворих з АВБА виявив деякі відмінності показників у групах молодого й середнього віку при порівнянні зі старшими віковими групами (табл.4).

При аналізі ВСР (табл. 4.) у пацієнтів з переважно диспластичним генезом аневризми (1-2 групи) відмічено зменшення показника SDNN, що характеризує сумарну варіабельність серцевого ритму, на 27% і рNN50, який відображає активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції, на 31% порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$), а також збільшення показника, що характеризує низькі частоти (LFp), на 13-21%, зменшення показника HFp – критерію тонузу парасимпатичної нервової системи на 13-14% і відповідно збільшення відношення LF/HF ($p < 0,01$) на 32-44%, що могло свідчити про наявність відчутної гіперсимпатикотонії. Однак у всіх групах обстежених пацієнтів з АВБА,

асоційованої з ДСТ, за даними ВРС, були пацієнти, у яких зберігається або навіть збільшується тонузу парасимпатичної НС при нормальному або незначно збільшеному тонузу симпатичної НС. Цей тонузу можна розглядати як компенсаторний механізм для підтримки вегетативного балансу на вищому рівні активності автономної нервової системи і як фактор, що визначає особливості підходу до призначення лікувально-профілактичних заходів.

Зміни показників ВРС у групі хворих з АВБА, виникнення якої зумовлено гіпертонічною хворобою або атеросклерозом, суттєво не відрізнялися від показників хворих з ДСТ, однак відмічалася більш виражена тенденція до активації симпатичної і зниження тонузу парасимпатичної нервової системи, про що свідчить достовірне збільшення показника LFp і помірне зменшення таких чинників, як рNN50% і HFp при зменшенні показника сумарної ВСР (SDNN) [7].

Таблиця 4

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих з АВБА в різних вікових групах

Показник	Контроль (n=30)	Група 1(n=39)	Група 2(n=38)	Група 3(n=40)	Група 4(n=37)
SDNN, мс	59,5 (55,5; 69,0)	43 (40; 46)	43 (39; 46)	40 (36; 44)	38 (36; 44)
$p_{1,2,3,4} < 0,0001, p_{1-3} < 0,0001, p_{1-4} < 0,0001, p_{2-3} < 0,0001, p_{2-4} < 0,0001$					
LFp, мс ²	1167,5 (1139,3; 1187,3)	1317 ((1290; 1390)	1415 (1310; 1450)	1420 (1350; 1470)	1420 (1350; 1450)
$p_{1,2,3,4} < 0,0001, p_{1-2} = 0,012, p_{1-3} = 0,002, p_{1-4} = 0,004$					
RNSSD, мс	49,5 (46,3; 53,8)	36 (35; 41)	38 (34; 40)	38 (35; 40)	38 (36; 40)
$p_{1,2,3,4} < 0,0001$					
HFp, мс ²	612,5(609,3; 635,5)	533(500; 567)	525 (511; 540)	522 (511; 549)	516 (509; 540)
$p_{1,2,3,4} < 0,0001$					
рNN50,%	45,5(39,5; 49,0)	31 (29; 33)	32 (28; 34)	30 (28; 34)	29 (28; 34)
$p_{1,2,3,4} < 0,0001$					
LF/HF	1,90 (1,83; 1,93)	2,5 (2,3; 2,8)	2,7 (2,4; 2,8)	2,7 (2,4; 2,9)	2,7 (2,5; 2,8)

Таким чином, у хворих з АВБА спостерігалось порушення вегетативного балансу, переважно в бік гіперсимпатикотонії. У виникненні

такого дисбалансу у хворих молодого та середнього віку, у яких переважала патологія, зумовлена ДСТ, провідним фактором була

вегетосудинна дистонія, асоційована та успадкована з ДСТ. У хворих старших вікових груп, де основним фактором АВВА були артеріальна гіпертензія та атеросклероз, зміни вегетативного балансу асоціювалися з органічною патологією серцево-судинної системи.

З метою з'ясування зв'язку між віком, наявністю АВВА й ознаками сполучнотканинної дисплазії, ми провели кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта Спірмена. У матрицю були включені 24 показники (табл. 5).

Таблиця 5

Взаємозв'язок між віком пацієнтів з аневризмом аорти й антропометричними показниками та ознаками сполучнотканинної дисплазії

Pair of Variables (n=154)	S pearmen (R)	T (N-2)	p-value
Вага, кг	0,38	4,99	0,000002
Зріст, см	-0,35	-4,65	0,000007
Корінь аорти, мм	-0,52	-7,49	0,000000
Аорта висхідна, мм	0,66	11,03	0,000000
Ступінь пролапсу мітрального клапану	-0,60	-9,16	0,000000
Ступінь мітральної регургітації	-0,28	-3,64	0,0003
Ступінь аортальної регургітації	-0,39	-5,18	0,000001
Синдром Марфана	-0,23	-2,89	0,004
Астенічний тип	-0,33	-4,34	0,00003
Гіперстенічний тип	0,37	4,94	0,000002
Дефіцит ваги	-0,63	-10,21	0,000000
Порушення постави	-0,64	-10,27	0,000000
Гіпермобільність суглобів	-0,55	-8,15	0,000000
Гіпотрофія м'язів	-0,46	-6,47	0,000000
Деформація гр. клітки	-0,45	-6,26	0,000000
Сколіоз	-0,48	-6,82	0,000000
Особливості шкіри	-0,58	-8,94	0,000000
Підвищена розтяг. шкіри	-0,56	-8,45	0,000000
Аномалія рук	-0,58	-8,78	0,000000
Ознака зап'ястка	-0,58	-8,79	0,000000
Ознака великого пальця	-0,59	-9,12	0,000000
Плоскостопість	-0,40	-5,45	0,000000
Варикозне розширення вен ніг	-0,26	-3,26	0,001
Допплер вен ніг: стадія ХВН	-0,20	-2,57	0,010
Викривлення носової перегородки	-0,39	-5,26	0,000000
Міопія	-0,31	-4,10	0,000006
Підвивих кришталіка	-0,43	-5,90	0,000000
Гіпомастія у жінок	-0,18	-2,36	0,019
Карієс	-0,18	-2,27	0,024
Діагональна борозенка вуха	-0,56	-8,46	0,000000
ЧСС	-0,37	-4,96	0,000002
УЗД асиметрія розмірів нирок	-0,27	-3,57	0,0004
УЗД двобічний птоз нирок	-0,23	-2,97	0,003
УЗД підковоподібна нирка	-0,15	-1,98	0,048

Як видно з даних таблиці 5, досить високий ступінь зв'язку ($R_{sp} > 0,50$) був встановлений між віком пацієнтів і ступенем розширення висхідного відділу аорти, порушенням постави, дефіцитом маси тіла, ступенем пролапсу мітрального клапана, симптомами великого пальця і зап'ястя, аномалією рук, підвищеною розтяжністю шкіри, діагональною борозенкою вуха, гіпермобільністю суглобів, шириною кореня аорти (розподіл показників за ступенем зменшення коефіцієнта Спірмена).

Можна вважати, що в різних вікових групах ознаки, які асоціюються з аневризмою аорти, будуть відрізнятися. Для уточнення сили впливу різних ознак ми провели множинний лінійний

регресійний аналіз (модуль "MultipleRegression). Для статистичної характеристики окремих чинників (незалежних предикторів) використовували бета-коефіцієнт (*BETA*), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний *BETA* свідчив про прямий і негативний – про зворотній зв'язок).

Вивчення асоціативного зв'язку наявності аневризми аорти з ознаками сполучнотканинної дисплазії і критеріями структурно-функціонального стану міокарда з оцінкою їх внеску і виділення найбільш інформативних показників нами проведено в різних вікових групах (таблиці 6-9).

Таблиця 6

Асоціативний зв'язок аневризми висхідної аорти з ознаками сполучнотканинної дисплазії структурно-функціонального стану лівого шлуночка в 1-й віковій групі

Незалежні чинники	BETA	p-level	Сила впливу (%)	Критична величина
Ступінь пролапсу МК	0,52	0,00000	46	≥2
Наявність дефіциту маси тіла	0,12	0,028	11	-
Наявність додаткової хорди ЛШ	0,22	0,003	19	-
Діагональна борозна мочки вуха	0,19	0,015	17	-
Стадія хронічної венозної недостатності за даними доплер-ЕхоКГ	0,09	0,05	7	≥1

Примітка. Інформативність регресійного аналізу оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації - *RI*), адекватність - за допомогою аналізу залишків (*ResidualAnalysis*) із розрахунком фактичного значення критерію Фішера (*F-критерію*) і рівня значущості (*p-level*) – $RI = 0,69$; $F(4,15)=30,30$, $p < 0,00000$, $Std.errorofestimate = 0,32$.

Як видно з даних таблиці 6, у пацієнтів молодого віку чинниками, що впливають на виникнення аневризми аорти, були диспластичні процеси сполучної тканини і в першу чергу структур серця - вираженість пролапсу мітрального клапана і наявність додаткових хорд ЛШ. Певне значення мали прояви системної сполучнотканинної дисплазії, а саме: діагональна борозна мочки вуха, дефіцит маси тіла і стадія хронічної венозної недостатності. Оскільки структурні зміни міокарда в осіб цієї вікової

групи були мало виражені, сила їх впливу на виникнення АВВА була незначною і тому не знайшла відображення в таблиці.

У другій віковій групі зменшується сила впливу серцевої сполучнотканинної дисплазії, зберігається роль системної дисплазії, про що свідчив асоціативний зв'язок АВВА з гіпермобільністю суглобів, особливостями шкіри, її підвищеною розтяжністю, наявністю міопії. Однак у цій групі починає проглядатися зв'язок АВВА з масою міокарда ЛШ (табл. 7).

Таблиця 7

Асоціативний зв'язок аневризми висхідної аорти з ознаками сполучнотканинної дисплазії та структурно-функціонального стану лівого шлуночка в 2-й віковій групі

Незалежні чинники	BETA	p-level	Сила впливу (%)	Критична величина
Наявність гіпермобільності суглобів	0,21	0,016	21	-
Наявність шкірних ознак (особливість шкіри)	0,18	0,048	18	-
Підвищена розтяжимість шкіри	0,21	0,016	21	-
Наявність міопії	0,17	0,015	17	-
Величина ММЛШ в г	-0,21	0,001	21	<235

Примітки: $RI = 0,61$; $F(5,15)=17,93$, $p < 0,00000$, $Std.errorofestimate = 0,35$.

В осіб середнього віку (3-тя група) найбільшою силою впливу на виникнення АА мали показники структурного стану міокарда: ступінь

аортального стенозу, товщина міжшлуночкової перегородки, відносна товщина стінок ЛШ (табл. 8).

Таблиця 8

Асоціативний зв'язок аневризми висхідної аорти з ознаками сполучнотканинної дисплазії і структурно-функціонального стану лівого шлуночка в 3-й віковій групі

Незалежні чинники	BETA	p-level	Сила впливу (%)	Критична величина
Ступінь аортального стенозу	0,29	0,0001	40	≥ 1
ТМШП в мм	0,22	0,003	30	>10
ВТС	0,22	0,003	30	> 0,37

Примітки: RI = 0,44; F(3,15)=12,19, p<0,00000, Std.errorofestimate – 0,40.

В осіб похилого віку, так само як і в попередній групі, найбільшою була сила впливу структурних показників, однак досить велику

силу впливу набуває показник функціонального стану міокарда - ФВ ЛШ (табл. 9).

Таблиця 9

Асоціативний зв'язок аневризми висхідної аорти з ознаками сполучнотканинної дисплазії і структурно-функціонального стану ЛШ в 4-й віковій групі

Незалежні чинники	BETA	p-level	Сила впливу (%)	Критична величина
Ступінь мітральної регургітації	0,10	0,05	11	> 1
Маса міокарда ЛШ в г	0,17	0,019	19	> 270
Аорта висхідна в мм	0,43	0,00000	47	> 47
Фракція викиду в %	-0,21	0,007	23	< 46

Примітки: RI = 0,57; F(3,15)=19,21, p<0,00000, Std. errorofestimate – 0,37.

ВИСНОВКИ

1. Різні вікові групи відрізняються за силою впливу різних факторів на наявність АВВА. Множинний регресійний аналіз підтвердив, що у пацієнтів молодого віку наявність АА асоціюється з вираженістю серцевої та системної сполучнотканинної дисплазії. У хворих другої групи зберігається роль системних сполучнотканинних диспластичних змін, однак починає відігравати істотну роль і ГЛШ з критичною величиною міокарда в 235 г. У хворих 3-ї групи зростає роль гіпертрофії ЛШ, про що свідчить асоціація зі збільшенням ТМШП і ВТС. Асоціація аневризми аорти зі структурними і функціональними змінами міокарда найчіткіше виражена у літніх пацієнтів.

2. Встановлено досить високий ступінь зв'язку (R>0,50) між віком пацієнтів і ступенем розширення висхідного відділу аорти, а також з

такими ознаками сполучнотканинної дисплазії, як порушення постави, дефіцит маси тіла, ступінь пролапсу мітрального клапана, симптоми великого пальця і зап'ястя, аномалія рук, підвищена розтяжність шкіри, діагональна борозенка вуха, гіпермобільність суглобів.

3. Встановлено, що різні вікові групи відрізняються за силою впливу різних факторів на наявність АВВА. За даними множинного регресійного аналізу, у пацієнтів молодого віку наявність АВВА асоціюється зі ступенем вираженості кардіальної та системної сполучнотканинної дисплазії. Значна частота виявлення ознак дисплазії СТ у хворих з АВВА молодого віку визначає необхідність проведення додаткового ультразвукового дослідження серця і аорти при наявності симптомів, характерних для сполучнотканинної дисплазії. У хворих зрілого

віку, поряд із впливом ДСТ, збільшується сила впливу гіпертрофії ЛШ з критичною величиною маси міокарда в 235 грамів. Асоціація струк-

турних і функціональних змін міокарда та аневризми аорти найбільш чітко виражена у пацієнтів літнього віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Расчет пороговых (критических) уровней действующих учетных факторов для различного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М.Ю. Антомонов // Гигиена населенных пунктов. – 2004.- №43.- С. 573-579.
2. Бондаренко И.П. Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани / И.П. Бондаренко // Укр. кардіол. журнал. – 2004. – №3. – С. 66–69.
3. Инзель Т.Н. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани / Т.Н. Инзель, Л.М. Гаглоева, С.В. Ковальский // Урология – 2000. – № 3. – С. 8–9.
4. Клінічне застосування ехокардіографії // Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики кардіологів України і Української асоціації фахівців з ехокардіографії / В.М. Коваленко, Ю.А. Іванів, О.О. Крахмалова [та ін.]. – Львів, 2010. – 100 с.
5. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика: [в 5-ти т.]. – Изд. 2-е. / под ред. В.В. Митькова. – М.: ВИДАР, 2011. – 720 с.

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
7. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
8. Graham R. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue. Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the Diagnosis of the BJHS / R. Graham, H. Bird, A. Child // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 1777–1779.
9. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/ STS/SVM // J. Amer. College Cardiology. – 2010. – Vol. 55, Issue 14. – P. 27-129.
10. Keane M.G. Medical Management of Marfan Syndrome / M.G. Keane, R.E. Pyeritz // Circulation. – 2008. – Vol. 117 – P. 2802-2813.

REFERENCES

1. Antomonov M. [Payment threshold (critical) levels acting factors accounting for different types of data from studies hygienic]. Hygiene settlements. 2004;43:573-9. Ukrainian.
2. Bondarenko P. [Small heart abnormalities in the diagnosis of congenital connective tissue dysplasia]. Ukr. kardiolog. journal. 2004;3:66-69. Ukrainian.
3. Insel TN, Gagloyeva LM Kowalski S. [Diagnostic value of specific genotypic markers of renal malformations associated with connective tissue dysplasia syndrome]. Urology. 2000;3:8-9. Ukrainian.
4. Kovalenko VM, Ivaniv YuA, Krahmalova OO, Deyak SI, Osovska NYu, Potashov SV. [Clinical application of echocardiography // Recommendations Working Group on Functional Diagnostic Cardiology Ukrainy and to the Ukrainian Association of Echocardiography]. Lviv, 2010;100. Ukrainian.
5. [A practical guide to ultrasound. General ultrasound diagnosis]: [v 5-ti t.] Izd. 2-e. pod red. V.V. Mitkova. M. VIDAR; 2011. Russian.

6. Rebrov O. [Statistical analysis of medical data. Application of packages STATISTICA.-M.], Mediasphere 2006;312. Ukrainian.
7. O'Brien E, Asmar R, Beilin L. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J. Hypertens. 2005;23:697–701.
8. Graham R. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue. Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the Diagnosis of the BJHS / R. Graham, H. Bird, A. Child . J. Rheumatol. 2000;27:1777–9.
9. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/ STS/SVM // Journal of the American College of Cardiology, Volume 55, Issue 14, 6 April 2010;27-129.
10. Martin G. Keane, Reed E. Pyeritz. Medical Management of Marfan Syndrome . Circulation. 2008;117:2802-13.

Стаття надійшла до редакції
17.06.2014



УДК 616-002.5:616.98:578.828ВІЛ:615.015.8

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

**ВИЗНАЧЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ
У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗ
З РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ
ЗАЛЕЖНО ВІД ВИПАДКУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фізіології
(зав. – д. мед. н., проф. Д.Г. Крижановський)
вул. Бехтерева, 12, Дніпропетровськ, 49115, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of phthysiology
Bekhtereva str., 12, Dnipropetrovsk, 49115, Ukraine
e-mail: Marchenko.n.dn@gmail.com*

Ключові слова: *мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз з розширеною резистентністю, профіль медикаментозної резистентності МБТ*

Key words: *multidrugresistant tuberculosis, tuberculosis with Extremely Drug resistant, the test of drug sensitivity of MBT*

Реферат. *Определение медикаментозной резистентности микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам у больных мультирезистентным туберкулёзом и туберкулёзом с расширенной резистентностью в зависимости от случая заболевания. Крыжановский Д.Г., Марченко Н.А., Фрейвальд В.А. С целью установления профиля медикаментозной резистентности МБТ к основным (I ряда) и резервным (II ряда) противотуберкулёзным препаратам у больных МРТБ и РРТБ, в зависимости от случая заболевания проведено рандомизированное ретроспективное исследование, в котором участвовали 200 больных с МРТБ и РРТБ, лечившиеся в стационаре коммунального учреждения «Днепропетровское областное клиническое объединение «Фтизиатрия» Днепропетровского областного Совета» в течение 2010 - 2012 годов. Данные о больных содержали сведения о случае заболевания и результатах теста медикаментозной чувствительности МБТ. Было выявлено, что среди больных МРТБ частота РРТБ составляет 7,5%. У больных МРТБ по сравнению с больными РРТБ «новые случаи» заболевания диагностированы у 19,5% против 18,5% ($p < 0,05$). У больных МРТБ и РРТБ резистентность МБТ к ПТП чаще развивалась к S - 88,5%, E - 55% и Z - 24%. Среди больных РРТБ при сравнении с МРТБ значительно чаще устанавливали резистентность ко всем ПТП I-II ряда (S, E, Q, Km, Am, Sm, Et, Pt, ПАСК) кроме Z. Наличие МРТБ и РРТБ преобладает у больных, в анамнезе у которых есть предыдущие курсы лечения противотуберкулёзными препаратами, над больными с «новыми случаями» лечения. Развитие резистентности к противотуберкулёзным препаратам зависит от наличия этих препаратов в предыдущих схемах лечения.*

Abstract. *Definition of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs in patients with multidrugresistant tuberculosis and TB with extremely drug resistant depending on the case of the disease. Kryzhanovsky D.G., Marchenko N.A., Freivald V.A. There was studied the profile of drug resistance to the main (I line) and reserve (II line) antituberculosis drugs in patients with MDR and XDR tuberculosis, depending of the case of the disease. According to the randomized retrospective research 200 patients with MDR and XDR tuberculosis, who received treatment in the clinic of hospital Municipal institution «Dnipropetrovsk regional clinical association «Phthysiology» Dnipropetrovsk regional Council» during the period 2010 – 2012 were involved. Data about patients contained the data on a case of the disease and the results of the test of drug sensitivity to MBT. XDR – TB was revealed in 7.5% of patients with MDR tuberculosis. In patients with MDR tuberculosis as compared with patients with XDR tuberculosis «new cases» were diagnosed in 19.5% against 18.5% ($p < 0.05$). In patients with MDR tuberculosis and with XDR tuberculosis resistance to the antituberculosis drug more commonly developed to S - 88.5%, E - 55% and Z - 24%. The presence of MDR-TB and XDR-TB prevails in patients, who underwent previous courses of treatment with anti-TB drugs in case history as compared with patients with «new cases» of treatment. The development of resistance to anti-TB drugs depends on the availability of these drugs in the previous treatment regimens.*

Формування резистентності мікобактерії туберкульозу (МБТ) до стандартної протитуберкульозної терапії є однією з відмінних рис сучасного туберкульозу. В Україні частота первинної резистентності становить від 7 до 20% хворих у різних регіонах країни, а вторинна резистентність сягає близько 75% [7]. Особливу увагу потребують випадки мультирезистентного туберкульозу (МРТБ)¹ та туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ)², методи діагностики та лікування яких досить коштовні. Лікування хворих на МРТБ та РРТБ тривале (близько 2 років), досить вартісне (часто в 100 разів дорожче за чутливий до ліків туберкульоз) і часто супроводжується токсичними побічними явищами [7]. В Україні туберкульоз МРТБ спостерігається майже у 9% хворих з новими випадками туберкульозу³ [5], що є поганим прогностичним показником щодо контролю над епідемією туберкульозу.

Серед хворих на туберкульоз, які мали в анамнезі попередні курси, лікування протитуберкульозними препаратами МРТБ становить від 72 до 82% [4,5]. Причинами розвитку медикаментозної стійкості у таких хворих, у більшості випадків, є нерегулярний прийом препаратів.

Щодо туберкульозу з розширеною резистентністю в Україні тривалий час була відсутня офіційна статистика про частоту випадків через відсутність єдиної стандартної звітності.

Мета дослідження – встановити профіль медикаментозної резистентності МБТ до основних (I ряду) та резервних (II ряду) протитуберкульозних препаратів у хворих на МРТБ та РРТБ, залежно від випадку захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) I та II ряду у хворих на МРТБ та РРТБ залежно від випадку захворювання вивчався у рандомізованому ретроспективному дослідженні. У ньому взяли участь 200 хворих на МРТБ та РРТБ, які лікувалися у стаціонарі комунального закладу «Дніпропетровське обласне клінічне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської об-

¹ **Мультирезистентний туберкульоз.** Це туберкульоз у хворих, які виділяють МБТ з резистентністю як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину.

² **Туберкульоз з розширеною резистентністю.** Резистентність МБТ одночасно до ізоніазиду, рифампіцину та одного з препаратів з 2-х груп ПТП II ряду – аміноглікозидів та фторхінолонів.

³ **Новий випадок.** Пацієнти, які ніколи не отримували протитуберкульозне лікування або лікувалися менше ніж 1 місяць.

ласної Ради» протягом 2010 - 2012 років. Дані про хворих отримувалися з медичних карт стаціонарних хворих, які містили відомості про випадок захворювання та результати тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ.

За визначенням реєстраційних груп хворих згідно з анамнезом попереднього лікування, хворих було розподілено так: «новий випадок» – 37 хворих, «рецидив»⁴ – 50 хворих, «лікування після перерви»⁵ – 4 хворих, «лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії»⁶ – 21 хворий, «лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії»⁷ – 1 хворий та «інші»⁸ – 87 хворих. Усього 200 хворих на туберкульоз, серед них 185 хворих на МРТБ (92,5%) та 15 хворих на РРТБ (7,5%)

Тест на медикаментозну чутливість [8] проводили з колоній МБТ, отриманих під час посіву на рідке живильне середовище ВАСТЕС та стандартне щільне середовище Левенштейна-Йенсена. З цих зразків проводили ТМЧ до таких протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду (H), рифампіцину (R), стрептоміцину (S), етамбутолу (E), піразинаміду (Z), фторхінолонам (Q), канаміцину (Km), амікацину (Am) та капреоміцину (Cm), етіонаміду (Et), протіонаміду (Pt), ПАСКу (PAS). Визначали частоту та профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду у всіх 200 хворих.

Дані результатів обстеження хворих на туберкульоз обробляли та обчислювали за допомогою програми MS Excel.

Статистичну обробку проводили за параметричними та непараметричними методами статистики [2]. Обраховували й визначали середню арифметичну показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінку вірогідності різниці визначали за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із засто-

⁴ **Рецидив.** Пацієнти, в яких визначають активацію туберкульозного процесу, які раніше хворіли на туберкульоз, завершили основний курс хіміотерапії та вважалися вилікованими.

⁵ **Лікування після перерви.** Пацієнти, які повернулись до лікування після перерви 2 та більше місяців.

⁶ **Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії.** Пацієнти, у яких вперше діагностовано МРТБ з мокротиння при збереженій чутливості (відсутності бактеріовиділення) на початку лікування.

⁷ **Лікування після невдачі повторного курсу лікування.** Пацієнти, у яких вперше діагностовано МРТБ з мокротиння, яке відбиралося при моніторингу лікування за 2 категорією (випадки рецидиву, невдачі лікування та лікування після перерви) при збереженій чутливості (відсутності бактеріовиділення)

⁸ **Інші.** Пацієнти з підтвердженими випадками МРТБ/РРТБ. Ця група включає хронічних хворих на ТБ, які раніше без ефекту і/або з перервами лікувалися протитуберкульозними препаратами I та II ряду, у т.ч. епізодично та поза стандартними схемами.

суванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлксона-Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед хворих на МРТБ (табл.1) частота РРТБ становила 7,5%. Серед контингенту хворих на МРТБ та РРТБ більшість становлять пацієнти з випадком «інші», значно менше – «рецидиви» та з «новими випадками». Менш поширені – «лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії», «лікування після перерви» та «лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії».

У хворих на МРТБ порівняно з хворими на РРТБ (табл. 2) «нові випадки» захворювання було діагностовано у 19,5% проти 6,7% ($p < 0,05$), випадки «рецидиви» діагностовано майже в однаковій кількості (у 24,8% та 26,6%). Випадки «лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії» частіше зустрічається у хворих на МРТБ, ніж на РРТБ (10,8% та 6,7%), випадки «інші» частіше у

хворих на РРТБ, ніж на МРТБ (60% та 42,2%). Випадки «лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії» та «лікування після перерви» у хворих на РРТБ не виявлені.

Таблиця 1

Результати ТМЧ у хворих на МРТБ

	Абс. кількість	%
МРТБ	185	92,5
РРТБ	15	7,5
Всього	200	100

Таблиця 2

Результати ТМЧ у хворих на МРТБ та РРТБ залежно від анамнезу попереднього лікування

Групи хворих з випадками ТБ	МРТБ		РРТБ		Всього МРТБ та РРТБ	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%	абс. кількість	%
«Новий випадок»	36	19,5	1	6,7	37	18,5
«Рецидив»	46	24,8	4	26,6	50	25
«Лікування після перерви»	4	2,2	-	-	4	2
«Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії»	20	10,8	1	6,7	21	10,5
«Лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії»	1	0,5	-	-	1	0,5
«Інші»	78	42,2	9	60	87	43,5
Загалом	185	100	15	100	200	100

Резистентність МБТ до ПТП (табл.3) виявили частіше до S–88,5%, E – 55% та Z – 24%. Серед хворих на РРТБ порівняно з МРТБ значно часті-

ше встановлювали резистентність до усіх ПТП I-II ряду S, E, Q, Km, Am, Cm, Et, Pt, PAS) крім Z.

Таблиця 3

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ та РРТБ до ПТП I-II ряду

Препарат, до якого визначали резистентність МБТ з будь-якої комбінації	МРТБ (n=185)		РРТБ (n=15)		Загалом (n=200)	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%	абс. кількість	%
S	164	88,6	13	86,7	177	88,5
E	97	52,4	13	86,7	110	55
Z	45	24,3	3	20	48	24
Km (Am,Cm)	27	14,6	15	100	42	21
Et (Pt)	31	16,7	5	33,3	36	18
Q	15	8,1	15	100	30	15
PAS	7	3,8	2	13,3	9	4,5

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ залежно від анамнезу попереднього лікування до ПТП I-II ряду

Групи хворих з випадками ТБ		Препарат, до якого визначали резистентність МБТ з будь-якої комбінації						
		S	E	Z	Km (Am, Cm)	Et (Pt)	Q	PAS
«Новий випадок (n=36)»	Абс. кількість	35	17	7	4	7	1	2
	%	97,2	47,2	19,4	11,1	19,4	2,8	5,5
«Рецидив» (n=46)»	Абс. кількість	42	25	13	6	9	3	1
	%	91,3	54,3	28,3	13	19,6	6,5	2,2
«Лікування після перерви» (n=4)»	Абс. кількість	4	2	-	1	1	-	-
	%	100	50	-	25	25	-	-
«Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії» (n=20)»	Абс. кількість	15	13	7	1	2	4	-
	%	75	65	35	100	10	20	-
«Лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії» (n=1)»	Абс. кількість	1	1	1	-	-	-	-
	%	100	100	100	-	-	-	-
«Інші» (n=78)»	Абс. кількість	67	39	17	15	12	7	4
	%	85,9	50	21,8	19,2	15,4	8,9	5,1

У хворих на МРТБ з «новими випадками» захворювання (табл. 4) порівняно з лікуванням після перерви», «лікуванням після невдачі 1-го курсу лікування» та «лікуванням після невдачі повторного курсу лікування», «рецидив» та «ін-

ші» значно рідше спостерігається резистентність до Km, Am, Cm, Q.

У хворих на РРТБ при всіх випадках захворювання (табл. 5) частота резистентності майже однакова.

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на РРТБ залежно від анамнезу попереднього лікування до ПТП I-II ряду

Групи хворих з випадками ТБ		Препарат, до якого визначали резистентність МБТ з будь-якої комбінації						
		S	E	Z	Km (Am, Cm)	Et (Pt)	Q	PAS
«Новий випадок (n=1)»	Абс. кількість	1	1	-	1	-	1	-
	%	100	100	-	100	-	100	-
«Рецидив» (n=4)»	Абс. кількість	4	4	1	4	1	4	-
	%	100	100	25	100	25	100	-
«Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії» (n=1)»	Абс. кількість	1	-	-	1	-	1	-
	%	100	-	-	100	-	100	-
«Інші» (n=9)»	Абс. кількість	8	8	2	9	4	9	2
	%	88,9	88,9	22,2	100	44,4	100	22,2

ВИСНОВКИ

1. У хворих на МРТБ порівняно з хворими на РРТБ «нові випадки» захворювання діагностовано у 19,5% проти 18,5% ($p < 0,05$).

2. У хворих на МРТБ та РРТБ резистентність МБТ до ПТП частіше розвивалася до S – 88,5%, E – 55% та Z – 24%. Серед хворих на РРТБ порівняно з МРТБ значно частіше встановлювали резистентність до усіх ПТП I-II ряду S, E, Q, Km, Am, Cm, Et, Pt, PAS) крім Z.

3. Наявність МРТБ та РРТБ превалює у хворих, в анамнезі у яких є попередні курси

лікування протитуберкульозними препаратами над хворими з «новими випадками» лікування.

4. Розвиток резистентності до протитуберкульозних препаратів залежить від наявності цих препаратів у попередніх стандартних схемах лікування, що дозволяє зробити висновок про те, що основною причиною розвитку резистентності є неправильний (нерегулярний) прийом протитуберкульозних препаратів. Тому для подолання проблеми резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів необхідно підсилити контроль над лікуванням хворих на туберкульоз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.

2. Гланц С. Медико-біологічна статистика / С. Гланц // [пер. с англ.]. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

3. Журило О.А. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів / О.А. Журило, А.І. Барбова, С.В. Миронченко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 1. – С. 8-12.

4. Мельник В.М. Хіміорезистентний туберкульоз: стан та проблеми в Україні / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5. – С. 43-45.

5. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання / Н.А. Литвиненко, С.О. Черенко, М.В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4(11). – С. 85-91.

6. Спектр лікарської устійливості M. Tuberculosis у больних туберкульозом лёгких при полірезистентності, множинній і обширній лікарській устійливості / О.Г. Комиссарова, В.В. Ерохин, Р.Ю. Абдуллаев [и др.] // Туберкульоз і болізни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 202.

7. Туберкульоз, організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю /

Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко, С.В. Лірник. – К.: Здоров'я, 2010. – 447 с.

8. Фещенко Ю.І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом / Ю.І. Фещенко, М.В. Мельник. – К.: Здоров'я, 2013. – 704 с.

9. Фещенко Ю.І. Стандарти діагностики та лікування туберкульозу / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенко // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 1. – С. 2-8.

10. Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively drug-resistant tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran / Ali Akbar, Masjedi Mohammad Reza, Farnia Parissa [et al.] // Chest. – 2009. – Vol.136. – P. 420-425.

11. Fattorini L. Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new treat / L. Fattorini, G.V. Migliori, A. Gassone // Ann. Ist. Super Sanita. – 2007. – Vol.43, N4 – P. 317-319.

12. Jones K.D. Extensively drug-resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: an emerging public-health concern / K.D. Jones, T. Hesketh, J. Yudkin // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyd. – 2008. – Vol. 102, N3. – P. 219-224.

13. National anti-tuberculosis drug resistance study in Tanzania / T.M. Chonde, D.I. Basra, S.G. Mfinanga [et al.] // Inter. J. Tuberculosis Lung Disease. – 2010. – Vol. 14, N 8. – P. 967-972.

14. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among newly diagnosed cases of sputum-positive pulmonary tuberculosis / S.R. Sharma, S. Kumar, P.K. Saha [et al.] // Indian J. Med. Res. – 2011. – Vol.133. – P. 308-311.

REFERENCES

1. Aleksandrina TA. [Features of TB epidemic in Ukraine]. Tuberkul'oz. Legenevi zakhvoryuvannya. VIL-infektsiya. 2012;2:7-13. Ukraine.

2. Glants S. [Medical-biologic statistics]. 1998;459. Russian.

3. Zhurilo OA, Barbova AI, Mironchenko SV. [Modern bacteriological methods of TB diagnostics and determination of drug resistance to antimycobacterial drugs]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2009;1:8-12. Ukraine.

4. Mel'nik VM, Novozhilova IO, Matusevich VG. [Chemioresistant tuberculosis: the state and problems in Ukraine]. Ukraïns'kiy medichniy chasopis. 2013;5:43-45. Ukraine.

5. Litvinenko NA, Cheren'ko SO, Pogrebna MV. [Profile of drug resistance MBT to anti-TB drugs for MDR-TB patients and TB patients with XDR-TB resistance MBT, depending on the case of disease]. Tuberkul'oz. Legenevi zakhvoryuvannya. VIL-infektsiya. 2012;4:85-91. Ukraine.

6. Komissarova IG, Erokhin VV, Abdullaev RYu. [Range of M. Tuberculosis drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in polyresistant, multiple and extensive drug resistance]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011;4:202. Russian.

7. Feshchenko YuI, Mel'nik VM, Turchenko LV, Lirnik SV. [Tuberculosis, organization of diagnostics, treatment, prevention, and control over mortality]. *K.: Zdorov'ya*. 2010;447. Ukraine.

8. Feshchenko YuI, Mel'nik MV. [Organization of control over chemoresistant tuberculosis]. *K.: Zdorov'ya*. 2013;704. Ukraine.

9. Feshchenko YuI, Cheren'ko SO. [Standards for the diagnosis and treatment of tuberculosis]. *Visnik farmakologii ta farmatsii*. 2008;1:2-8. Ukraine.

10. Akbar Ali, Reza Masjedi Mohammad, Parissa Farnia. Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively drug-

resistant tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran. *Chest*. 2009;136:420-5.

11. Fattorini L, Migliori GV, Gassone A. Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new treat. *Ann. Ist. Super Sanita*. 2007;4:317-19.

12. Jones KD, Hesketh T, Yudkin J. Extensively drug-resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: an emerging public-health concern. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyd*. 2008;102(3):219-24.

13. Chonde TM, Basra DI, Mfinanga SG. National anti-tuberculosis drug resistance study in Tanzania. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(8):967-72.

14. Sharma SR, Kumar S, Saha PK. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among newly diagnosed cases of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Indian J. Med. Res*. 2011;133:308-11.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2014



УДК 616.379-008.64:611.018.74-008.6:616.61:577.115:616.12-008.64-08

Н.О. Перцева

ДИНАМІКА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, НЕФРОПАТИЧНИХ І ДИСЛІПІДЕМІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З НЕДОСТАТНЬОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ПРОТЯГОМ 1 РОКУ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії № 2
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Hospital Therapy N 2
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: npertseva@dsma.dp.ua*

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, недостатня компенсація, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, функція нирок, ліпідемічний профіль, блокатори рецепторів ангіотензину II

Key words: diabetes mellitus type 2, insufficient compensation, arterial hypertension, endothelial dysfunction, renal function, lipidemic profile, angiotensin II receptor antagonists

Реферат. Динамика эндотелиальной дисфункции, нефропатических и дислипидемических нарушений у больных с недостаточной компенсацией сахарного диабета 2 типа в течение 1 года применения блокаторов рецепторов ангиотензина II для коррекции артериальной гипертензии. Перцева Н.О. Цель данного исследования заключалась в определении динамики изменений эндотелиальной дисфункции, степени

нефропатических и дислипидемических нарушений у больных с недостаточной компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией при коррекции артериального давления с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II в течение 1 года. У больных сахарным диабетом 2 типа с недостаточной компенсацией гипергликемии на фоне стандартного лечения артериальной гипертензии при нормализации уровня гликированного гемоглобина у 61,9% пациентов происходят частичная редукция маркеров эндотелиальной дисфункции, регрессия микроальбуминурии у 32,3% больных, а также нормализация концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов через 1 год лечения. Антигипертензивная терапия больных с недостаточной компенсацией гипергликемии с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II существенно превышает по своей эффективности стандартную лечебную тактику по влиянию на развитие эндотелиальной дисфункции на фоне нормализации нефропатических и дислипидемических нарушений. В течение 1 года лечения артериальной гипертензии с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II концентрации эндотелина-1 и тромбомодулина уменьшаются более чем вдвое относительно начальных значений, уровень фактора Виллебранда снижается на 67,4% ($p < 0,05$). В данной группе уровень гликированного гемоглобина нормализуется у 73,3% пациентов, регрессия микроальбуминурии достигается у 54,7% больных.

Abstract. Dynamics of endothelial dysfunction, nephropathic and dyslipidemic disorders in patients with insufficient glycemic compensation of type 2 diabetes mellitus during 1 year of application of angiotensin II receptor antagonists for hypertension correction. Pertseva N.O. *The purpose of this study was to determine the dynamics of endothelial dysfunction, nephropathic and dyslipidemic disorders in patients with an insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus and hypertension in the correction of blood pressure using angiotensin II receptor antagonists for 1 year. In patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient compensation of hyperglycemia on the background of the standard treatment of hypertension in the normalization of glycated hemoglobin in 61.9% of patients, partial reduction of markers of endothelial dysfunction, regression of microalbuminuria in 32.3% of patients, as well as the normalization of concentrations of low density lipoproteins cholesterol and triglycerides occur after 1 year of treatment. Antihypertensive treatment of patients with insufficient compensation of hyperglycemia using angiotensin II receptor antagonists significantly more effective than standard treatment rule tactics by the influence on development of endothelial dysfunction on the background of normalization of nephropathic and dyslipidemic disorders. Within one year of treatment of hypertension with angiotensin II receptor antagonists concentrations of endothelin-1 and thrombomodulin reduced more than doubled relative to the initial values, the level of von Willebrand factor decreases by 67.4% ($p < 0,05$). In this group, the level of glycated hemoglobin returns to the norm in 73.3% of patients, regression of microalbuminuria is achieved in 54.7% of patients.*

Підвищений ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень, який спостерігається при поєднанні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ), зумовлює необхідність активного пошуку оптимальних способів їх корекції [3, 5, 8]. За умов прогнозованого зростання числа хворих такого контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів представляється особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макро-судинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, в тому числі пов'язаними з розладами функції ендотелію, нирок, дисліпідемією [2, 10, 11].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність попередження органних уражень, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовуються з цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7]. У декількох крупних рандомізованих дослід-

женнях доведено клінічну ефективність БРА II у хворих на ЦД 2 типу з АГ. Зокрема, у міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні RENAAL було показано, що застосування лозартану порівняно з плацебо викликає зниження протеїнурії на 35%, частоти збільшення більше ніж удвічі, рівня сироваткового креатиніну на 25% і на 28% ризику розвитку термінальної ниркової недостатності протягом 3,4 років [7].

Проте сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції мають фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [6, 9]. Крім того, потребують вивчення питання, пов'язані зі станом нефропатичних і дисліпідемічних розладів протягом тривалого лікування АГ із залученням БРА II у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією глікемії.

Мета цього дослідження полягає у визначенні динаміки змін ступеня ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу

і АГ при корекції артеріального тиску із залученням БРА ІІ протягом 1 року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено лікування і обстеження 87 хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії з АГ (жінок – 73, чоловіків – 14) протягом 1 року. Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. Обидві клінічні групи були зіставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ лозартан (Лозап®, Zentiva). У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), проводили дослідження таких спеціальних клініко-лабораторних параметрів: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявність мікроальбумінурії (МАУ); швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили на початку дослідження, через 3, 6, 9 і 12 місяців лікування відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка змін рівня концентрації HbA1c протягом тривалого лікування АГ у пацієнтів з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ

свідчила про достовірне перевищення середнього показника в обох клінічних групах на всіх етапах дослідження (рис. 1), проте впродовж 1 року у 26 (61,9%) з 42 хворих групи порівняння спостерігалось зниження концентрації глікованого гемоглобіну нижче 7%. При застосуванні адекватної гіпоглікемічної терапії у хворих основної групи, які приймали БРА ІІ для лікування АГ, нормалізація рівня глікованого гемоглобіну спостерігалась у 33 (73,3%) з 45 хворих починаючи з 9-го місяця лікування.

У хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії при визначенні середніх рівнів САТ і ДАТ в обох досліджуваних клінічних групах не спостерігалось статистично вагомих змін показників протягом лікування порівняно з початковими значеннями і по відношенню до контрольних величин АТ. Через 3 і 6 місяців дослідження в обох групах пацієнтів суттєві зміни САТ і ДАТ були відсутні. Через 9 місяців гіпотензивний ефект проведеної терапії із застосуванням БРА ІІ дозволив досягти цільових значень артеріального тиску у 29 (64,4%) хворих. У групі порівняння у цей термін пацієнтів з цільовими цифрами АТ було лише 47,6%, як і на початку дослідження. Через 1 рік спостережень у хворих на ЦД з недостатньою компенсацією гіперглікемії в основній клінічній групі цільовий рівень АТ був досягнутий у 37 (82,2%) пацієнтів, у групі порівняння – у 30 (71,4%) хворих.

Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, рівні яких були різко підвищеними на початку дослідження у всіх хворих в обох клінічних групах, показало їх суттєву динаміку протягом тривалої терапії. У пацієнтів групи порівняння через 3 і 6 місяців терапії спостерігались незначні зміни концентрації ендотеліну-1 відносно початкового рівня (рис. 2), через 9 місяців дослідження відзначалось достовірне зниження концентрації означеного фактора у цих пацієнтів – на 30,5%, через 1 рік лікування – на 43,3%.

У хворих основної клінічної групи істотна редукція вмісту ендотеліну-1 відносно початкового значення спостерігалась починаючи від 6-го місяця застосування БРА ІІ – на 27,4% ($p < 0,05$), через 9 місяців – на 40,1% ($p < 0,05$), через 12 місяців – на 54,2% ($p < 0,05$). Всі отримані зміни параметра у більшості хворих спостерігались у межах референсного діапазону, але на всіх етапах спостереження багаторазово і достовірно перевищували середню концентрацію ендотеліну-1 у контрольній групі.

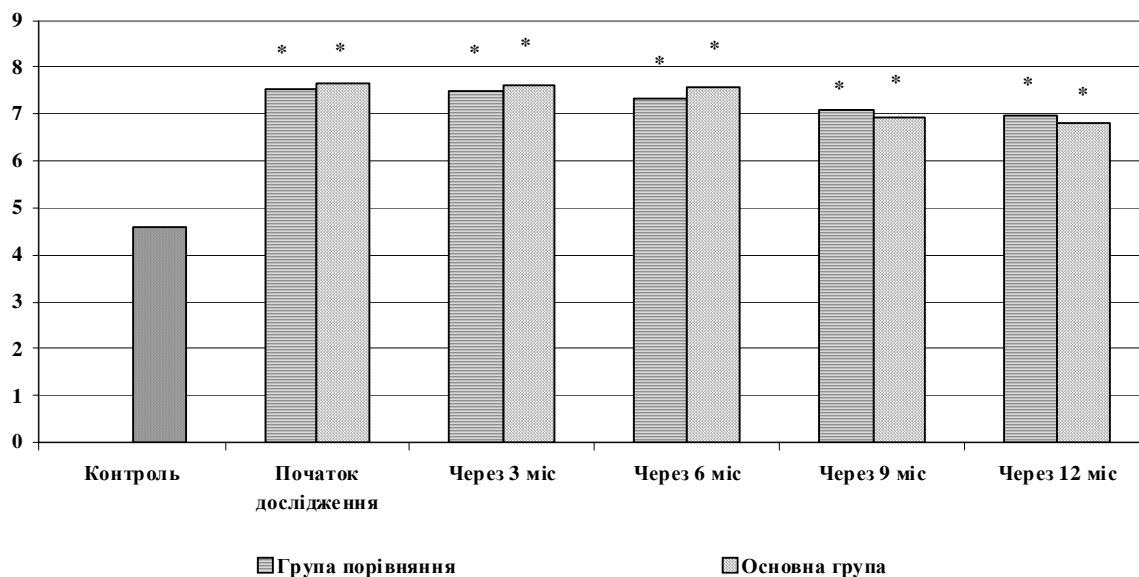


Рис. 1. Динаміка змін рівня НbA1с (%) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю (p<0,05)

При вивченні динаміки рівня фактора Вілебранда як одного з маркерів ендотеліальної дисфункції була отримана динаміка, що співпадала з такою щодо концентрації ендотеліну-1. По-перше, вміст фактора Вілебранда залишався значно підвищеним протягом всього періоду дослідження у більшості хворих в обох клінічних групах. По-друге, протягом тривалої терапії впродовж 1 року спостерігалася істотна динаміка

параметра (рис. 3). Зокрема, у перші 6 місяців лікування хворих групи порівняння спостерігалися незначні коливання концентрації фактора Вілебранда, через 9 місяців дослідження відзначалося помірне зниження його концентрації порівняно з вихідним рівнем і лише через 1 рік лікування у цих хворих редукція вмісту фактора сягала достовірного зниження на 26,2%.

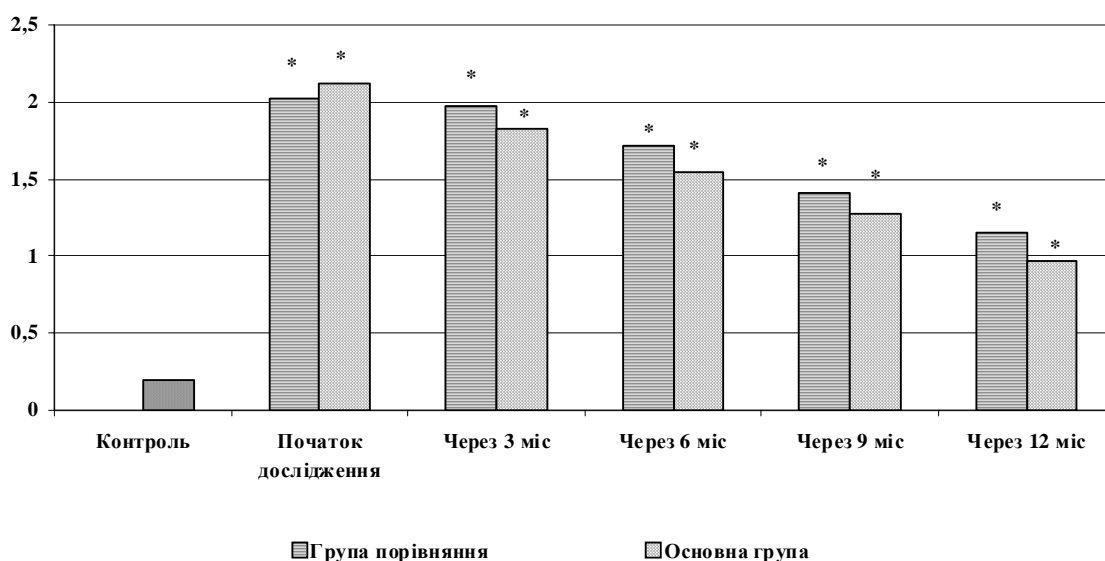


Рис. 2. Динаміка змін рівня ендотеліну-1 (фмоль/мл) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю (p<0,05)

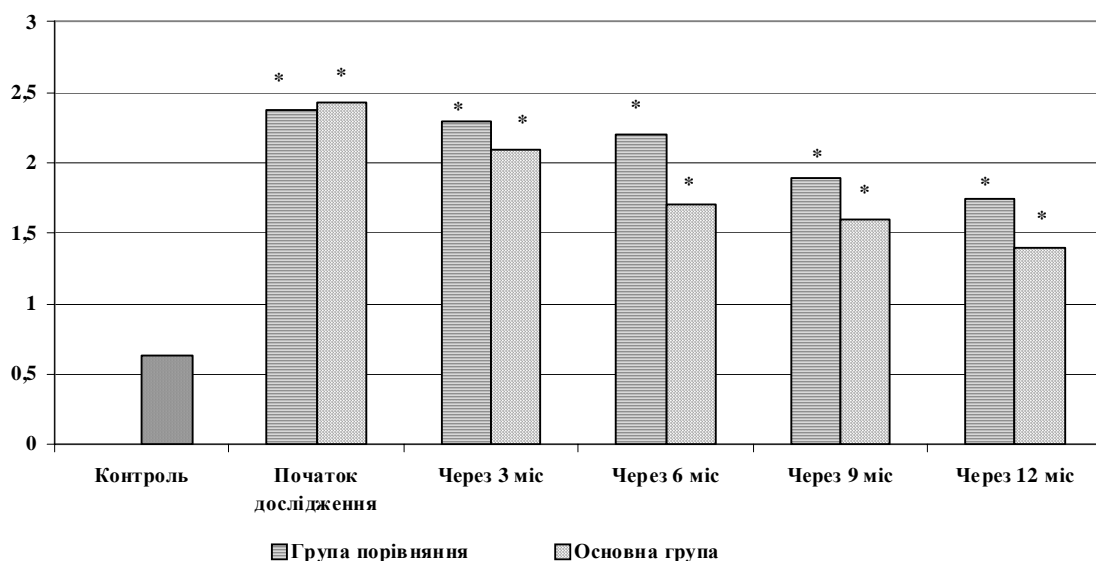


Рис. 3. Динаміка змін рівня фактора Вілебранда (од/мл) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ($p < 0,05$)

У групі хворих, які отримували БРА II для корекції АГ, статистично вагоме зниження рівня параметра спостерігалось через 6 місяців лікування (-30,0%) і наприкінці дослідження досягло -42,4% ($p < 0,05$). У більшості пацієнтів зміни параметра протягом 1 року перевищували верхню межу референсного діапазону, достовірно перевищуючи середню концентрацію маркера у контрольній групі; лише в основній клінічній групі у 37,8% хворих спостерігалася нормалізація рівня фактора Вілебранда через 9 місяців

лікування і в 55,5% пацієнтів – після 1 року терапії АГ із застосуванням БРА II.

Визначення концентрації тромбомодуліну у динаміці терапії хворих на ЦД з недостатньою компенсацією гіперглікемії виявило суттєву стійкість його підвищеного рівня протягом 9 місяців стандартного лікування АГ; у цих хворих лише наприкінці 1 року терапії спостерігалось достовірне зниження рівня маркера на 32,4% порівняно з початковими значеннями (рис. 4).

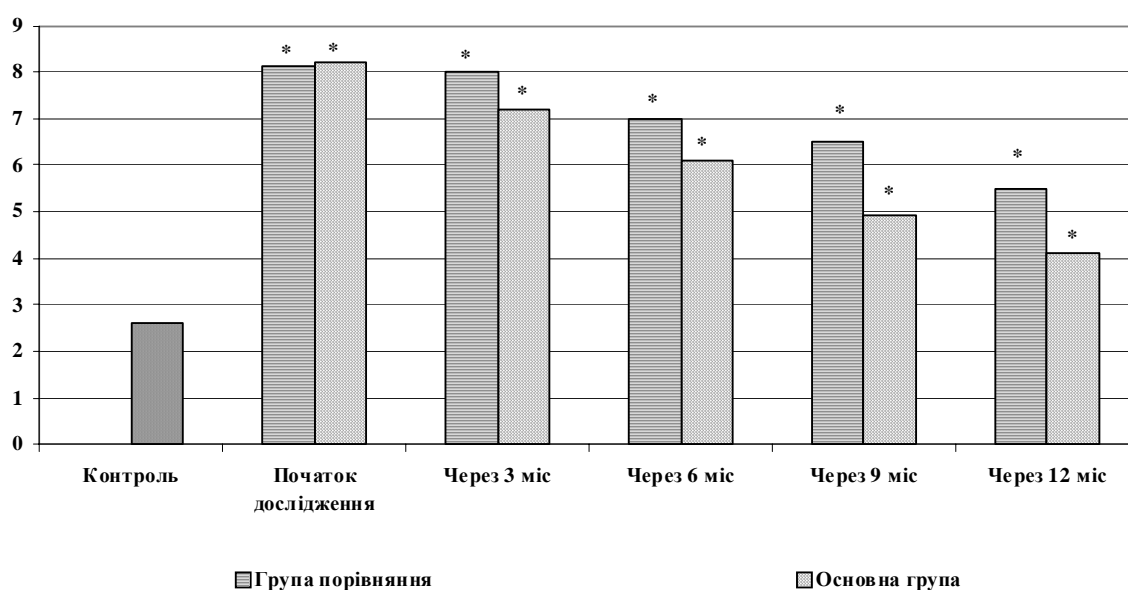


Рис. 4. Динаміка змін рівня тромбомодуліну (нг/мл) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ($p < 0,05$)

У хворих основної клінічної групи редукція вмісту тромбомодуліну здійснювалась більш активно. Зокрема, через 3 місяці лікування у більшості пацієнтів значення параметра не перевищували верхньої межі референтного інтервалу, через 6 місяців концентрація маркера знижувалась на 25,9% ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем, через 9 місяців – на 40,5% ($p < 0,05$), через 12 місяців – на 50,2% ($p < 0,05$).

На початку дослідження у 69,7% хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ рівень альбумінурії перевищував

20 мг/л, але протягом тривалої терапії спостерігалися суттєві зміни, що залежали від виду застосованої корекції АГ (рис. 5). Зокрема, у хворих, які отримували стандартну терапію, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії, але в пацієнтів основної групи лікування із залученням БРА II супроводжувалось достовірним зниженням середнього рівня альбумінурії через 6 місяців на 25,4%, причому у цей період вдавалося досягти регресії мікроальбумінурії у 27,5% хворих.

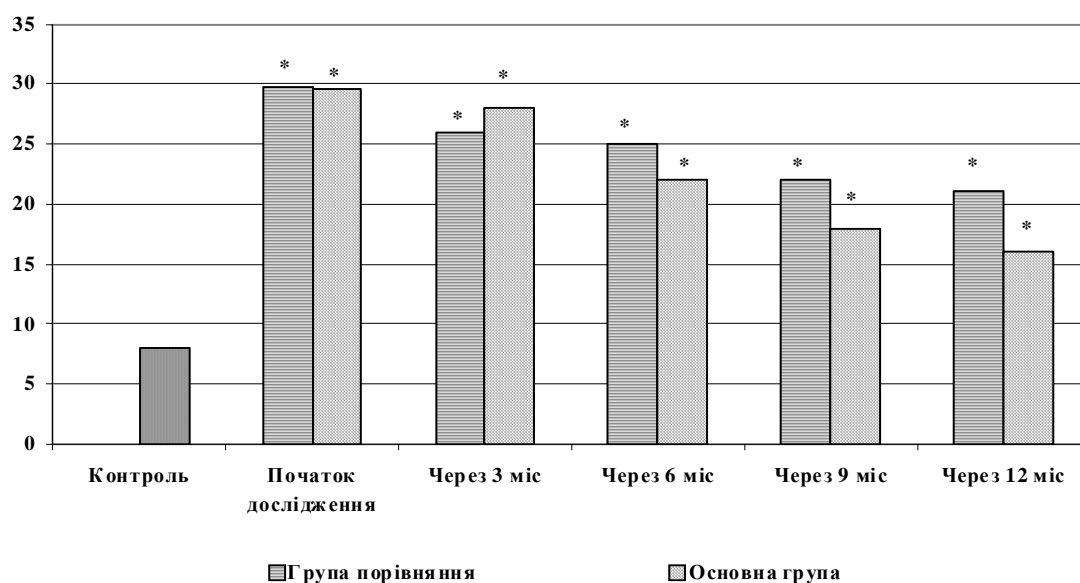


Рис. 5. Динаміка змін рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ($p < 0,05$)

Через 9 місяців рівень альбумінурії у пацієнтів основної групи продовжував достовірно перевищувати показник контрольної групи, проте порівняно з початковими значеннями знижувався в середньому на 39,0% ($p < 0,05$), через 12 місяців – на 45,8% ($p < 0,05$). Наприкінці дослідження регресія мікроальбумінурії спостерігалась у 54,7%. У групі порівняння динаміка змін альбумінурії після 6 місяців стандартного лікування АГ також була позитивною, проте більш стриманою. Після 1 року терапії у цих хворих вдалося викликати регресію мікроальбумінурії у 32,3% спостережень. Після лікування макроальбумінурія не виявлялася в жодного з хворих.

Визначення ШКФ і концентрації сечовини, які на початку дослідження в основній групі й у групі порівняння не відрізнялись від контрольних величин, не виявило будь-яких істотних змін параметрів протягом всього періоду спостережень, коливаючись у межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв і відповідаючи незначно зниженому рівню. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої межі референтного інтервалу і суттєво не відрізнялись від контролю, а також від величин параметрів на початку лікування в обох клінічних групах.

При визначенні концентрації креатиніну в обох досліджуваних клінічних групах спостерігався дещо підвищений рівень показника як на початку лікування, так і впродовж 1 року спостереження, проте за рахунок широкого варіювання величин різниця з контрольним рівнем не сягала статистичної значущості. Слід відзначити, що в жодного хворого досліджуваних груп рівень креатиніну не виходив за межі референтної норми.

Визначення концентрацій загального холестерину і холестерину ЛПВЩ не виявило достовірних відмінностей у крові пацієнтів з ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ від середніх значень контрольної групи як

на початку лікування, так і протягом 1 року досліджень. У більшості пацієнтів обох клінічних груп рівень загального холестерину перевищував 4,5 ммоль/л, проте наприкінці лікування цільових значень вдавалося досягти в 71,1% хворих основної групи і 59,5% пацієнтів групи порівняння.

Високий і статистично вагомий початковий рівень холестерину ЛПНЩ (на 63,8%-68,6% порівняно з контролем) втрачав достовірно підвищені значення у групі порівняння починаючи з 9-го місяця лікування, в основній клінічній групі, де корекція АГ включала застосування БРА II, – починаючи з 6-го місяця терапії (рис. 6).

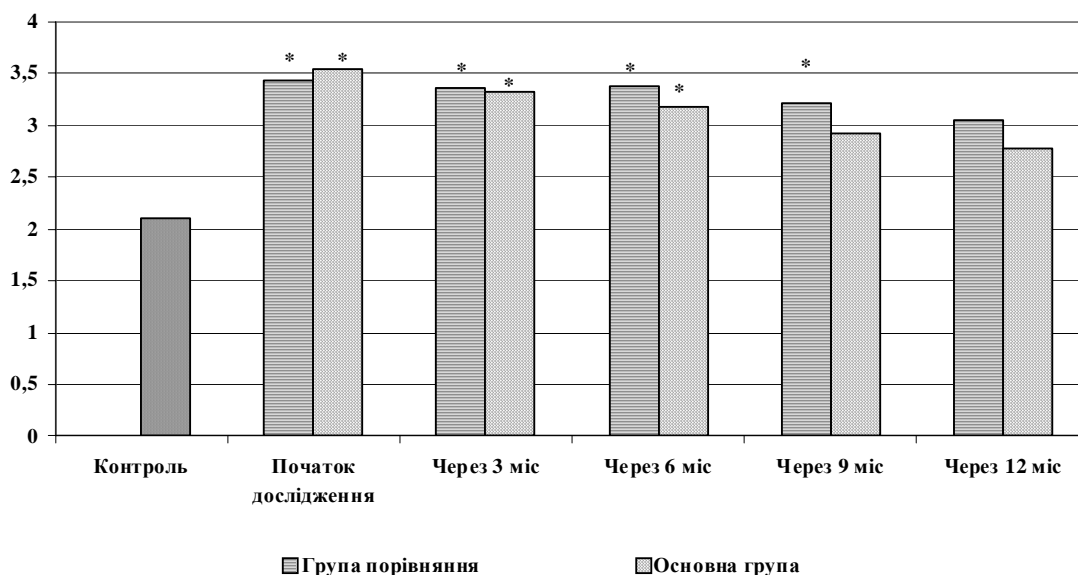


Рис. 6. Динаміка змін концентрації ЛПНЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ($p < 0,05$)

У більшості хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ визначалась гіпертригліцеридемія. Середній рівень тригліцеридів у групі порівняння на 79,9% ($p < 0,05$) перевищував контрольні значення, в основній групі хворих – на 71,2% ($p < 0,05$). Протягом стандартного лікування АГ концентрація тригліцеридів залишалася достовірно підвищеною включно до 9-го місяця спостережень. Лише наприкінці лікування у цих пацієнтів ступінь гіпертригліцеридемії

втрачав вірогідність порівняно з контрольним значенням. Навпаки, в основній клінічній групі нормалізація параметра спостерігалася вже на 6-му місяці лікування (рис. 7). Через 12 місяців дослідження рівень тригліцеридів на 25,2% ($p < 0,05$) поступався початковому значенню. Слід зазначити, що наприкінці спостережень у 83,3% хворих групи порівняння і 88,9% пацієнтів основної групи концентрація тригліцеридів не перевищувала 1,7 ммоль/л.

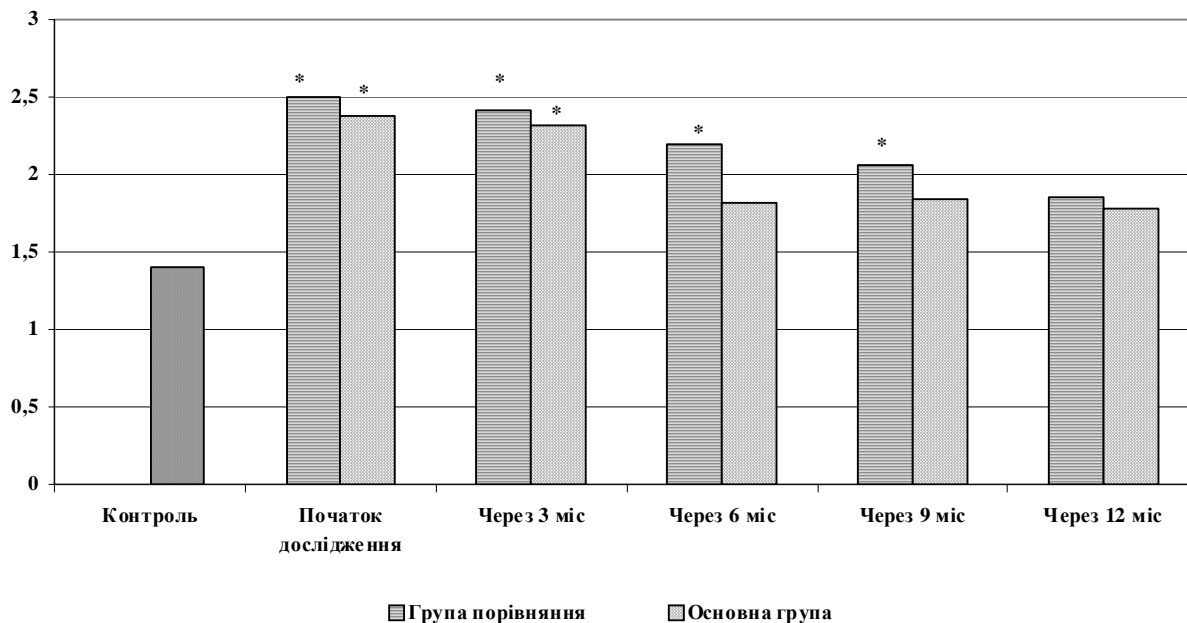


Рис. 7. Динаміка змін концентрації тригліцеридів (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ($p < 0,05$)

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД 2 типу і АГ з недостатньою компенсацією гіперглікемії на тлі стандартного лікування АГ при нормалізації рівня глікованого гемоглобіну у 61,9% пацієнтів відбуваються часткова редукція маркерів ендотеліальної дисфункції, регресія мікроальбумінурії у 32,3% хворих, а також нормалізація концентрацій холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів через 1 рік лікування.

2. Антигіпертензивна терапія хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II істотно перевищує за своєю ефективністю стан-

дартну лікувальну тактику за впливом на розвиток ендотеліальної дисфункції на тлі нормалізації нефропатичних і дисліпідемічних порушень.

3. Протягом 1 року лікування АГ з використанням блокаторів рецепторів ангіотензину II концентрації ендотеліну-1 і тромбомодуліну зменшуються більше ніж удвічі відносно початкових значень, рівень фактора Вілебранда знижується на 67,4% ($p < 0,05$). У цій групі рівень глікованого гемоглобіну нормалізується у 73,3% пацієнтів, регресія мікроальбумінурії досягається у 54,7% хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х т. / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
 2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
 3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Терапевт. архив. – 1999. - № 10. – С. 15-20.

4. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
 5. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 480 с.
 6. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, N 12. – P. 1563-1574.

7. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. Zeeuw [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861-869.

8. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.

9. Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment

/ S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, N 5. – P. 541-549.

10. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18-24.

11. Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M. N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

REFERENCES

1. Alekseev VV, Karpishchenko AI. [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012;472. Russian.

2. Ametov AS. [Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012;704. Russian.

3. Zimin Y. [Arterial hypertension in diabetes mellitus: pathogenesis and treatment characteristics (review)]. Ter. archive. 1999;10:15-20. Russian.

4. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow: Vysshaya shkola, 1990;352. Russian.

5. Dedov II, Shestakova MV, editors. [Diabetes: acute and chronic complications]. Moscow: "Publishing house "Medical Information Agency", 2011;480. Russian.

6. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. Free Rad. Biol. Med. 2003;34(12):1563-74.

7. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med. 2001;345:861-9.

8. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. Hypertension. 1997;15(2):55-62.

9. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2009;7(5):541-9.

10. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc. Diabetol. 2013;13:18-24.

11. Xu J, Zou MN. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. Circulation. 2009;13:1266-86.

Стаття надійшла до редакції
10.09.2014



УДК 616.22-007.271-089:615.849.19

А.А. Чернокур

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

кафедра оториноларингологии

(зав. – д. мед. н., проф. В.В. Березнюк)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of otorhinolaryngology

Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: onkolog@ua.fm

Ключевые слова: *папилломатоз гортани, стеноз гортани, полупроводниковый лазер*

Key words: *laryngeal papillomatosis, laryngeal stenosis, semiconductor laser*

Реферат. Хірургічне лікування стенозів гортані із застосуванням напівпровідникового лазера. **Чернокур О.А.** У статті відображені сучасні тенденції в лікуванні захворювань гортані, що супроводжуються стенозом і порушенням фонаторної функції, таких як папіломатоз гортані і двосторонній парез зворотного

нерва гортані. Актуальність хірургічного лікування двостороннього парезу зворотного нерва гортані зумовлена тим, що значна частина хворих з цією патологією - особи голосових професій і для них функціональний результат операції визначає якість життя, професійну придатність. Використання напівпровідникового лазера зумовлює хороший функціональний результат при цій патології. Метою дослідження стало підвищення ефективності лікування хворих з папіломатозом гортані і при двосторонньому парезі зворотного нерва гортані. Всім хворим було проведено хірургічне лікування із застосуванням напівпровідникового лазера «Ліка-хірург». Результати лікування хворих дозволили зробити висновок, що мікродіарингоскопія з лазерною вaporeзацією папілом приводить до скорочення частоти рецидивів захворювання протягом першого року після операції на 15,4% порівняно з контрольною групою. Використання напівпровідникового лазера у хворих з двостороннім парезом гортані дозволяє більш ефективно відновити компенсоване дихання через природні дихальні шляхи порівняно з контрольною групою пацієнтів. Застосування лазера в фонохірургії дозволяє зберегти хорошу голосову функцію у 76,9% пацієнтів.

Abstract. Surgical treatment of laryngeal stenosis with semiconductor laser. Chernokur A.A. *The article reflects the current trends in the treatment of diseases of the larynx, accompanied by stenosis and impaired fonatory function, such as laryngeal papillomatosis and double-sided paresis of the recurrent larynx nerve. Actuality of surgical treatment of bilateral paresis of the recurrent larynx nerve is due to the fact that a significant proportion of patients with this disease are persons of vocal professions and functional result of the operation determines the quality of life, professional suitability. Using semiconductor laser causes a good functional outcome in this pathology treatment. The aim of the study was to improve the effectiveness of treatment of patients with laryngeal papillomatosis and with bilateral paresis of the recurrent larynx nerve. All patients underwent surgery with using semiconductor laser "Lika - surgeon." Results of treatment made it possible to draw a conclusion that microlaryngoscopy with laser vaporization of papillomas can reduce frequency of relapses by 15.4% during the first year after surgery as compared to the control group. Using of semiconductor laser in patients with bilateral paresis of the larynx allows to more effectively restore compensated breathing through upper airways as compared with the control group. Application of laser in phonosurgery allow to save a good voice function in 76.9% of patients.*

Современная эндоларингеальная микрохирургия, в основе которой лежит использование функционально-щадящих методов хирургического лечения с применением высокотехнологичного медицинского оборудования, позволяет оптимизировать лечение при заболеваниях гортани, сопровождающихся стенозом и нарушением фонаторной функции. Указанные нарушения функций наиболее часто встречаются при папилломатозе гортани (ПГ) и при паралитических стенозах гортани.

Использование полупроводникового лазера обуславливает хороший функциональный результат при данной патологии. Достижение результата обеспечивается следующими особенностями лазерного излучения: стерильность воздействия, отсутствие кровотечения, умеренный отёк тканей, быстрое заживление, отсутствие рубца или минимальная его выраженность.

Актуальность проблемы ПГ обусловлена частым рецидивированием, бурным ростом папиллом и склонностью к малигнизации [1, 2, 6, 8, 10]. В настоящее время известно более 50 различных методик лечения ПГ, однако радикальный этиопатогенетический метод не найден. Лечебная практика основывается на трех основных направлениях и их различных сочетаниях: совершенствование хирургических методов, поиск новых медикаментозных препаратов

(противовирусных, иммуностропных и др.) и разработка методик вакцинации [4, 7, 9].

Использование хирургического лазера в комбинации с применением интерферона альфа-2б на современном этапе становится «золотым» стандартом лечения ПГ [3, 5].

Актуальность хирургического лечения двустороннего пареза возвратного нерва гортани обусловлена тем, что значительная часть больных с этой патологией - лица речеголосовых профессий и для них функциональный результат операции определяет качество жизни, профессиональную пригодность.

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных с ПГ и при двустороннем парезе возвратного нерва гортани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2009-13 гг. под наблюдением в отделении отоларингологии находилось 15 больных с рецидивирующим ПГ в возрасте от 18 до 45 лет. Длительность заболевания составляла от года до 15 лет. У всех пациентов ранее проводилось эндоларингеальное механическое удаление папиллом (от 2 до 7 раз).

Основной жалобой у всех больных при поступлении было нарушение голоса, у 5 пациентов (33,3%) в сочетании с одышкой разной степени выраженности.

При видеоларингоскопии выявлена следующая локализация папиллом в гортани: складочный отдел – 8 больных, складочный и над-

складочный отделы – 6 человек (рис. 1). У одного пациента папилломы поражали все отделы гортани (рис. 2).



Рис. 1. Складочно-надскладочная локализация папиллом



Рис. 2. Поражение папилломами всех отделов гортани

В контрольной группе находилось 13 пациентов, которым ранее было проведена микроларингоскопия с механическим удалением папиллом гортани. Локализация патологического процесса у больных этой группы: складочный отдел гортани – 10 пациентов, складочный и надскладочный отделы – 3 пациента.

Всем больным основной группы была проведена микроларингоскопия и контактная вапоризация папиллом гортани с применением полупроводникового лазера «Лика-хирург» (рис. 3, 4). В трёх случаях, в связи с массивным ростом папиллом, больным предварительно выполня-

лась трахеотомия. Осложнений после проведения хирургического лечения не было в обеих группах.

В послеоперационном периоде больным обеих групп проводились эндоларингеальные ингаляции с противоотечной смесью, фонопедические упражнения, с противорецидивной целью назначались индукторы интерферона (лаферон, эберон, иммуномакс). Декануляция пациентам основной группы проводилась на вторые сутки после операции, трахеостома во всех случаях закрывалась самостоятельно.

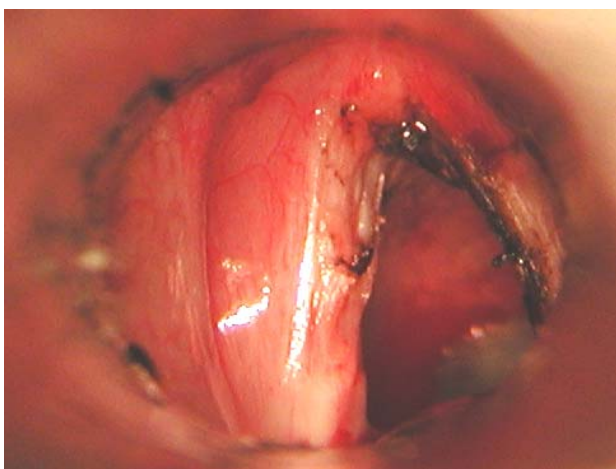


Рис. 3. Лазерная вапоризация папиллом

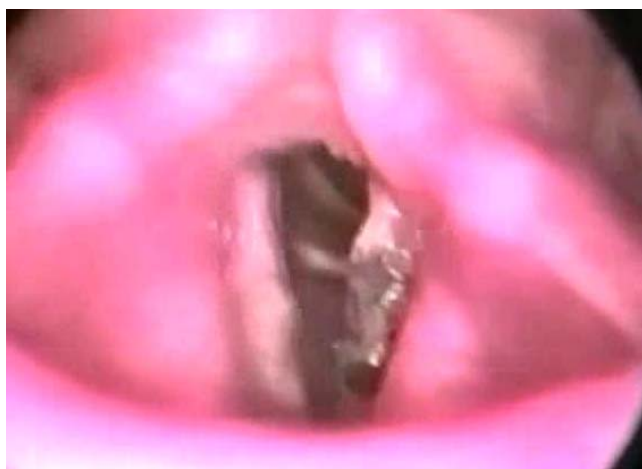


Рис. 4. Вид гортани через 3 дня после вапоризации папиллом

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения у всех больных достигнуты положительные результаты: восстановлено дыхание через естественные дыхательные пути, сохранена удовлетворительная голосовая функция. Рецидив папиллом гортани у больных основной группы был выявлен в одном случае через 2 года после проведенного лечения и 3 случая после 3 лет.

В контрольной группе отмечались 2 рецидива заболевания в течение первого года после оперативного вмешательства и у 4 больных в течение 2-х лет после операции.

Результаты лечения больных с ПГ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота рецидивов папилломатоза гортани в послеоперационном периоде

Группа	Частота рецидивов в послеоперационном периоде, %		
	До года	1-3 года	Больше 3 лет
Основная	-	6,7	20,0
Контрольная	15,4	26,7	26,7

Состояние фонаторной функции у больных в послеоперационном периоде представлено в таблице 2.



Рис. 5. Срединное положение голосовых складок (до операции)

Также за этот период находилось под наблюдением 13 больных (все – женщины, в возрасте от 42 до 65 лет) с двухсторонним парезом возвратного нерва гортани. У всех пациенток в анамнезе была проведена струмэктомия по поводу опухоли щитовидной железы. Длительность заболевания составляла от 1 года до 5 лет. Заместительная терапия на момент оперативного лечения была скорректирована у всех пациенток. Разделительная функция глотки была сохранена у всех больных. У 4 больных фоновым заболеванием была артериальная гипертензия, у 3 – сахарный диабет. 7 больных были канюленосителями.

В контрольной группе находились 10 больных (все – женщины, в возрасте от 40 до 62 лет) с двухсторонним парезом возвратного нерва гортани, которым ранее проводилось хирургическое лечение с применением эндоларингшелевого доступа.

При видеоларингоскопии у всех пациенток основной группы было диагностировано срединное положение голосовых складок, размер голосовой щели не превышал 2-4 мм (рис. 5).

Всем больным основной группы была выполнена лазерная вапоризация одной голосовой складки при выходной мощности лазерного излучения аппарата в непрерывном режиме в диапазоне от 4 до 6 Вт. Оперативное лечение проводилось под общим обезболиванием с аппаратной вентиляцией через трахеостому у канюленосителей и с применением оротрахеальной интубации у остальных пациентов (рис. 6).

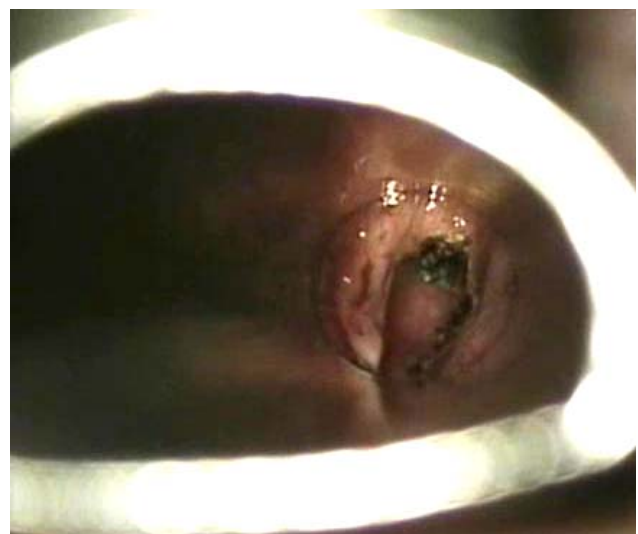


Рис. 6. Вид гортани после вапоризации складки

Таблица 2

Оценка фонаторной функции у больных в послеоперационном периоде

Группа	Оценка фонаторной функции, %		
	хорошая	удовлетворительная	неудовлетворительная
Основная	80,0	20,0	-
Контрольная	69,2	30,8	-

В послеоперационном периоде все больные были деканулированы и получали курс эндоларингеальных противовоспалительных ингаляций. В трёх случаях у канюленосителей трахеостома закрывалась самостоятельно, у остальных пациенток проводилось пластическое закрытие трахеостомы.

После стихания послеоперационных воспалительных явлений в гортани больные проходили курс фонопедических упражнений.

Таблица 3

Показатели спирометрии у больных в послеоперационном периоде

Группа	Показатель		
	пиковая скорость вдоха (PIF), л/с	форсированный максимальный выдох/надлежащий максимальный выдох, %	индекс Тиффно
Основная	2,2	81,69±2,57	76,8 ± 1,5
Контрольная	2,0	79,27±1,83	75,4 ± 1,9

Для оценки состояния дыхательной функции в послеоперационном периоде больным проводилась спирометрия.

Результаты исследования представлены в таблице 3.

Состояние фонаторной функции у больных в послеоперационном периоде представлено в таблице 4.

Таблица 4

Оценка фонаторной функции у больных в послеоперационном периоде

Группа	Оценка фонаторной функции, %		
	хорошая	удовлетворительная	неудовлетворительная
Основная	76,9	23,1	-
Контрольная	60,0	40,0	-

ВЫВОДЫ

1. Микроларингоскопия с лазерной вапоризацией папиллом является оптимальным способом хирургического лечения рецидивирующего папилломатоза гортани и позволяет сократить частоту рецидивов в течение первого года после операции на 15,4% по сравнению с контрольной группой.

2. Использование полупроводникового лазера у больных с двухсторонним парезом гортани позволяет более эффективно восстановить компенсированное дыхание через естественные дыхательные пути по сравнению с контрольной группой пациентов.

3. Применение лазера в фонохирургии позволяет сохранить хорошую голосовую функцию у 76,9% пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванченко Г.Ф. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани / Г.Ф. Иванченко, Ф.С. Каримова // Вестник оториноларинголог. - 2000. - № 1. - С. 44-49.

2. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза / Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, Н.В. Щепин [и др.] // Рос. оториноларинголог. - 2004. - Т. 11, № 4. - С. 70-73.

3. Карпищенко С.А. Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии в хирургическом лечении респираторного папилломатоза / С.А. Карпищенко, И.А. Гурьева // Вестник оториноларинголог. - 2008. - № 4. - С. 62-67.

4. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Часть II. Лечение / В.В. Барышев, В.Г. Андреев, В.В. Попучиев, С.В. Ежов // Сибир. онкол. журнал. - 2010. - № 1 (37). - С. 68-72.

5. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm / D.J. Doyle, L.A. Henderson, F.E.J. Le Jeune [et al.] // Arch. Otolaryngol. – 1994. – Vol. 120. – P. 1273-1276.

6. Craig S. Recurrent respiratory papillomatosis / S. Craig, M.D. Derkay // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111. – P. 57-69.

7. Lawson W. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases / W. Lawson, M.R. Kaufman, H.F. Biller // Laryngoscope. – 2003. – Vol. 113, N 9. – P. 1548–1556.

8. Medeiros L.R. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review / L.R. Medeiros, A.B.M. Ethur, R.R. Zanini // Cad. Saude. Publica. Rio de Janeiro. – 2005. – Vol. 21, N 4. – P. 1006-1015.

9. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis / S. Ruparella, E.R. Unger, R. Nisenbaum [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2003. – Vol. 129. – P. 1275-1278.

10. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract / R. Yasumatsu, T. Nakashima, Y. Kuratomi [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94, N 1. – P. 152-158.

REFERENCES

1. Ivanchenko GF, Karimova FS. [Modern views on etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of laryngeal papillomatosis]. Vestnik otorinolaringologii. 2000;1:44-49. Russian.

2. Soldatskiy YL, Onufriyeva EK, Schepin NV. et al. [Outcomes of juvenile respiratory papillomatosis. Ros. otorinolar]. 2004;11(4):70-73. Russian.

3. Karpishenko SA, Gurieva IA. [Laser-induced interstitial thermotherapy technique in the surgical treatment of respiratory papillomatosis]. Vestnik otorinolaringologii. 2008;4:62–67. Russian.

4. Baryshev VV, Andreev VG, Popuchiev VV, Ezhov SV. [Modern aspects of study of respiratory papillomatosis. Part II. Treatment]. Sibirskiy onkologicheskii jurnal. 2010;1(37):68-72. Russian.

5. Doyle DJ, Henderson LA, Le Jeune FEJ. et al. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. Arch Otolaryngol. 1994;120:1273-76.

6. Craig S, Derkay MD. Recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope. 2001;111:57-69.

7. Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. Laryngoscope. 2003;113(9):1548–56.

8. Medeiros LR, Ethur ABM, Zanini RR. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. Cad Saude Publica, Rio de Janeiro. 2005;21(4):1006-15.

9. Ruparella S, Unger ER, Nisenbaum R. et al. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch-Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:1275-8.

10. Yasumatsu R, Nakashima T, Kuratomi Y. et al. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract. Cancer. 2002;94(1):152–8.

Стаття надійшла до редакції
10.06.2014



**А.В. Курята,
М.М. Гречаник**

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ, УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ИХ ДИНАМИКА В УСЛОВИЯХ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии
(зав. – д. мед. н., проф. А.В. Курята)
пл. Октябрьская 14, Днепропетровск, 49005, Украина
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Chair of Hospital therapy №1 and occupational diseases
Oktyabrskay Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine
e-mail: plomami@mail.ru

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, липидный спектр, статины

Key words: ischemic heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, blood lipid spectrum, statins

Реферат. Зв'язок ліпідного спектру крові, рівня системного запалення та маси тіла у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки і їх динаміка в умовах вторинної профілактики. Курята О.В., Гречаник М.М. У статті проведено аналіз ліпідного спектру, рівня системного запалення і їх динаміки залежно від індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) під впливом статинотерапії. Обстежено 20 чоловіків (середній вік $56,4 \pm 1,44$ року) з ІХС в поєднанні з НАЖХП. Оцінювали рівень тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЦ), С-реактивного білка (СРБ). Залежно від ІМТ пацієнтів розподілили на 2 групи: 1 групу склали 9 (45%) хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ від 25 до 30 кг/м^2), 2 групу - 8 (40%) з ожирінням 1 ступеня (ІМТ від 30 до 35). Встановлено, що в початковому стані підвищення ІМТ в діапазоні $25\text{-}35 \text{ кг/м}^2$ не асоціювалось з достовірною різницею показників ліпідного спектру, з іншого боку, на фоні лікування пітавастатином у дозі 2 мг протягом 8 тижнів у групі пацієнтів з ІМТ $25\text{-}30 \text{ кг/м}^2$ зафіксовано більш значне зниження ТГ (56,6%), ХС ЛПНЦ (31,8%), ОХС (22%), СРБ (29,8%) і підвищення рівня ХС ЛПВЦ (14,7%) на відміну від пацієнтів з ІМТ $30\text{-}35 \text{ кг/м}^2$ - 33,7%, 22,8%, 8,8%, 10,1%, 11,9% відповідно. Таким чином, у пацієнтів з ІХС в поєднанні з НАЖХП пітавастатин у дозі 2 мг помірно впливав на рівень ліпідів та не викликав значущого підвищення рівня ферментів печінки, яке потребувало корекції дози або відміни препарату.

Abstract. Interrelation of blood lipid spectrum, level of systemic inflammation and mass of body in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease and their dynamics in terms of secondary prevention. Kuryata O.V., Grechanyk M.M. The article analyzes the blood lipid spectrum, level of systemic inflammation and their dynamics depending on body mass index in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) under the of influence statin therapy. 20 men (mean age $56,4 \pm 1,44$ years) with CHD and NAFLD were examined. Levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), C-reactive protein (CRP) were studied. 2 groups of patients according to BMI were distinguished: group 1 consisted of 9 (45%) patients who are overweight (BMI 25 to 30 kg/m^2), group 2-8 (40%) with first degree of obesity (BMI 30 to 35). It was at found that at the initial state BMI increase at the range of $25\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ was not associated with a significant difference in the lipid spectrum, on the other hand on the background of treatment with pitavastatin in the dose of 2 mg for 8 weeks in patients with BMI of $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ more intensive reduction of TG (56.6%), LDL-C (31,8%), total cholesterol (22%), CRP (29.8%) and increased HDL-C (14,7%) was registered in contrast to the patients with BMI $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ - 33,7%, 22,8%, 8,8%, 10,1%, 11,9% respectively. Thus, in patients with CHD and NAFLD, pitavastatin in the dose of 2 mg has a moderate lipid-lowering effect, causes no significant increase in liver transaminases, which required dose adjustment or discontinuation of the drug.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в последние десятилетия занимает одно из лидирующих мест в структуре обращаемости, инвалидизации и смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году около 23,3 миллиона человек умрет от ССЗ заболеваний, из них 9,4 миллиона (16,5%) смертей может быть обусловлено повышением артериального давления, куда входят 51% случаев смерти в результате инсультов и 45% - в результате ИБС.

Следует отметить рост в Украине заболеваний гепатобилиарной системы в сочетании с ИБС [5]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время рассматривается как наиболее частая патология печени [7] и, согласно современным представлениям, является самостоятельным фактором прогрессирования заболеваний сердечнососудистой системы. Установлено также, что ССЗ являются главной причиной смерти пациентов с НАЖБП. В исследовании W. Dunn проводилось наблюдение за 980 пациентами с НАЖБП на протяжении 8 лет, контрольную группу составили 6594 человека, было показано, что у пациентов с НАЖБП отмечалась более высокая сердечно-сосудистая смертность, особенно в возрасте 45–54 лет [14].

Немаловажное значение в настоящее время уделяют факторам риска, среди которых особое значение имеет дислипидемия, которую выявляют у 20–80% пациентов с НАЖБП [13]. Особенностью липидного спектра у данной группы пациентов является повышение уровня триглицеридов (ТГ), уменьшение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Риск развития заболеваний ССЗ также значительно увеличивается по мере увеличения ИМТ.

Следовательно, пациенты с ИБС в сочетании с НАЖБП нуждаются в терапии статинами. Однако не всегда удается достигнуть нормализации уровня ТГ. По данным исследований, наибольшее влияние на снижение уровня ТГ в сыворотке крови оказывает аторвастатин, а на увеличение ЛПВП - розувастатин, однако крупные масштабные исследования у пациентов с гиперхолестеринемией в сочетании с патологией печени не проводились. До сих пор дискуссионным остается вопрос риска гепатотоксичности данной группы препаратов у пациентов с НАЖБП. Известно, что наиболее частым побочным эффектом статинов является повышение печёночных трансаминаз, однако случаи ухудшения течения заболеваний печени на фоне приёма данной группы лекарственных препара-

ратов до сих пор не описаны. Таким образом, проблема коррекции дислипидемии у пациентов с ИБС и НАЖБП становится еще более актуальной.

В настоящее время вызывает интерес новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения питавастатин (ливазо© фирмы Recordati, Италия), который, в отличие от других представителей данного класса препаратов, лишь незначительно метаболизируется в гепатоцитах по системе цитохрома P450 (CYP) 2C9, а не всех CYP3A4, и образует неактивные метаболиты, что делает возможным его применение у пациентов с НАЖБП [1].

При анализе данных проведенного в Японии длительного проспективного исследования LIVES - исследование безопасности и эффективности питавастатина, с участием 20 279 пациентов с гиперхолестеринемией, которые принимали питавастатин в дозе 1мг, 2мг и 4мг длительностью до 2 лет, целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 88,2% пациентов с низким сердечно-сосудистым риском (ССР) (<160 мг/дл), у 82,7% пациентов со средним ССР (<140 мг/дл), у 66,5% пациентов с высоким ССР (<120 мг/дл). При этом даже у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП на 104 неделе наблюдения отмечалось снижение общего холестерина (ОХС) на 21,0%, ХС ЛПНП на 31,3% и ТГ на 6,1%, а уровень ЛПВП повысился на 24% [6].

В то время как в руководстве ESC указаны конкретные целевые значения ХС ЛПНП, в новых рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/АНА, 2013) по гиполипидемической терапии такие указания отсутствуют. В американском руководстве выделяют четыре группы пациентов, нуждающихся в гиполипидемической терапии, а также рекомендованы высокие, умеренные или низкие дозы статинов. Следует отметить, что питавастатин включен в американские (2013) рекомендации по лечению дислипидемий [11].

Целью нашего исследования было оценить взаимосвязь показателей липидного спектра, уровня системного воспаления, массы тела у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП и их динамику под влиянием статинотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 20 мужчин с ИБС в сочетании с НАЖБП в возрасте от 46 до 73 лет (средний возраст – 56,4±1,44 года). Диагноз ИБС был выставлен в соответствии с Приказом МОЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г "О утверждении

протоколов оказания медицинской помощи по специальности "Кардиология". Диагноз стенокардия напряжения II и III функциональный класс – согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (ФК по NYHA) [8]. В обследуемой группе стабильная стенокардия напряжения II ФК была зарегистрирована у 15 (75%), III – у 5 (25%) пациентов, острый инфаркт миокарда в анамнезе – у 4 (20%), острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе – у 5 (25%). Девять (45%) больных были курильщиками.

Диагноз «НАЖБП» в МКБ-10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. В настоящем исследовании критериями диагностики НАЖБП служили ожирение, определение окружности талии, биохимический анализ крови, ультразвуковое сканирование печени [8]. По результатам печеночного комплекса отмечалось повышение уровня АЛТ до 2 норм у 5 больных (25%), АСТ до 2 норм - у 2 (10%), ГГТ - у 5 (25%), билирубина общего - у 4 (20%), билирубина прямого - у 8 (40%) пациентов.

Критериями включения в исследование служили письменное согласие пациента, наличие ИБС, наличие НАЖБП, наличие дислипидемии. Критерии исключения: онкологические заболевания; инфаркт миокарда в анамнезе сроком до 6 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе сроком до 6 месяцев; тромбоз сосудов; значимые нарушения ритма сердца; сахарный диабет; заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации; острые и хронические заболевания почек; острая сердечная недостаточность; ожирение 4 степени; прием любых статинов за 4 недели до исследования.

Всем проводили ультразвуковое сканирование печени, исключали наличие вирусных гепатитов, желчекаменную болезнь.

Дизайн исследования: определив соответствующие критериям включения и исключения, все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от индекса массы тела: 1 группа - 9 (45%) человек с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м²), 2 группа - 8 (40%) с ожирением 1 степени (ИМТ от 30 до 35 кг/м²). Все пациенты принимали препарат питавастатин в средней дозе 2 мг в сутки. Первичной конечной точкой по оценке эффективности и безопасности терапии была выбрана 8 неделя наблюдения (согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза), промежуточной точкой – 10 - 12 день от начала лечения с исследованием уровня печеночных трансаминаз, глюкозы, креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Индекс массы тела рассчитывали по стандартной формуле [15]. Определяли содержание в сыворотке крови ТГ, ОХС, ХС ЛПВП методом ИФА с использованием реагентов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «Chemistry Analyzer RT-1904С».

Уровень ХС ЛПНП считали по формуле W.T. Friedewald [2]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2).$$

Концентрацию ХС в составе не-ЛПВП определяли по формуле:

$$\text{ХС не-ЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}.$$

Анализировали соотношение ТГ/ЛПВП для оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Состояние функции почек оценивали по показателю скорости клубочковой фильтрации, которую определяли по формуле Cockcroft-Gault согласно Американской Национальной Федерации Почек [3], уровень С-реактивного белка (СРБ) методом агглютинации путем полуколичественного определения в сыворотке с помощью наборов «HUMATEX» («Human», Германия) на полуавтоматическом анализаторе «Chemistry Analyzer RT-1904С».

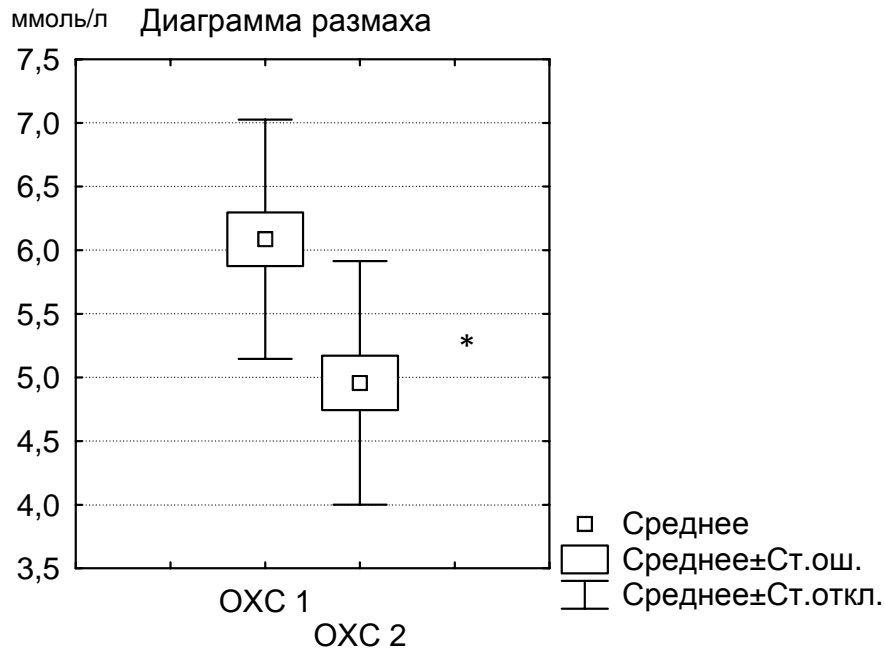
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), «Microsoft® Excel 2010» (Microsoft®). При анализе данных применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) при описании количественных признаков, качественных - в процентах. Для сравнения показателей двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon test), для оценки взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты закончили исследование в соответствии с протоколом.

При анализе результатов всей группы (n=20) у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП на фоне лечения питавастатином в дозе 2 мг уровень ОХС через 8 недель лечения достоверно снизился с $6,08 \pm 0,19$ до $4,95 \pm 0,21$ ммоль/л (на 18,4%) ($p=0,00008$) (рис. 1); уровень ХС ЛПНП – с $4,17 \pm 0,22$ до $3,11 \pm 0,20$ ммоль/л (на 25,4%) ($p=0,0001$) (рис. 2); средняя концентрация ТГ – с $2,40 \pm 0,22$ до $1,49 \pm 0,19$ ммоль/л (на 37,9%, $p<0,05$) ($p=0,00008$) (рис. 3); уровень ХС ЛПОНП – с $0,91 \pm 0,08$ до $0,59 \pm 0,08$ ммоль/л (на 35,1%) ($p=0,002$); коэффициент атерогенности – с

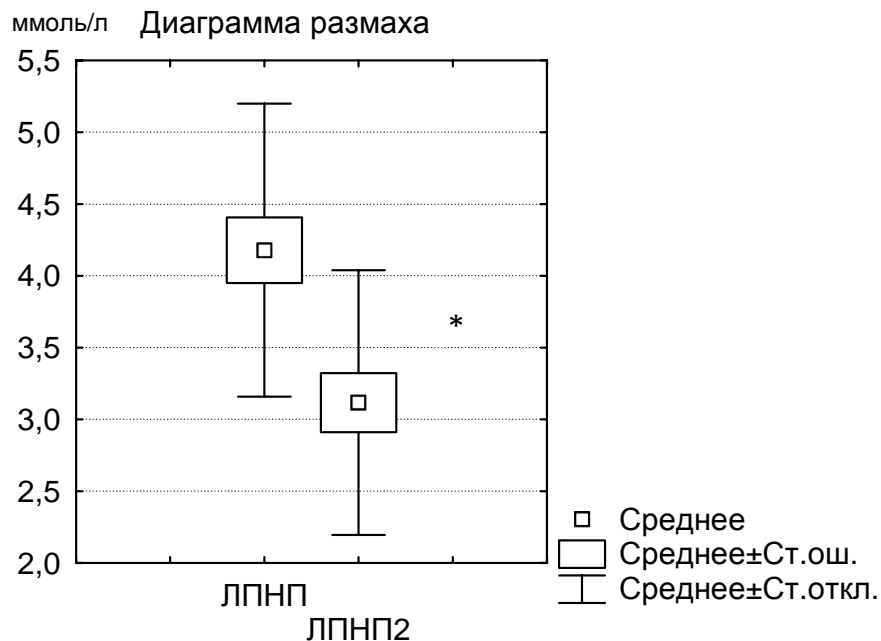
4,71±0,27 до 3,24±0,24 ммоль/л (на 24,1%) (40%) ХС ЛПНП - менее 2,6 ммоль/л, у 13 (65%) (p=0,0001). У 9 (45%) пациентов удалось достичь больных отмечено снижение уровня ТГ снижения уровня ОХС менее 4,5 ммоль/л, у 8 менее 1,7 ммоль/л.



Примечания: ОХС 1 - в начале лечения, ОХС 2 - через 8 недель лечения; *- достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

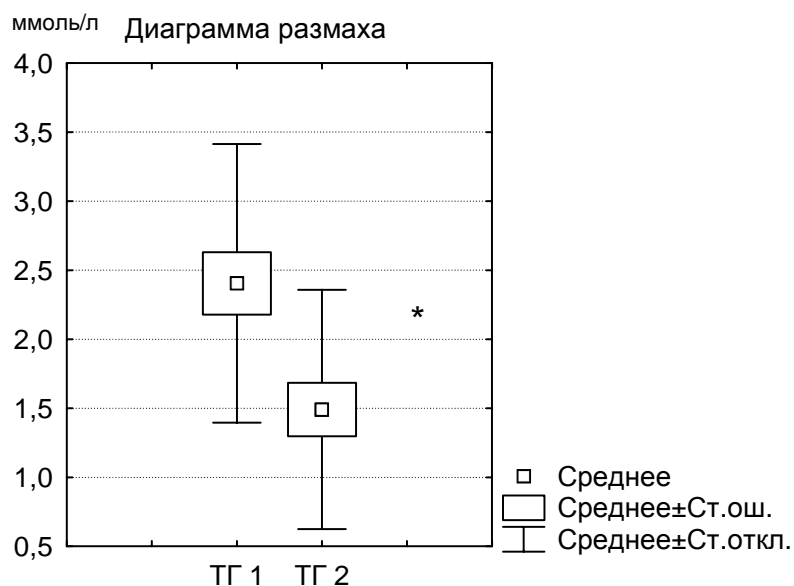
Рис. 1. Динамика изменения уровня ОХС

Увеличение содержания в крови ХС ЛПВП является важной составляющей снижения атерогенности липидного спектра и, соответственно, ССР. Уровень ХС ЛПВП у всей группы (n=20) повысился с 1,06±0,04 до 1,17±0,04 ммоль/л (на 9,4%) (p=0,0002) (рис. 4).



Примечания: ХСЛПНП - в начале лечения, ХСЛПНП 2 - через 8 недель лечения; *- достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

Рис. 2. Динамика изменения уровня ХС ЛПНП

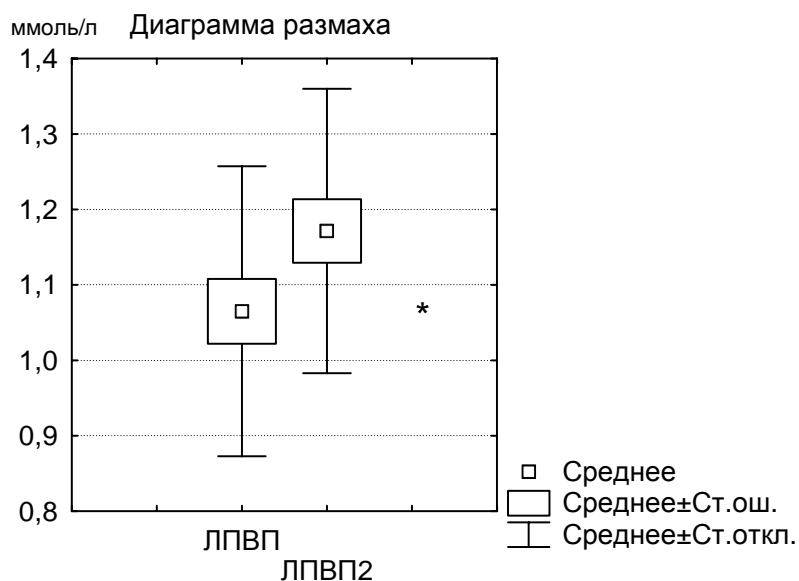


Примечания: ТАГ 1 - в начале лечения, ТАГ 2 - через 8 недель лечения; * - достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

Рис. 3. Динамика изменения уровня триглицеридов (ТГ) на фоне лечения

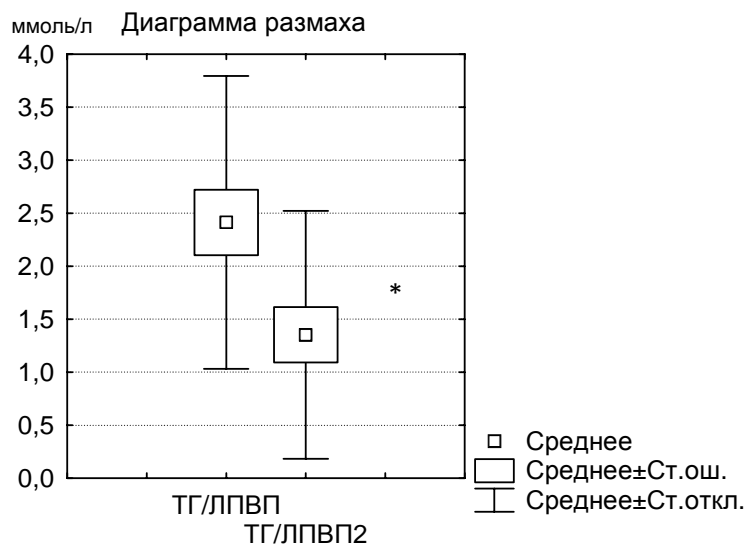
Обращает на себя внимание отношение ТГ/ХС ЛПВП. По литературным данным, в Бразилии было проведено исследование с участием 374 пациентов высокого риска, которым выполнялась коронарография с диагностической целью. Оказалось, что протяженность атеросклеротического поражения коронарных артерий достоверно коррелировала с отношением ТГ/ЛПВП [12]. Оценка данного показателя: 2 усл.ед. – норма, 2 - 4 усл.ед. - высокий ССР, 4 усл.ед и более -

очень высокий ССР. В данном исследовании соотношение ТГ/ХС ЛПВП у всей группы (n=20) за 8 недель лечения снизилось с $2,41 \pm 0,30$ до $1,35 \pm 0,26$ ммоль/л (на 43,9%) ($p=0,00001$) (рис.5), при этом 19 (95%) пациентов достигли результата менее 2 усл.ед., что соответствует норме, в то время как в начале наблюдения у 11 (55%) пациентов показатель был выше 2 усл.ед. (высокий ССР), и у одного (5%) – выше 4 (очень высокий ССР).



Примечания: достоверность между показателями по критерию Вилкоксона $p < 0,05$.

Рис. 4. Динамика изменения уровня ХС ЛПВП



Примечания: достоверность между показателями по критерию Вилкоксона $p < 0,05$

Рис. 5. Динамика изменения уровня ТГ/ЛПВП

ХС не-ЛПВП может рассматриваться как более сильный предиктор ССЗ, чем ХС ЛПНП, в особенности у пациентов с гипертриглицеридемиями в сочетании с метаболическим синдромом, следовательно целевое снижение ХС не-ЛПВП < 4 ммоль/л. В данном исследовании отмечалось достоверное снижение ХС не-ЛПВП ($n=20$) с $5,03 \pm 0,19$ до $3,99 \pm 0,20$ ммоль/л (на 20,6%) ($p=0,00008$).

В соответствии с дизайном исследования 1 группу составили 9 (45%) человек (ИМТ

$27,47 \pm 0,45$), 2 группу – 8 (40%) – пациенты с ожирением 1 степени (ИМТ $32,0 \pm 0,38$). По основным характеристикам, представленным в таблице, исследуемые группы до начала гиполлипидемической терапии питавастатином в дозе 2 мг существенно не отличались между собой (при всех сравнениях $p > 0,05$). Ожирение не ассоциировалось с достоверным различием в формировании липидного спектра крови и уровня системного воспаления.

Среднее значение показателей липидного спектра до и после лечения по группам в зависимости от индекса массы тела ($M \pm m$)

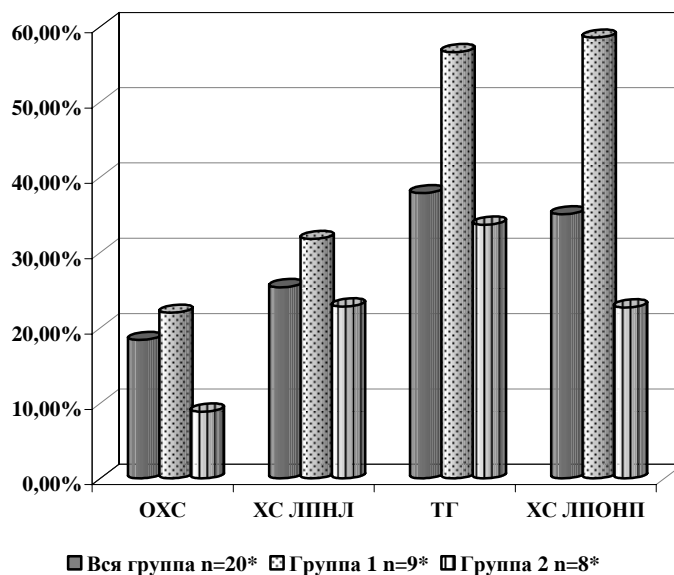
Показатель		Группа 1 ИМТ n-9	Группа 2 ОЖИРЕНИЕ 1ст n-8	P
ОХС ммоль/л	До лечения	6,54±0,28	5,51±0,31	0,0928
	Через 8 недель	5,01±0,26 *	5,02±0,41 *	0,779
ТГ ммоль/л	До лечения	2,10±0,29	2,52±0,46	0,4838
	Через 8 недель	0,91±0,16 *	1,67±0,38 *	0,068
ХС ЛПВП ммоль/л	До лечения	1,10±0,065	0,97±0,049	0,06
	Через 8 недель	1,29±0,057 *	1,08±0,053 *	0,025
ХС ЛПНП ммоль/л	До лечения	4,62±0,34	3,85±0,32	0,06
	Через 8 недель	3,15±0,24 *	2,97±0,39 *	0,57
ХС ЛПОНП ммоль/л	До лечения	0,82±0,097	0,88±0,198	1,0
	Через 8 недель	0,34±0,093 *	0,68±0,14 *	0,17
ТГ/ЛПВП ммоль/л	До лечения	1,64±0,86	2,56±1,86	0,16
	Через 8 недель	0,68±0,125 *	1,54±0,58*	0,011
ХС не ЛПВП ммоль/л	До лечения	5,44±0,80	4,59±0,88	0,16
	Через 8 недель	3,65±0,24 *	3,87±0,40 *	0,888

Примечания: ОХС - общий холестерин, ТГ - триглицериды, ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ/ЛПВП - ХС соотношение триглицеридов к липопротеидам высокой плотности, ХС не-ЛПВП - холестерин нелипопротеидов высокой плотности, p - достоверность между показателями 1-й и 2-й группы по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$), * - достоверность между показателями в начале и в конце исследования ($p < 0,05$).

В группе 1 до начала лечения выявлена прямая корреляционная связь ИМТ с ЛПОНП $r=0,54$, ($p=0,007$). В группе 2 ИМТ коррелировал с ТАГ $r=0,43$, ($p=0,01$), ХС $r=0,67$, ($p=0,01$), ЛПНП $r=0,542$, ($p=0,01$), ЛПОНП $r=0,44$,

($p=0,01$), ТГ/ЛПВП $r=0,41$, ($p=0,01$), не-ЛПВП $r=0,70$, ($p=0,01$).

В группе 1 и в группе 2 наблюдалось достоверное снижение ОХС, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС не-ЛПНП (рис 6).



*- достоверность между показателями по критерию Вилкоксона ($p<0,05$).

Рис. 6. Процент изменений показателей ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП по группам

Известно, что индекс массы тела является важным прогностическим фактором выживания пациентов при заболеваниях ССС [15]. До начала лечения у пациентов с ожирением 1 степени регистрировались более низкие показатели уровня ХС ЛПВП ($0,97 \pm 0,049$ ммоль/л), чем у пациентов с избыточной массой тела ($1,10 \pm 0,065$), но эта разница не была достоверно значимой ($p=0,06$), однако после лечения уровень ХС ЛПВП в группе 1 повысился на 14,7% ($p=0,01$) в сравнение с группой 2 - на 10,1% ($p=0,01$) и разница показателя между группами стала достоверно значимой ($p=0,025$). Также в группе 2 отношение ТГ/ЛПВП было достоверно выше, чем у пациентов в группе 1 ($p=0,011$).

Как известно, статины обладают рядом плейотропных эффектов, в том числе влияют на уровень воспаления, которое, в свою очередь, является самостоятельным фактором высокого риска возникновения ССЗ. Действие питавастатина на уровень СРБ продемонстрировано в проведенном в Японии исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и слабо выраженном воспалении. В течение 6 месяцев лечения у данной группы пациентов выявлено

достоверное снижение уровня СРБ с исходного 0,49 мг/л до 0,37 мг/л, ($p<0,001$) [10].

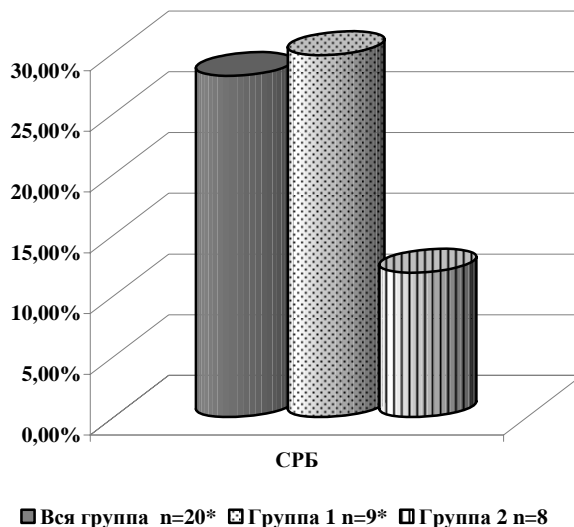
На фоне проводимой терапии через 8 недель средний уровень СРБ снизился на 28,1% ($p=0,002$), что свидетельствует о противовоспалительном эффекте питавастатина. До лечения уровень СРБ в группе 1 составлял $3,15 \pm 0,37$, в группе 2 - $2,59 \pm 2,85$ мг/л, следовательно в группе пациентов с избыточной массой тела средний уровень СРБ достоверно снизился до уровня $2,21 \pm 0,45$ г/л (29,8%) ($p=0,007$), а в группе пациентов с ожирением 1 степени - до $2,28 \pm 1,59$ мг/л (11,9%) ($p=0,12$) (рис. 7).

Таким образом, проблема эффективности, безопасности и переносимости статинов, особенно у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, остается особенно актуальной. В данном исследовании пациентам была предложена средняя доза препарата, ввиду наличия сопутствующей патологии печени и риска побочных эффектов. Достоверного повышения уровня печеночных трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина выявлено не было.

Следует отметить более выраженную положительную динамику всех показателей

липидного спектра у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25 – 30 кг/м²) на фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг в течение 8 недель, в отличие от пациентов с ожирением 1 степени

(ИМТ 30-35 кг/м²), что, возможно, требует дальнейшего исследования в плане оценки эффективности 4 мг препарата у данной категории больных.



достоверность между показателями по критерию Вилкоксона $p < 0,05$

Рис. 7. Динамика изменения показателей СРБ на фоне лечения

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП выявлена дислипидемия, особенностью которой является повышение уровня ТГ в 80%, ХС ЛПНП в 95%, снижение ХС ЛПВП в 40 % случаев.

2. В исходном состоянии при с ИБС в сочетании с НАЖБП не выявлена ассоциация повышенной массы тела в диапазоне ИМТ 25-35 кг/м² с достоверным различием показателей липидного спектра. У пациентов с ИМТ 25 – 30 кг/м² на фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг

зарегистрировано более интенсивное снижение ТГ (56,6%), ХС ЛПНП (31,8%), ОХС (22%), СРБ (29,8%) и повышение уровня ХС ЛПВП (14,7%) в отличие от пациентов с ИМТ 30-35 кг/м² - 33,7%, 22,8%, 8,8%, 10,1%, 11,9% соответственно.

3. Питавастатин в дозе 2 мг в течение 8 недель у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП не вызывал значимого повышения активности печеночных трансаминаз, креатинина, требующего коррекции дозы или отмены препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзяк Г.В. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Г.В. Дзяк, К.Ю. Егоров, Э.Л. Колесник // Медичні перспективи. – 2013. – № 4. – С. 36–44.

2. Курята А.В. Влияние средних доз симвастина на липидный спектр крови, уровень системного воспаления в условиях вторичной профилактики ишемической болезни сердца / А.В. Курята, Н.И. Бардаченко // Ліки України. – 2013. – №9. – С. 76-79.

3. Курята О.В. Ліпідний обмін і кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну хворобу нирок: монографія / О.В. Курята, Є.О. Фролова. – Дніпропетровськ: Герда, 2013. – 112 с.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2006. – 305с.

5. Шевченко Л.М. Клініко-патогенетична характеристика неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ішемічною хворобою серця у хворих молодого віку / Л.М. Шевченко, Л.М. Іванова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 14–17.

6. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese patients with Hypercholesterolemia – LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension) / T. Teramoto, M. Urashima, H. Shimano [et al.] // Japan. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 39. – P. 789-803.

7. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N.M. de Alwis, C.P. Day // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 104–112.

8. Campeau L. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // *Canadian J. Cardiology.* – 2002. – Vol. 18, N 4. – P. 439–442.

9. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study // S. Bellentani, G. Pozzato [et al.] // 1999. – Vol. 44. – P. 874–880.

10. Effects of pravastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients / T. Molomura, M. Okamoto, N. Kitamura [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2009. – Vol. 16. – P. 546–552.

11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology

(ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.

12. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol ratio predicts extensive coronary disease / P.L. da Luz, D. Favarato, J.R. Faria-Neto [et al.] // *Clinics.* – 2008. – Vol. 63. – P. 427–432.

13. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Belentani, G. Saccoccio, F. Masutti [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 112–117.

14. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study / W. Dunn, R. Xu, D.L. Wingard [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2263–2271.

15. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease / K. Mak, D. Bhatt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N 7. – P. 857–865.

REFERENCES

1. Dzyak GV, Egorov KYu, Kolesnik EL. [Pitavastatin – a new inhibitor of the HMG-CoA reductase: peculiarities of clinical pharmacology and perspectives of its usage in treatment of cardiovascular diseases]. *Medichni perspektivi.* 2013;4:36–44. Ukraine.

2. Kuryata AV, Bardachenko NI. [The effects of mean dose of simvastatin on blood lipid spectrum, the level of systemic inflammation in the secondary prevention of coronary heart disease. *Liki Ukraïni.* 2013;9:76–79. Ukraine.

3. Kuryata OV, Frolova EO. [Lipid metabolism and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease]. *Dnipropetrovsk: Gerda,* 2013;112. Ukrainian.

4. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data]. *Media Sfera,* 2006;305. Russian.

5. Shevchenko LM, Ivanova LM. [Clinical and pathogenetic characteristics of nonalcoholic steatohepatitis in combination with coronary artery disease in young patients]. *Suchasna gastroenterologija.* 2009;1(45):14–17. Ukraine.

6. Teramoto T, Urashima M, Shimano H [et al]. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese patients with Hypercholesterolemia – LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension). *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2011;39:789–803.

7. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatol.* 2008;48:104–12.

8. Campeau L. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Canadian J. Cardiology.* 2002;18(4):439–42.

9. Bellentani S, Pozzato G. [et al]. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. 1999;44:874–80.

10. Molomura T, Okamoto M, Kitamura N. [et al]. Effects of pravastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J. Atheroscler Thromb.* 2009;16:546–52.

11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011;32:1769–818.

12. Da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR. [et al]. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol ratio predicts extensive coronary disease. *Clinics.* 2008;63:427–32.

13. Belentani S, Saccoccio G, Masutti F. [et al]. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:112–7.

14. Dunn W, Xu R, Wingard DL. [et al]. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103:2263–71.

15. Mak K, Bhatt D. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *Eur. Heart J.* 2009;30(7):857–65.

Стаття надійшла до редакції
03.09.2014



УДК 616.72 – 002.77: 616.12 – 008.331.1 – 06: 616.13/. 14

О.Ю. Сіренко

**ФАКТОРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО
РИЗИКУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ
АРТРИТ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії № 1 та профпатології
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49005, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Chair of Hospital therapy № 1 and occupational disease
Oktjabrskay Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine
e-mail: oksanasirenko@i.ua

Ключові слова: фактори кардіоваскулярного ризику, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, індекс маси тіла

Key words: cardiovascular risk factors, hypertension, rheumatoid arthritis, body mass index

Реферат. Факторы кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от массы тела. Сиренко О.Ю. Целью работы было оценить частоту факторов кардиоваскулярного риска и артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом в зависимости от массы тела. Обследовано 100 больных с ревматоидным артритом и стабильно подобранной терапией более 6 месяцев в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $53,19 \pm 5,40$ года). Оценивали традиционный кардиоваскулярный риск с учетом факторов риска по шкале SCORE и с учетом поправок для пациентов с ревматоидным артритом. Определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка, креатинина крови. Скорость клубочковой фильтрации, индекс массы тела, индекс площади тела рассчитывались по формулам. Артериальная гипертензия выявлена у 41 (41%) больного с ревматоидным артритом и ассоциировалась с традиционными факторами риска (возраст, ожирение), серопозитивностью по ревматоидному фактору, гиперурикемией и длительностью терапии глюкокортикоидами. Ожирение и избыточная масса тела имели место у большинства пациентов с ревматоидным артритом, при этом наибольший уровень показателей воспаления и риска сердечно-сосудистых осложнений установлен среди больных с избыточной массой тела. Ожирение ассоциировалось с длительностью ревматоидного артрита, активностью воспалительного процесса, длительностью приема глюкокортикоидов. Установлено, что традиционная шкала SCORE не полностью отражает риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Выявление артериальной гипертензии и ожирения повышают информативность оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите.

Abstract. Cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension depending on body weight. Sirenko O.Yu. The objective was to evaluate the frequency of cardiovascular risk factors and hypertension in patients with rheumatoid arthritis depending on body weight. The study involved 100 patients with rheumatoid arthritis and stably selected therapy for more than 6 months at the age from 45 to 65 years (mean age $53,19 \pm 5,40$ years). Traditional cardiovascular risk was assessed, taking into account risk factors by SCORE scale and amended for patients with RA. The levels of total cholesterol, triglycerides, C-reactive protein, serum creatinine, body mass index, body area index were determined. Arterial hypertension was diagnosed in 41 (41%) patients with rheumatoid arthritis and was associated with traditional risk factors (age, obesity), rheumatoid factor, hyperuricemia and the duration of glucocorticoid therapy. Obesity and excess body mass occurred in the majority of patients with rheumatoid arthritis, herewith the highest level of inflammation indicators and risk of cardiovascular events was in overweight patients. Obesity was associated with duration of rheumatoid arthritis, the activity of the inflammatory process, the duration of glucocorticoids taking. It is found that the traditional SCORE scale does not fully reflect the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Identification of hypertension and obesity increases the information content of the risk assessment of cardiovascular events in rheumatoid arthritis.

Разом із подовженням тривалості життя хворих на РА відбулася й зміна структури смертності цих пацієнтів. Так, основною причиною передчасної летальності при РА (приблизно 40–50% випадків) є захворювання сер-

цево-судинної системи, зумовлені атеросклеротичним ураженням судин, що виникають на 10 років раніше, ніж у популяції [10]. Відтак, в останні роки відбувається формування поняття про «кардіоревматологічний синдром» [15]. У

2010 р. опубліковані рекомендації EULAR щодо ведення хворих із кардіоваскулярним ризиком при ревматичних запальних артритах — ревматоїдному артриті (РА), анкілозивному спондилоартриті і псоріатичному артриті, підкреслюючи виключно важливе значення цієї проблеми при веденні таких пацієнтів [11]. Сформульовано 10 рекомендацій для оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з РА та іншими запальними артропатіями, які передбачають науково обґрунтований підхід щодо заходів, здатних знизити кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із запальним артритом та запобігти серцево-судинній смертності.

В останні роки все більше уваги привертає поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з РА через високий рівень непрацездатності та смертності, адже наявність АГ у хворих на РА є одним з чинників серцево-судинних ускладнень [9, 12]. Частота розвитку АГ при РА може коливатися від 18 до 70,5% за різними даними [3, 8]. Так, результати популяційного дослідження (280 тис. хворих на РА та 113 тис. осіб без ревматичних захворювань) свідчать про достовірне підвищення частоти розвитку АГ у пацієнтів із РА (34 та 23% відповідно) [12]. Слід зазначити, що досить складним є питання патогенетичних взаємовідносин між АГ та РА. У сучасній науковій літературі дискутується питання щодо взаємозв'язку між активністю РА та рівнем артеріального тиску (АТ), але результати досліджень залишаються досить суперечливими [8]. До можливих причин підвищення АТ при РА відносять хронічне запалення, аутоімунні та метаболічні порушення, застосування протиревматичних препаратів із потенційно гіпертензивними ефектами (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди (ГКС), базисні протизапальні препарати).

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань серед населення в цілому. Декілька досліджень вивчали вплив ожиріння на ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) при РА, але їх результати суперечливі. Ожиріння незалежно асоціюється з класичними факторами ризику ССЗ при РА, а також впливає на експресію деяких прозапальних генів, які пов'язують з ССЗ при РА [7]. Тому було б логічним очікувати, що ожиріння пов'язано з гіршими серцево-судинними прогнозами у пацієнтів з РА, як і в загальній популяції. У дослідженні Kremers НМ, Nicola РJ, et al. пацієнти з РА з ІМТ > 30 кг/м² мали більш низьку загальну смертність, у той час як при низькій ІМТ (<20 кг/м²) асоціювався зі

значним збільшенням показника смертності [13]. Це може свідчити про парадоксальні епідеміологічні асоціації між смертністю та традиційними факторами ризику ССЗ, такими як ожиріння. Вищезазначені літературні дані зумовили актуальність дослідження.

Мета дослідження – оцінити частоту факторів кардіоваскулярного ризику та артеріальної гіпертензії у хворих на ревматоїдний артрит залежно від маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 100 пацієнтів з ревматоїдним артритом у віці 45-65 років (середній вік 53,19±5,40 року). Жінки склали 92% (92 особи), чоловіки – 8% (8 осіб). Тривалість захворювання становила від 1 до 27 років (у середньому – 10,23±6,8 року). Базисну терапію отримували 94 (94%) хворих, з них 84 метотрексат (89,36%), середня доза метотрексата становила 12,53±3,15 мг на тиждень, середня тривалість лікування метотрексатом 55,08±51,43 місяця. ГКС отримували 31 хворий (26,27%), середня добова доза за метилпреднізолоном на момент дослідження 8,09±3,32 мг, середня тривалість лікування – 42,84±37,22 місяця, 44 пацієнти (37,29%) тривало застосували НПЗП.

Діагноз РА встановлено згідно з класифікацією Асоціації ревматологів України (2002) та діагностичними критеріями Американської ревматологічної асоціації (1987) і сформульовано згідно з наказом від 12.10.2006 № 676 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» [1, 4].

Діагноз «Артеріальна гіпертензія» встановлено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012) та сформульовано згідно з наказом від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [5]. Кардіоваскулярний ризик оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [14] з урахуванням факторів ризику за шкалою SCORE. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR) (2010) щодо управління серцево-судинним ризиком, у пацієнтів із ревматоїдним артритом і запальними артритами коефіцієнт 1,5 враховували при наявності 2 із 3 критеріїв: тривалість РА >10 років; серопозитивність за ревматоїдним фактором чи наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП); наявність позасуглобових проявів РА [11].

Критеріями включення були наявність верифікованого діагнозу РА, стабільно підібрана

терапія ревматоїдного артриту (тривалість більша за 6 місяців), вік 40-65 років, добровільна інформована згода на участь у дослідженні. Критерії вилучення з дослідження: вік старший за 65 років, встановлений та верифікований діагноз ішемічної хвороби серця, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (ФК), аритмії, які спричиняють порушення гемодинаміки та потребують корекції антиаритмічними засобами, гостре порушення мозкового кровообігу, декомпенсований цукровий діабет (ЦД), гіпер- та гіпотіреоз, хронічна ниркова недостатність (ШКФ < 60 мл/хв./1,73м²), ожиріння 3-4 ступеня.

При клінічному та інструментальному обстеженні були виявлені: міокардитичний кардіосклероз у 42 хворих (42%), поліартрит у 100 хворих (100%), синдром Рейно – у 10 хворих (10%), аутоімунна анемія - у 39 (39%). I ступінь активності був встановлений у 19 хворих (19%), II ступінь активності - у 96 (96%), III ступінь – у 3 (3%), середній рівень активності РА за DAS28 – 6,33±0,94 бала. Серед обстежених хворих на РА серопозитивними були 89 (89%), серонегативними – 11 (11%).

Всім пацієнтам вимірювали зріст та масу тіла, коло талії, розраховували ІМТ за стандартною формулою, індекс площі тіла (BSA) за формулою Мостеллера. Вміст ЗХС та ТГ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою колориметричного тесту наборів фірми «HUMAN» (Німеччина) на біохімічному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904C». Для клінічної оцінки функції нирок визначали рівень креатиніну в сироватці крові за допомогою колориметричних методів та обчислювали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ.

Пацієнти були розподілені на дві групи: першу групу склали хворі на РА в поєднанні з АГ (n=41), другу групу – хворі на РА без супутньої АГ (n=59). Також залежно від значення ІМТ хворі на РА розподілялись на 3 групи: А – хворі з нормальним ІМТ (18,5-24,9 кг\м²), Б – з підвищеною вагою тіла (ІМТ 25-29,9 кг\м²), В – з ожирінням 1-2-го ступеня (ІМТ 30-39,9 кг\м²).

Досліджувані величини представлені в такому вигляді: вибіркове середнє значення ± стандартна похибка вибіркового середнього значення. Оцінку різниці сукупностей вибірки проводили, використовуючи t-критерій Student. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, відбувалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Spearman – r. Для порівняння середніх значень

кількісного, нормально розподіленої ознаки у групах, число яких більше двох, користувалися параметричним однофакторним аналізом варіацій (ANOVA) [6]. Всі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft® Excel 2013» (Microsoft®), «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Артеріальну гіпертензію діагностовано у 41 хворого на РА (41%), з них у 8 хворих (19,51%) – I стадії, у 33 (80,49%) – II стадії. I ступінь АГ встановлений у 10 (24,39%) пацієнтів, II ступінь – у 26 (63,41%), III ступінь – у 5 (12,20%) хворих. У групі пацієнтів з РА в поєднанні з АГ показник САТ в середньому становив 142,8±16,5 мм рт. ст., ДАТ – 85,73±9,25 мм рт. ст., у групі хворих на РА без супутньої АГ – 120,34±10,99 та 74,4±7,2 мм рт. ст. відповідно. Частота виявлення АГ не залежала від тривалості РА (p=0,23). Лікування антигіпертензивними препаратами отримували 22 (53,66%) хворих на РА із супутньою АГ, з них 9 (40,91%) отримували лікування постійно, 13 (59,09%) хворих - епізодично. Більшість хворих отримували іАПФ – 11 (50%), сартани застосовували 6 (27,27%) хворих, б-блокатори – 3 (13,64%), діуретики – 8 (36,36%).

Порівняльна характеристика хворих РА залежно від супутньої АГ наведена в таблиці 1. При аналізі розповсюдженості факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на РА залежно від наявності АГ встановлені достовірні відмінності між групами за віком (p=0,01), рівнем ревматоїдного фактору (p=0,04) та сечової кислоти (p=0,001). За розповсюдженістю таких традиційних факторів ризику як паління, гіперхолестеринемія, обтяжений серцево-судинний анамнез та за іншими характеристиками РА групи хворих достовірно не відрізнялись. Серед пацієнтів 1-ї групи надлишкова маса тіла та ожиріння зустрічались в 1,77 разу частіше, ніж серед хворих 2-ї групи – 37 (90,24%) та 30 (50,85%) відповідно. Збільшений показник кола талії встановлений у 38 (92,68%) пацієнтів з РА в поєднанні з АГ та у 27 (45,76%) хворих на РА без супутньої АГ.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем САТ та збільшеним показником кола талії, підвищеним ІМТ, показником BSA та тривалим прийомом ГКС серед обстежених хворих на РА (r=0,54, p<0,05; r=0,46, p<0,05, r=0,49, p<0,05, r=0,61, p<0,05 відповідно). Ці результати відповідають літературним даним щодо взаємозв'язку віку, ожиріння та глюкокортикоїдної терапії із розвитком АГ, у тому числі у хворих на РА [2, 12]. За винятком тривалості прийому ГКС,

не було відзначено достовірних відмінностей між групами щодо інших характеристик фармакотерапії РА. Встановлений прямий достовірний кореляційний зв'язок між рівнем РФ та САТ серед хворих на РА в цьому дослідженні ($r=0,45$,

$p<0,05$) узгоджується із загальноприйнятою точкою зору про несприятливий вплив серопозитивності за РФ на ризик кардіоваскулярної захворюваності та смертності при РА та інших ревматичних захворюваннях [8].

Таблиця 1

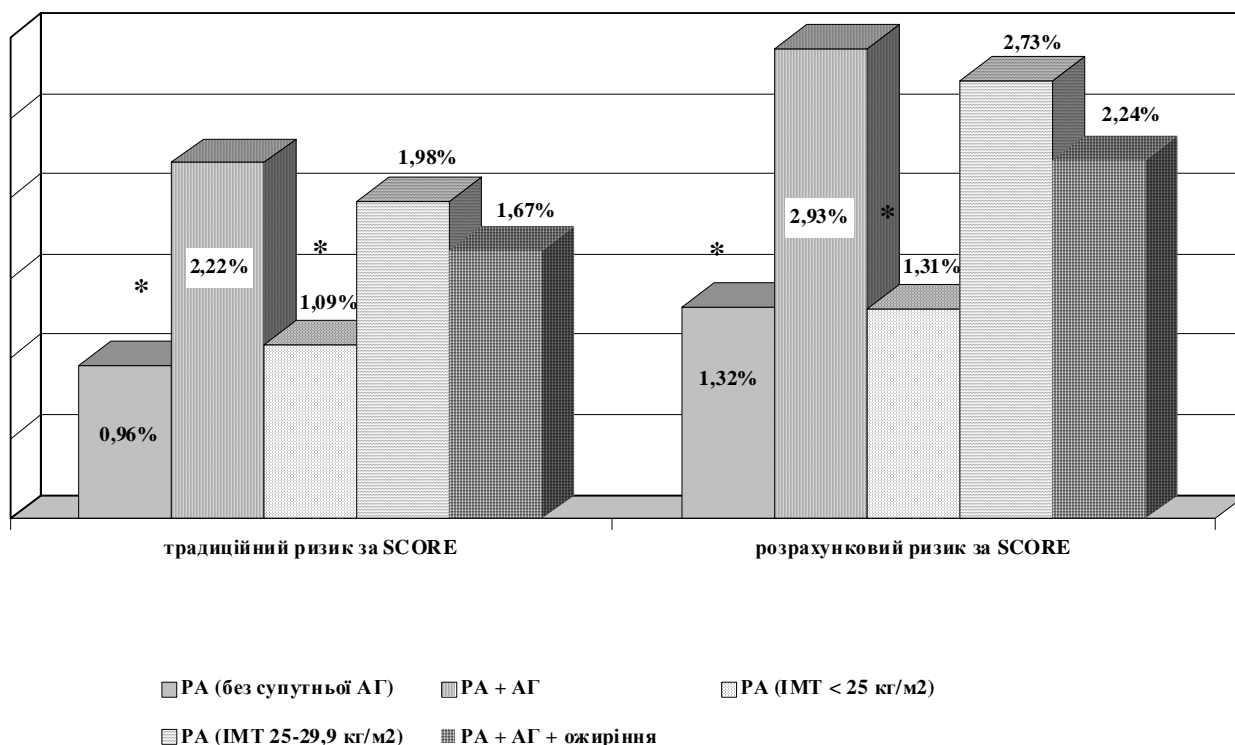
Клінічна характеристика обстежених хворих залежно від наявності артеріальної гіпертензії (M±m)

Показник	Усі хворі (n=100)	I група (n=41)	II група (n=59)	P _n
Середній вік, роки	53,19 ± 5,40	55,38 ± 5,44*#	51,93±5,14#	0,01
ІМТ, кг/м ²	29,31±11,07	29,58 ± 11,22	27,68±13,34	0,43
Стать, Ч:Ж	5:95	3:36	2:74	
ІМТ > 25 кг/м ²	67 (67%) [×]	37 (90,24%)	30 (50,85%) [#]	0,06
BSA	1,84±0,19	1,96±0,17 [#]	1,76±0,16	0,62
Обвід талії, см	93,14±12,23 [×]	104,25±13,11*#	94,51±9,97 [#]	0,03
Збільшений обвід талії	77 (77%)	38 (92,68%)*	27 (45,76%) [#]	0,02
Спадковий анамнез	71 (71%)	22 (53,66%) [#]	49 (83,05%)	0,12
Паління	18 (18%)*	8 (19,51%)	10 (5,9%)	0,18
Тривалість РА	10,23±6,8	10,32±6,86	9,5±5,95 [#]	0,23
Позасуглобові прояви РА	76 (76%)	22 (53,66%) [#]	54 (91,53%)	0,28
Серопозитивність	89 (89%)	36 (92,68%)	53 (91,53%)	0,16
DAS28	6,33 ± 0,94	6,25±0,82	6,38±0,96	0,49
ШКФ мл/хв./1,73 м ²	99,86±24,94	107,7±24,97 [#]	94,91±21,87	0,26
Метотрексат	84 (84%)	33 (80,49%)	51 (86,44%)	0,41
Метотрексат, середня доза	12,53 ± 3,15	12,35±3,19	12,65±3,18	0,68
Середня тривалість, міс.	55,08 ± 21,43	46,62±21,98 [#]	60,47±30,68 [#]	0,24
ГКС	74 (74%)	29 (70,73%)	45 (76,27%)	0,34
Доза метилпреднізолону, мг	8,09±3,32	7,79±3,4 [#]	8,29±3,68	0,52
Середня тривалість, міс.	42,84±17,22	44,38±16,98*	39,29±17,22 [#]	0,04
Постійне застосування НПЗП	44 (44%)	19 (46,34%)	27 (45,77%)	0,14

Примітки: p_n – між всіма групами за критерієм Фішера, × p<0,05 – порівняно з групою з АГ за t-критерієм, * p<0,05 – порівняно з групою без АГ за t-критерієм, # p<0,05 – порівняно з усіма хворими за t-критерієм.

10-річний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE в обстежених хворих становив у середньому $1,48 \pm 1,94\%$, з урахуванням коефіцієнту 1,5 - $1,98 \pm 2,53\%$, що вважається помірним рівнем ризику. У групі хворих із супут-

ньою АГ рівень ризику фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE був достовірно вищим порівняно з другою групою - $1,48 \pm 1,94\%$ та $2,22 \pm 1,96\%$ ($p < 0,05$) відповідно (рис. 1).



* – достовірність відмінностей ($p < 0,05$).

Рис. 1. Рівень традиційного та розрахункового ризику серцево-судинних ускладнень при РА залежно від наявності АГ та значення ІМТ

Згідно із сучасними літературними даними, ожиріння має широке розповсюдження при РА [12]. У нашому дослідженні ІМТ > 25 кг/м² та ожиріння було встановлено у 67 (67%) усіх обстежених хворих, з них 33 (49,25%) особи мали надлишкову масу тіла, у 34 (50,75%) хворих встановлено ожиріння: у 23 (34,33%) - I ступінь, 11 (16,42%) - II ступінь. Збільшений показник кола талії відмічався в 77 (77%) хворих. Слід зазначити, що серед пацієнтів з нормальною вагою тіла у 20 (60,61%) осіб та серед усіх хворих з ІМТ > 25 кг/м² встановлено збільшення показника кола талії.

ІМТ асоціювався з тривалістю РА ($r=0,46$, $p=0,04$), активністю РА за шкалою DAS28 ($r=0,59$, $p=0,002$), рівнем СРП ($r=0,42$, $p=0,02$),

тривалістю ГКС терапії ($r=0,61$, $p=0,01$) (табл. 2). За іншими характеристиками фармакотерапії групи хворих залежно від ІМТ достовірно не відрізнялись.

Групи хворих залежно від ІМТ достовірно відрізнялись за рівнем тригліцеридів ($p=0,03$), РФ ($p=0,005$) та сечової кислоти ($p=0,02$) (рис. 2). Так, найвищі вказані показники виявлені серед пацієнтів з надлишковою масою тіла порівняно з іншими групами.

Аналіз рівня САТ та ДАТ залежно від ІМТ показав наявність прямої кореляції: $r=0,36$, $r=0,41$ ($p < 0,05$) відповідно. Рівні САТ і ДАТ (табл. 2) достовірно збільшувались у хворих на РА з ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла. Статистично значущі

відмінності виявлені також між рівнями ДАТ у хворих з ожирінням та надлишковою вагою. Рівень СКФ був найнижчим серед пацієнтів з

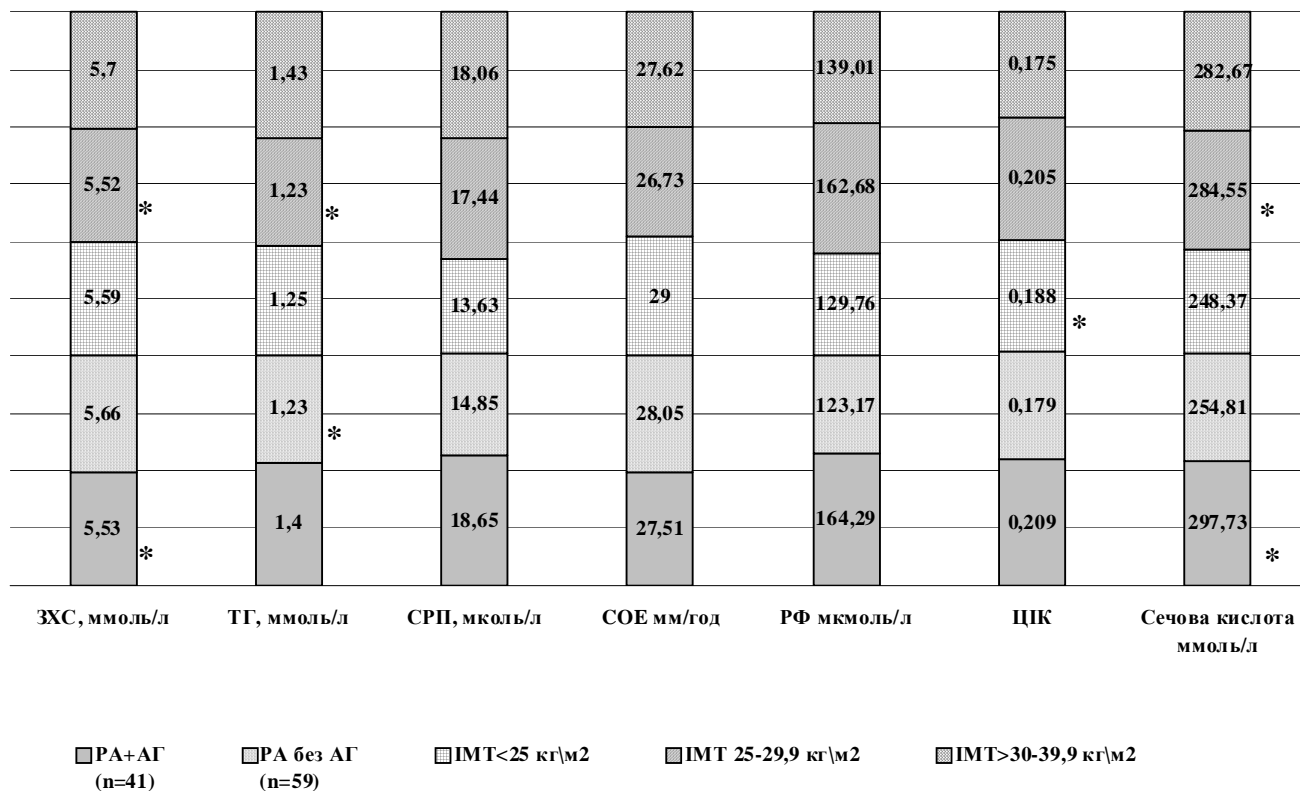
нормальною масою тіла порівняно з надлишковою вагою тіла та ожирінням, відмінності між групами були достовірні.

Таблиця 2

Клінічна характеристика обстежених хворих на ревматоїдний артрит залежно від індексу маси тіла

Показник	Група А (n=33)	Група Б (n=33)	Група В (n=34)	Р
Середній вік, роки	51,76±5,97	53,76±5,35	53,85±5,31	0,55
Стать, Ч:Ж	1:32	5:28	2:31	
ІМТ, кг/м ²	22,37±2,01* [×]	27,61±1,39* [#]	33,80±3,01* [#]	0,03
BSA м ²	1,64±0,11*	1,88±0,11* [#]	1,99±0,14*	0,02
Обвід талії, см	82,10±4,99	96,42±8,89* [#]	106,09±1,53*	0,06
АГ	2 (6,06%)	12 (36,36%)* [#]	27 (79,41%)* [#]	0,42
САТ мм рт.ст.	116,03±13,72	130,03±12,81*	137,44±16,44*	0,04
ДАТ мм рт.ст.	72,32±6,45	80,46±7,54*	86,45±7,54* [#]	0,11
Спадковий анамнез	29 (87,88%)	30 (90,91%)	32 (94,12%)	0,71
Паління	7 (21,21%)	8 (24,24%)	3 (8,82%)*	0,12
Тривалість РА, роки	9,14±7,45 [×]	11,91±7,82	9,76±5,48	0,18
Позасуглобові прояви РА	27(81,82%)	27(81,82%)	24 (70,59%)* [#]	0,23
Серопозитивність	30(90,91%)	31 (93,94%)	29 (85,29%)*	0,28
DAS28, бали	6,19±0,78	6,43±0,82 [#]	6,42±0,64*	0,16
СКФ	82,88±16,14 [×]	103,06±20,05*	113,96±27,43 [#]	0,49
Метотрексат	30 (90,91%)	29 (87,88%)	27 (79,41%)* [#]	0,26
Метотрексат, мг/тиждень	12,31±3,23	12,76±3,36	12,69±3,24	0,29
Середня тривалість, міс.	53,88±27,92 [×]	72±43,34	38,15±29,37 [#]	0,41
ГКС	29 (87,88%)	18 (54,55%)* [#]	25 (73,53%)	0,68
Доза метилпреднізолону, мг/доба	9,04±4,05 [×]	8,12±2,96	7,12±2,85* [#]	0,24
Тривалість, міс.	32,96±23,35 [×]	54,7±27,7* [#]	45,53±25,63* [#]	0,04
НПЗП	11(33,33%)	16(48,48%)	14 (41,18%)	0,52

Примітки: р_n – між всіма групами за критерієм Фішера, [×] р<0,05 – порівняно з групою Б за t-критерієм, ^{*} р<0,05 – порівняно з групою В за t-критерієм, [#] р<0,05 – порівняно з групою А за t-критерієм.



* – достовірність відмінностей (p < 0,05)

Рис. 2. Ліпідний профіль, сечова кислота та показники імунно-запального процесу серед хворих на ревматоїдний артрит залежно від індексу маси тіла та наявності артеріальної гіпертензії

При визначенні ризику серцево-судинних ускладнень серед хворих на РА встановлений достовірно вищий рівень ризику за умов ІМТ > 25 кг/м² порівняно з пацієнтами з нормальним показником ІМТ – 1,69±0,11% та 1,09±0,09% (p=0,02) відповідно (рис. 1). Таким чином, врахування ІМТ та більшою мірою АГ підвищує інформативність оцінки ризику серцево-судинних ускладнень при РА, але рівень ризику все одно трактується як помірний. Проте, як відомо, РА асоціюється з високим ризиком серцево-судинних ускладнень, отже використання традиційної шкали SCORE не повністю відображає ризик у цієї категорії хворих. Можливо, що саме методи візуалізації є важливими при оцінці ризику ССЗ при РА, зокрема в умовах поєднання з АГ, ожирінням. Так, в Європейських рекомендаціях з профілактики серцево-судинних захворювань (перегляду 2012 р.) вказується, що ультразвукове дослідження сонних артерій є доцільним для оцінки ризику безсимптомних осіб з помірним ризиком [14], але водночас рекомен-

дацій щодо методик врахування для визначення індивідуального ризику при РА не надається.

Слід також зазначити, що традиційний та розрахунковий рівні ризику за SCORE були достовірно вищими саме серед пацієнтів з надлишковою масою тіла порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла та ожирінням 1-2 ступеня. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ризиком серцево-судинних ускладнень за SCORE та ІМТ (r=0,39, p<0,05), збільшенням кола талії (r=0,62, p<0,05) та показником BSA (r=0,57, p<0,05). Зазначені результати можливо зумовлені зміною соматотипологічних показників при РА, пов'язаних зі зниженням м'язової маси на тлі підвищеного накопичення жирової тканини, адже при цьому вага тіла залишається стабільною або зростає незначно [7]. Проте ІМТ не враховує цих змін, тому у зв'язку зі змінами соматотипологічних показників пацієнтів з РА здається ймовірним, що методи оцінки ожиріння серед населення в цілому не можуть бути прийнятними при РА, що потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. Артеріальна гіпертензія встановлена у 41 (41%) хворого на ревматоїдний артрит та асоціювалася із традиційними факторами ризику (вік, ожиріння), серопозитивністю за ревматоїдним фактором, гіперурікемією та тривалістю прийому глюкокортикоїдів. 10-річний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE у хворих на ревматоїдний артрит становив $1,48 \pm 1,94\%$, з урахуванням коефіцієнту $1,5 - 1,98 \pm 2,53\%$, що вважається середнім рівнем ризику.

2. Надлишкова маса тіла та ожиріння були встановлені у 67 (67%) хворих на ревматоїдний артрит. Індекс маси тіла асоціювався з тривалістю ревматоїдного артриту, активністю запального процесу, тривалістю терапії глюкокортикоїдами. Пацієнти з надлишковою масою тіла мали найбільший рівень показників запалення, ризик серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба – К.: Катран груп, 2002. – 214 с.

2. Курята О.В. Фактори ризику та субклінічні прояви атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак / О.В. Курята, О.Ю. Нода, Т.К. Лисунець // Укр. ревматол. журнал. – 2011. – №3(45) – С. 82-87.

3. Попкова Т.В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, В.В. Писарев // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 3 – С. 4-11.

4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»: наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006 / Офіційний сайт МОЗ України. Режим доступу: (www.moz.gov.ua).

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. / Офіційний сайт МОЗ України. Режим доступу: (www.moz.gov.ua).

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

7. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / A. Stavropoulos-Kalinoglou, G.S. Metsios, V.F. Panoulas [et al.] // Ann. Rheumatic Diseases. – 2009. – N 68 – P. 242-245.

8. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / C. Han, D.W. Robinson, M.V. Hackett [et al.] // Rheumatology. – 2006. – N 33 – P. 2167-72.

9. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo, T. Sokka, M.A. Descalzo [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2008 – Vol. 10, N. 2: R30.

10. Meune C. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touze, L. Trinquart // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48, N 10. – P. 1309-1313.

11. Peters M.J. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J. Peters, D.P. Symmons, D. McCarey // Ann. Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69 – P. 325-331.

12. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas, K.M. Douglas, H.J. Milionis, A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46, N 9 – P.1477-1482.

13. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / H.M. Kremers, P.J. Nicola, C.S. Crowson, K.V. Ballman [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2004 – Vol. 50, N.11 – P. 3450-3457.

14. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text (update 2012) // Eur.Heart J.-2012.-Vol.33.-P.1635-1701.

15. Treatment to lipid targets in patients with inflammatory joint diseases in a preventive cardio-rheuma clinic / Silvia Rollefstad, Tore K Kvien, Ingar Holme, Anne S Eirheim [et al.] // Ann. Rheumatic Diseases. – 2013. – Vol. 12, N 72 – P. 1968-1974.

REFERENCES

1. Kovalenko VM, Shuba NM. [Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment programs of rheumatic diseases]. Kiev. «Katran grup»; 2002. Ukrainian.

2. Kuryata OV, Noda OYu, Lusunets TK. [Risk factors and subclinical manifestations of atherosclerosis in

patients with systemic lupus erythematosus]. Ukrain'skij revmatologichnij zhurnal. 2011;3(45):82-87. Ukrainian.

3. Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV. [Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2009;3:4-11. Russian.

4. [On approval of the protocols of medical care in Rheumatology. Order of HM of Ukraine from 12.10.2006 N 676]. Available from: <http://www.moz.gov.ua>. Ukrainian.

5. [On approval and implementation of medical and technical documents on standardization of medical care in hypertension. Order of HM of Ukraine from 24.05.2012 N 384]. Available from: <http://www.moz.gov.ua>. Ukrainian.

6. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Media Sfera; 2002. Russian.

7. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J. Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:242–45.

8. Han C, Robinson DW, Hackett MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatology*. 2006;33:2167-72.

9. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *J Arthritis Research & Therapy*. 2008;10(2):R30.

10. Meune C, Touze E, Trinquart L. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis

over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Rheumatology*. 2009;48(10):1309-13.

11. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *J. Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:325-31.

12. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, Tselios AL, Metsios GS, Elisaf MS, Kitas GD. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology*. 2007;46(9):1477-82.

13. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *J. Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(11):3450-57.

14. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text (update 2012). *Eur.Heart J*. 2012;33:1635–01.

15. Silvia Rollefstad, Tore K Kvien, Ingar Holme, Anne S Eirheim, Terje R Pedersen, Anne Grete P Semb. Treatment to lipid targets in patients with inflammatory joint diseases in a preventive cardio-rheuma clinic. *J. Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;12(72):1968-74.

Стаття надійшла до редакції
09.09.2014



УДК 616.24-002.5-008.811.9-089

И.В. Корпусенко

ЭТАПНОЕ КОЛЛАПСОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ДВУСТОРОННИМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургии № 2

(зав. – д. мед. н., проф. А.Б. Кутовой)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: korpus_i@hotmail.com

Ключові слова: двусторонний туберкулез легких, видеоассистированная торакопластика, минидоступ
Key words: bilateral pulmonary tuberculosis, video-assisted thoracoplastics, minimal surgical approach

Реферат. Етапне колапсoхiрyргiчне лiкyвaння хворих на двобiчний деструктивний туберкулез легень. Корпусенко І.В. Узагальнено досвiд хiрyргiчного лiкyвaння 14 хворих з туберкулезом легень при двобiчній локалiзацiї каверн за розробленими нами методиками. Всiм хворим на боцi бiльшого ураження (наявнiсть

великої каверни, кілька каверн, вогнищева дисемінація) виконувалася відеоасистована лікувальна мініінвазивна торакопластика в обсязі 5-6 ребер. Через 2-3 місяці виконувався другий етап колапсохірургічного лікування. У хворих з верхньо-задньою локалізацією каверни в контрлатеральній легені застосовувався розроблений спосіб екстраплеврального пневмолізу. У хворих з нижньодольовою локалізацією каверни в контрлатеральній легені використовувався розроблений спосіб лікування нижньодольової каверни. Відеоасистоване екстраплевральне втручання у хворих з двобічним туберкульозом легень, яким неможливо виконати резекційне втручання на боці більшого ураження, є оптимальним видом оперативного лікування за рахунок гладкого перебігу післяопераційного періоду, ранньої активації хворих, менш вираженого больового синдрому.

Abstract. Stage collapse-surgical treatment of patients with bilateral destructive pulmonary tuberculosis.

Korpusenko I.V. Experience of surgical treatment of 14 patients with bilateral destructive pulmonary tuberculosis by our established methods was generalized. The video-assisted minimally invasive thoracoplastics of 5 – 6 ribs was performed to all patients on the side of massive destruction (presence of large caverns, several caverns, focal dissemination). Second stage of collapse-surgical treatment was performed in 2 – 3 months. Method of extrapleural pneumolysis was used in patients with upper – posterior localization of cavities in the contralateral lung. Patients with inferior lobe localization of cavities in the contralateral lung were operated by the developed method of inferior lobe treatment. The video-assisted extrapleural technique was used in patients with bilateral destructive pulmonary tuberculosis because of impossibility to use resection intervention on the side of a massive destruction, it being surgical operation of choice due to a mild postoperative period course, early activation of patients, less pronounced pain syndrome.

В связи со значительным увеличением количества больных с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких, на фоне мультирезистентности, эффективность современной химиотерапии не превышает 70% [2, 10, 17, 21, 25], а при двустороннем деструктивном туберкулезе легких с наличием одной или нескольких каверн в одном легком и каверной в контрлатеральном – современная антибактериальная терапия малоэффективна [1, 4, 6, 16, 22]. Частота двусторонних туберкулезных поражений легких возросла до 43,9%, [16, 23] а деструктивных форм - до 90,7%, что в сочетании с химиорезистентностью приводит к низкой эффективности консервативного лечения, которая не превышает 50-60% [1, 11, 14, 15]. В связи с этим, 28% больных с двусторонним туберкулезом легких нуждаются в оперативном лечении [16]. Резекционная хирургия, включая выполнение пневмонэктомии, сопровождается значительным хирургическим риском в связи с развитием большой частоты и тяжести осложнений, прогрессирования и реактивации туберкулезного процесса в послеоперационном периоде [3, 5, 24, 26]. В связи с этим, у больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких более широко начали выполняться колапсохирургические вмешательства [8, 9, 20, 26]. Однако послеоперационная летальность остается высокой – от 3,3% до 12,5%, а клиническая эффективность не превышает 75% [7, 9, 18].

Одним из вариантов хирургического лечения данного контингента больных являлись двусторонние этапные 5-ти реберные экстраплевральные лечебные торакопластики, выполняемые

с интервалом 5-6 месяцев. Однако в единичных работах [11, 19, 20], посвященных данной проблеме, отмечается низкая эффективность двусторонних классических торакопластик (60-70%), высокая частота послеоперационных осложнений, особенно прогрессирование дыхательной недостаточности (6-8%), длительность стационарного лечения. Опыт выполнения двусторонних экстраплевральных торакопластик минимален: Д.Б.Гиллер (2007) – 5 больных, Б.М. Асанов (2010) – 3.

По нашим данным, двусторонние лечебные торакопластики составили 1,2% (3 больных) от всех колапсохирургических вмешательств, выполненных в торакальном отделении ДОКЛПО «Фтизиатрия» в период 1993-2002 гг. В связи с тем, что данные оперативные вмешательства выполняются на пределе функциональной операбельности, с нашей точки зрения, перспективна разработка новых способов оперативных видеоассистированных вмешательств.

Цель исследования - повышение эффективности колапсохирургических вмешательств у больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких путем разработки новых способов миниинвазивных оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследуемую группу вошли 14 больных с двусторонними кавернами (одиночными и множественными) в пределах одной доли или более, с суммарной протяженностью очаговой диссеминации от 11 до 19 сегментов. У 9 из них (64,3%) каверны были одиночными с каждой стороны, у 5 (35,7%) – поликавернозный процесс

(от 2 до 4 каверн) с одной (3 больных) или обеих (2 больных) сторон в пределах той же или других долей. У 9 пациентов полости распада локализовались в верхних, у 3 – в нижних, у 2 – в разных долях легких. Все больные являлись бактериовыделителями. Мультирезистентность отмечалась у 8 человек. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) характеризовались значительным отклонением от нормы. Форсированная жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ) была снижена до 40-26% от должной, минутная вентиляция легких (МВЛ) – до 25-15%, объем форси-

рованного выдоха за первую секунду /жизненная емкость легких (ОФВ₁/ЖЕЛ) – до 26%, индекс вентиляции Репина-Цукермана 3 ст. у 76% оперированных больных.

Всем больным на стороне большего поражения (наличие большой каверны, несколько каверн и густой очаговой диссеминации) выполнялась видеоассистированная (VATS) лечебная миниинвазивная торакопластика в объеме 5-6 ребер. Через 2-3 месяца выполнялся второй этап коллапсохирургического лечения (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по видам оперативных вмешательств

Вид операции на стороне большего поражения	Вид операции на стороне меньшего поражения	Количество больных
6-ти реберная VATS торакопластика	VATS-локальный экстраплевральный пневмолиз верхне-задний	8
5-ти реберная VATS торакопластика	VATS-локальный экстраплевральный пневмолиз	3
5-ти реберная VATS торакопластика	5-ти реберная VATS торакопластика	3
Всего		14

У больных с верхне-задней локализацией каверны в контрлатеральном основном поражению легком нами применялся способ экстраплеврального пневмолиза [12]. Под эндотрахеальным наркозом, в положении больного на животе выполняли паравертебральный разрез на уровне II-IV грудных позвонков. Выделяли задние отрезки ребер IV-V, поднадкостнично их резецировали на протяжении 5 см, начиная от поперечных отростков. I, II и III ребра не резецировали. Тупфером выполняли экстраплевральный пневмолиз, во вновь образованную экстраплевральную полость через 10 мм торакопорт по задней аксиллярной линии вводили торакоскоп. Под видеоторакоскопическим контролем отслаивали верхушку легкого вместе с париетальной плеврой до уровня дуги аорты слева, или непарной вены – справа. После мобилизации верхушки легкого и выполнения медиастинального пневмолиза на верхушку легкого накладывали кисетный шов и фиксировали ее в IV межреберье. Экстаплевральную полость плотно пломбировали пластинами коллагена. Подлопаточное пространство дренировали. Средняя продолжительность операции составила 49,4±9,7 мин, средняя интраоперационная кровопотеря 90±6,7мл.

У больных с нижнедолевой локализацией каверны в контрлатеральном легком использовался разработанный нами способ лечения нижнедолевой каверны [13]. Под эндотрахеальным наркозом, в положении больного на животе из паравертебрального доступа длиной 8 см выполняли резекцию ребер, расположенных как выше, так и ниже центра каверны, а при паравертебральной локализации каверны резецировались и головки ребер. Под видеоторакоскопическим контролем выполняли экстраплевральный пневмолиз книзу до диафрагмы, медиально – до позвончика, латерально – до задней аксиллярной линии, вверх – до V – IV ребра. Вновь образованную экстраплевральную полость пломбировали пластинами коллагена. Перед ушиванием полости соединяли вентральные части передней зубчатой мышцы и верхнего отдела наружной косой мышцы живота с широчайшей мышцей спины. В межреберье в проекции каверны накладывали Z-образный шов, экстраплевральную полость не дренировали. Средняя продолжительность операции составила 52,1±3,4 мин, средняя интраоперационная кровопотеря 158,7±21 мл.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма больного И. до коллапсохирургического лечения

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный способ локального экстраплеврального пневмолиза позволяет предупредить возможные осложнения, связанные с кровотечением, образованием гематом, нагноением раны. Использование видеоторакоскопии позволяет отказаться от большого травматичного разреза, поскольку визуализация оперативного поля осуществляется на экране монитора. Фиксация низведенной верхушки легкого позволяет не прибегать к выполнению торакопластики, наложению экстраплеврального пневмоторакса, олеоторакса, что существенно снижает травма-

тичность операции и повышает ее коллабирующие свойства. Выполнение экстраплеврального апиколза до уровня дуги аорты (непарной вены) позволяет добиться необходимого коллапса верхушки легкого, заживления каверны и повысить эффективность оперативного вмешательства. Использование коллагена в качестве пломбирочного материала позволяет добиться как гемостатического эффекта, так и сформировать над коллабированным легким соединительнотканную прослойку.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма больного И. спустя 3 мес. после 6-ти реберной торакопластики слева и локального экстраплеврального пневмолиза справа



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма больного Б. до оперативного вмешательства

У больных с нижнедолевой локализацией каверны в контрлатеральном легком резекция ребер в проекции каверны, удаление их головок с отслоением межреберных мышц от плевры обеспечивают селективность вмешательства. Наложение Z-образного шва на межреберные ткани в проекции каверны обеспечивает инвагинацию и коллапс каверны, снижает травматичность, повышает эффективность вмешательства. Использование коллагеновых пластин существенно

усиливает результирующий коллабирующий эффект экстраплеврального пневмолиза, предупреждает послеоперационное расправление легкого. Использование коллагеновых пластин способствует развитию соединительной ткани, развитию грануляционного процесса, пролиферации фибробластов, что в конечном результате способствует фиксации легкого в коллабированном состоянии.



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма больного Б. спустя 3 мес. после нижнего экстраплеврального пневмолиза

ВЫВОДЫ

1. У больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких, которым невозможно выполнить резекционное оперативное вмешательство, оптимальным видом оперативного лечения является использование малоинвазивной лечебной торакопластики на стороне большего туберкулезного поражения и выполнение локального экстраплеврального пневмолиза на

контрлатеральном легком спустя 2-3 месяца после первого этапа.

2. У больных, перенесших двусторонние видеоассистированные оперативные вмешательства, отмечается более гладкое течение послеоперационного периода, ранняя активизация, менее выраженный болевой синдром.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андренко А.А. Остеопластическая торакопластика с одномоментной резекцией легкого в хирургии распространенного деструктивного туберкулеза легких / А.А. Андренко, Д.Е. Омельчук // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 2. – С. 39-40.

2. Выбор хирургического доступа у больных с очаговыми образованиями легких малого диаметра / А.В. Черноусов, Ю.В. Павлов, В.К. Рыбин [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 9. – С. 13-17.

3. Гиллер Д.Б. Миниинвазивные доступы с использованием эндоскопической техники в торакальной хирургии / Д.Б. Гиллер // Хирургия. – 2009. – № 8. – С. 21-28.

4. Гиллер Д.Б. Частичные резекции легких у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / Д.Б. Гиллер // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 465-466.

5. Дужий І.Д. Екстраплевральна торакопластика – альтернативне оперативне втручання при поширеному туберкульозі легень / І.Д. Дужий, І.Я. Гресько, В.В. Мадяр // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 6.1 (45). – С. 97-101.

6. Дужий І.Д. Екстраплевральна торакопластика та її місце в умовах епідемії туберкульозу / І.Д. Дужий // Клініч. хірургія. – 2003. – № 8. – С. 38-40.

7. Калениченко М.И. Результаты хирургического лечения мультирезистентного деструктивного туберкулеза легких / М.И. Калениченко, Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович // Материалы II междунар. конгресса «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии», 24-26 мая 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 158-160.

8. Кариев Т.М. Экстраплевральная торакопластика при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких / Т.М. Кариев, Ш.Ю. Сабиров // Материалы II междунар. конгресса «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии», 24-26 мая 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 161-162.

9. Краснов Д.В. Остеопластическая торакопластика, дополненная установкой эндобронхиального клапана, в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / Д.В. Краснов. – Барнаул, 2011. – 46 с.

10. Отс О.Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / О.Н. Отс, Т.В. Агкацев, М.И. Перельман // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 42-50

11. Порханов В.О. Хирургическое лечение двусторонних форм туберкулеза легких / В.О. Порханов, Л.Г. Марченко // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 22-25

12. Пат. 80870. Україна, МПК А61В17/00. Спосіб операції екстра плеврального пневмолізу при туберкульозі легень / Корсусенко І.В., Савенко Ю.Ф., Бакулін П.Є. – № u201300036; заявл. 02.01.13; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.

13. Пат. 46901 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб хірургічного лікування нижньодольової каверни/ Бакулін П.Є., Савенко Ю.Ф., Корсусенко І.В. – № u200907322; заявл. 13.07.09; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

14. Репин Ю.М. Лекарственно – устойчивый туберкулез легких: хирургическое лечение / Ю.М. Репин – СПб.: Гиппократ, 2007. – 168 с.

15. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 3. – С. 35-39.

16. Фещенко Ю.І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України / Ю.І. Фещенко / Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 3. – С. 5-8.

17. Хирургическое лечение больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и плевры в условиях современного патоморфоза / Я.М. Волошин, И.А. Калабуха, Б.В. Радионов, В.А. Юхимец // Материалы II междунар. конгресса «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии», 24-26 мая 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 146-147.

18. Хирургическое лечение больных с деструктивным туберкулезом единственного легкого / Д.Б. Гиллер, К.В. Токаев, И.В. Огай, И.И. Мартель [и др.] // Материалы II междунар. конгресса «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии», 24-26 мая 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 148-150.

19. Хирургическое лечение двухсторонних форм туберкулеза легких / В.О. Порханов, Л.Г. Марченко,

И.С. Поляков [и др.] // Проблемы туберкулеза.-1998. – № 1. – С. 36-39.

20. Экстраплевральный селективный баллонный коллапс легкого – новый метод хирургического лечения распространенного деструктивного туберкулеза легких / Б.М. Асанов, Д.Б. Гиллер, Д.В. Янгolenko, Д.Г. Слободин // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 40-41.

21. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis / Y. Shiraishi, N. Katsuragi, H. Kita [et al.] // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 138. – P. 1180-1184.

22. Current Surgical Intervention for Pulmonary Tuberculosis / S. Takeda, H. Maeda, M. Hayakawa [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79 – P. 959-963.

23. Dewan R. K. Surgery for pulmonary tuberculosis – a 15-year experience / R. K. Dewan // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, N 2. – P. 473-477.

24. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis / H.J. Kim, C.H. Kang, Y.T. Kim [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 576-580.

25. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru / J.G. Somocurcio, A. Sotomayor, S. Shin [et al.] // J. Thorax. – 2007. – N 62. – P. 416-421.

26. Thoracoplasty: the current role / A. Miniti, J. Dubrez, J. Jougon [et al.] // G. Chir. -2002. – Vol.3, N 4. – P. 121-124.

REFERENCES

1. Andrenko AA, Omel'chuk DE. [Osteoplastic thoracoplasty with the one-moment resection of lung in surgery of widespread destructive pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2003;2:39-40. Russian.

2. Chernousov AV, Pavlov YuV, Rybin VK. [The choice of surgical approach in patients with focal lung formations of small diameter]. Khirurgiya. 2009;9:13-17. Russian.

3. Giller D B. [Minimally invasive approaches using endoscopic techniques in thoracic surgery] Khirurgiya. 2009;8:21-28. Russian.

4. Giller DB. [Partial resection of the lungs in patients with multidrug-resistant Mycobacterium]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011;4:465-466. Russian.

5. Duzhiy ID, Gres'ko IYa, Madyar VV. [Extrapleural torakoplastyka - an alternative to surgery in advanced pulmonary tuberculosis]. Kharkivs'ka khirurgichna shkola. 2010; 6.1(45):97-101. Ukrainian.

6. Duzhiy ID. [An extrapleural thoracoplasty and its place in the conditions of epidemic of tuberculosis]. Klinich. khirurgiya. 2003;8:38-40. Ukrainian.

7. Kalenichenko MI, Opanasenko NS, Tereshkovich AV. [Results of surgical treatment of multidrug-destructive pulmonary tuberculosis]. Materialy II mezhdunar. kongressa «Aktual'nye voprosy sovremennoy kardiotorakal'noy khirurgii», 24-26 maya 2012 g. Sankt-Peterburg. 2012:158 – 160. Russian.

8. Kariyev TM, Sabirov ShYu. [Extrapleural thoracoplasty in advanced fibro-cavernous pulmonary tuberculosis]. Materialy II mezhdunar. kongressa «Aktual'nye voprosy sovremennoy kardiotorakal'noy khirurgii», 24-26 maya 2012 g. Sankt-Peterburg. 2012:161 – 162. Russian.

9. Krasnov DV. [Osteoplastic thoracoplasty supplemented with installation of endobronchial valve in the complex treatment of patients with advanced fibro-cavernous pulmonary tuberculosis]: avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni d-ra med. nauk: spets. 14.00.27 «Khirurgiya». Barnaul. 2011:46. Russian.

10. Ots ON, Agkatsev TV, Perel'man MI. [Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in the drug resistance

of mycobacteria]. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2009;2: 42-50. Russian.

11. Porkhanov VO, Marchenko LG. [Surgical treatment of bilateral pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza. 2002;4:22-25. Russian.

12. Korpuseiko IV, Savenkov YuF, Bakulin PE, inventors. Method of operation of extra pleural pulmonary tuberculosis. Ukraine patent u201300036. 2013 June 10.

13. Bakulin PE, Savenko YuF, Korpuseiko IV, inventors. Method of surgical treatment of lower-lobe cavity. Ukraine patent u200907322. 2010 Jan 11.

14. Repin YuM. [Drug-resistant white plague: surgical treatment]. Gippokrat. 2007:168. Russian.

15. Petrenko VM, Cheren'ko SO, Litvinenko NA. [Tuberculosis with enhanced resistance to anti-tuberculosis agents: situation in Ukraine]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2007;3:35-39. Ukrainian.

16. Feshchenko Yu I. [The situation with TB aid-rendering to the population of Ukraine]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2008;3:5-8. Ukrainian.

17. Voloshin YaM, Kalabukha IA, Radionov BV, Yukhimets VA. [Surgical treatment of patients with the first revealed destructive white and pleura plague in the conditions of modern pathomorphosis]. Materialy II mezhdunar. kongressa «Aktual'nye voprosy sovremennoy kardiotorakal'noy khirurgii», 24-26 maya 2012 g. Sankt-Peterburg. 2012:146 – 147. Russian.

18. Giller DB, Tokaev KV, Ogay IV, Martel' II. [Surgical treatment of patients with destructive tuberculosis of the single lung]. Materialy II mezhdunar. kongressa «Aktual'nye voprosy sovremennoy kardiotorakal'noy khirurgii», 24-26 maya 2012 g. Sankt-Peterburg. 2012:148 – 150. Russian.

19. Porkhanov VO, Marchenko LG, Polyakov IS. [Surgical treatment of bilateral pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza. 1998;1:36-39. Russian.

20. Asanov BM, Giller DB, Yangolenko DV, Slobodin DG. [Extrapleural selective balloon collapsed lung - a new method of surgical treatment of advanced destructive pulmonary tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011;4:40-41. Russian.

21. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;138:1180-1184.

22. Takeda S, Maeda H, Hayakawa M. Current Surgical Intervention for Pulmonary Tuberculosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2005;79:959-963.

23. Dewan RK. Surgery for pulmonary tuberculosis – a 15-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;37(2):473-477.

24. Kim HJ, Kang CH, Kim YT. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2006;28:576-580.

25. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *J. Thorax.* 2007;62:416-421.

26. Miniti A, Dubrez J, Jougon J. Thoracoplasty: the current role. *G. Chir.* 2002;3(4):121-124.

Стаття надійшла до редакції
09.09.2014



УДК 616.314.17-031.81-002.3:577.115

И.И. Дроник

РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ГНОЙНОГО ПРОЦЕССА В ПАРОДОНТЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ I–II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*ГУ «Буковинский государственный медицинский университет»
кафедра хирургической стоматологии
(зав.- к. мед. н., доц. Н.Б. Кузьяк)
Театральная пл., 2, Черновцы, 58002, Украина
SE "Bukovinian state medical university", department of therapeutic dentistry
Theatre Sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
e-mail: office@bsmu.edu.ua*

Ключевые слова: *генерализованный пародонтит, перекисное окисление липидов*
Key words: *generalized periodontitis, lipid peroxidation*

Реферат. Значення вільнорадикального окиснення у виникненні гнійного процесу в пародонті у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступеня тяжкості. Дронік І.І. У статті наведені результати порівняльного вивчення та значення вільнорадикального окиснення у виникненні гнійного процесу в пародонті у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступеня тяжкості у 46 хворих. Мета дослідження - вивчення особливостей стану перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на генералізований пародонтит, встановлення ролі змін антирадикального захисту у виникненні гнійно-запального процесу в пародонтальних тканинах. Виявлено, що у хворих на хронічний генералізований пародонтит з гноетечею з пародонтальних кишень більш суттєво знижена активність ключових ферментів антиоксидантної системи - супероксиддисмутази і каталази, порівняно з цим показником у пацієнтів без гнійних вогнищ у навколорубних структурах. Встановлено, що процеси перекисного окиснення ліпідів мають велике значення в розвитку гнійного запалення в пародонтальних тканинах у хворих на хронічний генералізований пародонтит, про що свідчить достовірно велике накопичення МДА і гідроокисів ліпідів у плазмі і, особливо, в клітинних елементах крові (еритроцитах), ніж у пацієнтів, які не мають цього ускладнення.

Abstract. Significance of free radical oxidation in purulent process development in patients with chronic generalized periodontitis I-II severity degree. Dronik I.I. *The results of the comparative study and the importance of free radical oxidation in causing purulent process in 46 patients with chronic generalized periodontitis I-II severity degree are presented. The aim - to study the characteristics of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with generalized periodontitis, to establish the role of antiradical protection changes in suppurative inflammation in periodontal tissues. We found a substantial reduction of activity of key enzymes of antioxidant systems - superoxide dismutase and catalase in patients with chronic generalized periodontitis with suppuration of periodontal pockets, as compared with the rate in patients with septic foci in periodontal structures. It was established that lipid peroxidation is important in the development of purulent inflammation in periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis, as evidenced by the significantly large accumulation of MDA and hydrate lipids in plasma and especially in the cellular elements of the blood (red blood cells) than in patients without this complication.*

Актуальность инфекционно-гнойных осложнений в тканях пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом обусловлена высокой частотой развития гнояного процесса у названных категорий пациентов [6]. Инфекция пародонтального кармана и наличие дефектов местного иммунитета являются доминирующими факторами риска вялотекущего хронического воспаления в околозубных тканях, который оказывает тяжелое патологическое воздействие и приводит к нарушению трофических процессов, изменению метаболизма клеточных структур пародонта, активации свободно-радикальных процессов в тканях пародонта, что может являться одной из причин развития гнояно-воспалительных осложнений у больных генерализованным пародонтитом [1, 5, 7]. Это звено патогенеза гнояного процесса при воспалительно-деструктивной патологии в околозубных тканях остается малоизученным. И поэтому принципы коррекции нарушений оксидантного и антиоксидантного статуса у таких пациентов разработаны недостаточно полно [4]. Выявление подобного патогенетического механизма у больных хроническим генерализованным пародонтитом может сформировать теоретические предпосылки к разработке новых способов профилактики и лечения гнояно-воспалительных осложнений.

Цель исследования – изучение особенностей состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных генерализованным пародонтитом, установление роли изменений антирадикальной защиты в возникновении гнояно-воспалительного процесса в пародонтальных тканях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 46 больных хроническим генерализованным пародонтитом (27 женщин (59, 6%) и 19 мужчин (40,4%)), в возрасте от 26 до 49 лет (средний возраст $45,2 \pm 1,1$ года).

Диагноз заболевания был верифицирован в соответствии с критериями классификации, принятой в Украине.

Контрольную группу представляли 16 практически здоровых добровольцев, не имеющих в анамнезе хронических воспалительно-инфекционных заболеваний, среднего возраста ($44,8 \pm 1,4$ года). Среди них были 9 женщин (56,3%) и 7 мужчин (43,7%).

В исследования включались только больные с I-II степенью тяжести генерализованного пародонтита, как с гноетечением из пародонтальных карманов (22 чел.) – первая группа, так и его отсутствием (24 чел.) – вторая группа, аналогичного пола и возраста.

В отношении всех больных проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающие общеклинические методы исследования с подробным изучением жалоб, анамнеза и объективного стоматологического статуса пациентов. При изучении жалоб и сборе анамнеза внимание акцентировалось, прежде всего, на специфических особенностях возникновения инфекционно-гнояного процесса в пародонтальных тканях. При объективном исследовании учитывали глубину пародонтальных карманов и степень подвижности зубов.

Определение гигиенического состояния полости рта проводилось по методу Green-Vermillion, активность воспалительного процесса в околозубной зоне по индексу кровоточивости Silness-Loe в модификации Коуэнна [3].

Наряду с общеклиническим обследованием в работе использовалась стандартная цифровая ортопантомография с анализом рентгенологических снимков на визиографе для более объективной оценки состояния костных тканей межзубных перегородок.

Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови гидроперекисей и малонового диальдегида. Антиокислительная активность слюны определялась по степени подавления липопероксидации *in vitro* в присутствии биологической жидкости (Волчеровский А.И. и соавт., 1991). Изучение других показателей антиоксидантной защиты проводилось по уровням

супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах десневой крови (Чевари С. И соавт. 1991).

Статистическая обработка полученного материала проведена стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 7,0» для IBM PC. Результаты выражали в виде $M \pm m$ и считали их достоверными при $p \leq 0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Оценка клинических, параклинических и рентгенологических показателей позволила обосновано выделить две сопоставленные группы больных хроническим генерализованным

пародонтитом для изучения роли свободнорадикального окисления в возникновении гнойного процесса в тканях пародонта. Воспалительные явления, тяжесть деструктивных изменений в обеих группах были идентичные, что подтверждалось не только клиническими показателями, но и пародонтальными индексами и пробами (табл. 1). Отличительной особенностью в проявлении заболевания у больных второй группы было наличие гнойного процесса в тканях пародонта (гноетечение из пародонтальных карманов).

Таблица 1

Клиническое состояние пародонта по результатам индексной оценки (ИГ; ИК) и глубина пародонтальных карманов у больных I и II групп наблюдения ($M \pm m$)

Группы исследуемых	Пародонтальные индексы		Глубина пародонтальных карманов
	Green – Wermillion	Silness -Loe	
Больные хроническим генерализованным пародонтитом без гнойных очагов в пародонтальных тканях (I группа)	1,61 ± 0,6	1,8 ± 0,3	4,2 ± 0,2
Больные хроническим генерализованным пародонтитом, осложненным гнойным процессом в пародонтальных тканях (II группа)	1,64 ± 0,5	1,77 ± 0,4	4,3 ± 0,2

При анализе биохимических показателей выявлено, что количество продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и способность плазмы и эритроцитов вызывать пероксидацию у больных обеих групп были увеличены, а активность основных ферментов антирадикальной защиты клеток-каталазы и СОД снижен по сравнению со здоровыми (табл. 2). Причем у больных с гнойным осложнением уровень МДА и ГПЛ повышается более чем в 2 раза по сравнению с пациентами, не имеющими гноетечения из пародонтальных карманов. Более стремительно подавлялась и активность параметров АОЗ у представителей II группы, чем у пациентов I группы ($< 0,05$). В ответ на рост оксидантной агрессии в плазме крови больных с гноетечением из патологических карманов в меньшей степени возрастал показатель АОА плазмы при выраженном снижении АОА эритроцитов. У больных хроническим генерализованным пародонтитом первой группы угнетения АОА эритроцитов не выявлена, что

свидетельствует о снижении дисбаланса ПОЛ-АОЗ у данной категории пациентов.

Наименьший уровень ПОЛ имеют больные, не обладающие гнойно-воспалительным процессом в пародонтальных тканях, в то время как по отношению к ним уровень ПОЛ (ГПЛ, МДА) достоверно нарастает у больных, имеющих гноетечение из пародонтальных карманов, активность СОД, каталазы и АОА демонстрируют достоверную тенденцию к убыванию у пациентов II группы по сравнению с их уровнем у лиц I группы.

В связи с полученными данными, следует констатировать несколько фактов: во первых, у больных хроническим генерализованным пародонтитом без клинических признаков гнойного экссудата в пародонтальных структурах в плазме крови обнаружили статистически значимые изменения показателей оксидантного и антиоксидантного статуса по сравнению со здоровыми пациентами; во вторых, у больных с гноетечением из пародонтальных карманов отмечается

более существенный прирост продуктов ПОЛ в плазме крови и снижение показателей АОА как в сыворотке, так и в эритроцитах; в третьих, для ранней диагностики развития инфекционно-

воспалительных явлений в пародонте перспективным может являться определение в плазме крови гидроперекиси и снижение параметров АОА в эритроцитах.

Таблица 2

Показатели системы ПОЛ – АОЗ у больных хроническим генерализованным пародонтитом I и II групп наблюдения (M±m)

Показатель свободорадикального окисления	Группы исследуемых		
	I группа (n = 21)	II группа (n = 21)	здоровые (n = 16)
МДА, мк/ мл	2,9± 0,4*	4,7± 0,2* **	1,7± 0,2
ГПЛ, ус. ед.	3,9± 0,2*	5,4± 0,3* **	3,2± 0,3
СОД, ед./мл Нб	12,3± 0,4*	9,6± 0,5 * **	18,9± 0,5
Каталаза, ед./мл Нб	610,4± 14,1*	522,7± 16,2* **	704,9± 12,8
АОА пл. %	17,5± 1,2*	29,5± 1,4* **	7,2± 0,9
АОА эр. %	39,2± 1,4*	32,4± 1,6* **	43,6± 1,9

Примечания: * - p≤ 0,05 – достоверно с группой здоровых; ** - P≤ 0,05 – достоверно с I группой больных.

ВЫВОДЫ

1. Процессы перекисного окисления липидов имеют большое значение в развитии гнойного воспаления в пародонтальных тканях у больных хроническим генерализованным пародонтитом, о чем свидетельствует достоверно большое накопление МДА и гидроокисей липидов в плазме и, особенно, в клеточных элементах крови (эритроцитах), чем у пациентов, не имеющих этого осложнения.

2. У больных хроническим генерализованным пародонтитом с гноетечением из пародонтальных карманов выявлено более существенные снижения активности ключевых ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с этим показателем у пациентов без гнойных очагов в околозубных структурах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравченко Е.В., Кравченко Д.С. Ронolleyкин в комплексном лечении заболеваний пародонта / Е.В. Кравченко, Д.С. Кравченко // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7, ч. 2. – С. 355-358.
 2. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г.Ф.Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
 3. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П.А. Леус // *Стоматология*. – 1990. – Т. 69, № 1. – С. 80-83.

4. Машченко И.С. Иммуногенетические аспекты генерализованного пародонтита / И.С. Машченко, И.И. Соколова // *Соврем. стоматология*. - 2003. - № 4. - С. 44-46.
 5. Мюллер Ханс-Питер. Пародонтология / Ханс-Питер Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
 6. Cochran D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1569-1576.
 7. Michael P.M. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease / P.M. Michael // *Continuing Education Course*. – 2013. – P. 1-18.

REFERENCES

1. Kravchenko E, Kravchenko D. [Ronolleykin in the complex treatment of periodontal disease]. *Basic research*. 2012;7:355-8. Russian.
 2. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow. Vyshaya shkola. 1990;352. Russian.
 3. Leus PA. [The value of some indices in epidemiological studies of periodontal diseases]. *J. Dentistry*. 1990;69:80-83. Russian.
 4. Mashchenko I, Sokolova II. [Immunologic as-

pects of generalized periodontitis]. *Modern dentistry*. 2003;4:44-46. Russian.
 5. Muller HP. [Periodontics]. *GalDent*. 2004;256. Russian.
 6. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79:1569-76.
 7. Michael PM. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. *Continuing Education Course*. 2013;1-18.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2014

Н.В. Ватаманюк

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ДОКЛИНИКО- РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЕГО РАЗВИТИЯ

ГУ «Буковинский государственный медицинский университет
кафедра терапевтической стоматологии
(зав.- к. мед. н. В.И. Струк)
Театральная пл., 2, Черновцы, 58002, Украина
SE "Bukovinian state medical university", department of therapeutic dentistry
department of therapeutic dentistry
Theatre Sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
e-mail: office@bsmu.edu.ua

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, катаральный гингивит, микробиоценоз
Key words: generalized periodontitis, catarrhal gingivitis, microbiocenosis

Реферат. Особливості мікробного пейзажу у хворих на генералізований пародонтит на доклініко-рентгенологічній стадії його розвитку. Ватаманюк Н.В. У статті представлені результати порівняльного вивчення особливостей мікробного пейзажу у хворих на генералізований пародонтит на доклініко-рентгенологічній стадії його розвитку у 42 хворих. Мета дослідження - порівняльне вивчення складу микробиоценозу пародонтальних тканин у хворих на хронічний катаральний гінгівіт і хронічний генералізований пародонтит на початковому етапі його розвитку та розробка обґрунтувань мікробіологічних критеріїв раннього виникнення деструктивного процесу в навкол зубних структурах. Виявлено, що мікрофлора, виділена з зубо-сенної борозенки, є діагностично значущою для виявлення етіології хронічного генералізованого катарального гінгівіту та хронічного генералізованого пародонтиту на початкових етапах його розвитку. Встановлено, що наявність двох і більше видів основних пародонтопатогенів у мікробних асоціаціях збільшує ймовірність формування запально-деструктивних явищ в тканинах пародонту у хворих на хронічний генералізований катаральний гінгівіт і є однією з причин його переходу в хронічний генералізований пародонтит.

Abstract. Microbial landscape features in patients with generalized periodontitis at pre-clinical and radiological stage of its development. Vatamanyuk N.V. The paper presents the results of a comparative study of microbial landscape features in patients with generalized periodontitis at pre-clinical and radiological stage of its development in 42 patients. The purpose of the study is a comparative study of the composition of microbiocenosis of periodontal tissues in patients with chronic catarrhal gingivitis (CCG) and chronic generalized periodontitis (CGP) at an early stage of development and development studies of microbiological criteria for early emergence of the destructive process in periodontal structures. We found that the microflora isolated from dento-gingival grooves is of importance in diagnostics to identify the etiology of chronic generalized catarrhal gingivitis (CGCG) and chronic generalized periodontitis in the early stages of its development. It was established that the presence of two or more types of fixed parodonto-pathogenic microorganisms in microbial association increases the likelihood of inflammatory and destructive events in periodontal tissues in patients with GCCG and is one of the reasons of is becoming CGP.

Неослабляемый в течение многих десяти-летий интерес стоматологов к проблемам диагностики и лечения хронического катарального гингивита в настоящее время приобретает еще большее значение [2]. Это связано с тем, что несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза и лечении генерализованного катарального гингивита, внедрение в практику последних научно-технических достижений, переход заболевания в генерализованный пародонтит продолжает расти [1].

За последние годы была определена этиологическая роль целой группы условно-патогенных

и патогенных микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний пародонта [7]. Однако практически неизученным остается вопрос о состоянии микробиоценоза у больных генерализованным пародонтитом на начальных стадиях заболевания, и о том какие специфические изменения происходят при этом в бактериальной флоре околозубных тканей [6]. При этом особое внимание следует уделить таким инфекционным агентам, которые наделены способностью при определенных и еще не до конца выясненных причинах инициировать развитие деструктивного процесса у больных

гингивитом. Речь, прежде всего, идет об основных пародонтопатогенных бактериях: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteriodes forsythus* [5].

Ограниченность сведений о дисбиотических нарушениях в пародонтальных карманах у больных при начальной стадии развития генерализованного пародонтита также была связана с техническими трудностями проведения бактериологических исследований, требующих значительных временных затрат (от 5 до 14 суток). Кроме того, общепринятые микробиологические методы не всегда дают возможность культивировать бактерии, способные вызывать воспалительно-деструктивный процесс в тканях пародонта. Большие надежды в этом возлагаются на молекулярно-генетические способы выделения пародонтальных бактерий, позволяющих проводить экспресс диагностику бактериального состояния, различных биотопов. Одной из таких методик является полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая предусматривает использование генетических маркеров пародонтальных бактерий. Примером тест-систем, разработанных в последнее время для этих целей, является *Micro-Dent R* тест (Германия). Названный тест не требует живых бактерий, специальных сред и особых предосторожностей при транспортировании и проведении анализов.

Следовательно, вопросы, касающиеся выяснения изменений микробиологического профиля пародонтальных тканей у больных хроническим генерализованным пародонтитом на начальном этапе его развития в сравнительном плане с биоценозом пациентов, страдающих катаральным гингивитом, представляются весьма актуальными и требуют дальнейшего изучения с целью их использования как дополнительных критериев при проведении дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Цель исследования - сравнительное изучение состава микробиоценоза пародонтальных тканей у больных хроническим катаральным гингивитом и у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на начальном этапе его развития и разработка обоснований микробиологических критериев раннего возникновения деструктивного процесса в околозубных структурах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-микробиологическое обследование проведено у 42 больных воспалительными заболеваниями пародонта (из них 22 женщины и 20

мужчин), в возрасте от 20 до 36 лет (средний возраст $32,6 \pm 1,2$ года). В первую группу были включены пациенты, страдающие генерализованным катаральным гингивитом – 21 человек, во вторую – лица (21 человек), болеющие хроническим генерализованным пародонтитом начальной степени тяжести. В данные группы подбирались больные аналогичного возраста, пола и, исходя из анамнеза, не имеющие острых и хронических заболеваний воспалительного генеза.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров-добровольцев, в возрасте от 22 до 35 лет, имеющих здоровые зубы и интактные пародонтальные ткани. В данную группу были включены лица, которые по данным анамнеза не имели воспалительных заболеваний ЛОР органов.

Информированное согласие на проведение исследований было обязательным. Проводилось ознакомление пациентов с тактикой обследования, особенностями инструментального, медикаментозного лечения. При поступлении в клинику пациентам в обязательном порядке назначали следующие лабораторные исследования: клинические анализы крови и мочи, крови на глюкозу, ВИЧ-инфекцию, гепатит и реакцию Вассермана.

Всем пациентам проводились общепринятые клинические исследования, включающие сбор жалоб, анамнеза, определение аллергологического статуса, визуальную инструментальную оценку состояния тканей десны.

Для выяснения гигиенического состояния полости рта применили метод *Green-Vermillion*, активности воспалительного процесса – индекс кровоточивости Мюллемана, в модификации Коуэлла [4].

В работе использовалась стандартная ортопантомография на визиографе для более объективной диагностики состояния костных тканей альвеолярных отростков.

Для определения видового состава микрофлоры использовали метод бактериального культивирования и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей обратной ДНК-гибридизацией с праймерами основных пародонтальных бактерий, по стандартной методике разработчика. Микробиологическим исследованиям подвергался материал, взятый из зубодесневой борозды после трехкратного ополаскивания полости рта дистиллированной водой.

Математическая обработка данных лабораторных исследований проводилась на персональном компьютере методом вариационной

статистики. В оценку брались средние арифметические значения и на их основе вычислялась средняя ошибка средней арифметической, среднее квадратичное отклонение. Полученные цифровые данные исследований анализировали с определением достоверности средних значений по критерию Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные бактериологические исследования показали, что хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит на начальной ста-

дии развития характеризуются различиями в этиологической структуре.

В положительных посевах материала, взятого из зубодесневой борозды больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом, чаще всего встречается аэробная микрофлора (90,5%), реже ассоциации с анаэробами (9,5% случаев).

Хронический катаральный гингивит характеризуется отсутствием лактобактерий (у 28,6 %) и бифидобактерий (у 23,8%). При этом у пациентов I группы наблюдалось снижение их количества в 100-500 раз (таб.).

Структура микрофлоры пародонтальных тканей у пациентов I – II групп (M±m)

Вид микроорганизмов	Группы исследуемых					
	больные хроническим генерализованным гингивитом (n= 21)		больные хроническим генерализованным пародонтитом (n=21)		нормоценоз (n= 20)	
	%	КОЕ ед./мл	%	КОЕ ед./мл	%	КОЕ ед./мл
Резидентная микрофлора						
<i>Lactobacillus spp.</i>	71,4	(3,01±0,2)·10 ²	73,1	(3,80±0,12)·10 ⁴	100,0	(7,4±0,3)·10 ⁸
<i>Bifidobacterium spp.</i>	76,2	(2,2±0,02)·10 ³	57,7	(2,1±0,2)·10 ³	90,5	(5,9±0,2)·10 ⁷
Факультативная микрофлора						
<i>Str. salivarius</i>	30,8	(6,4±0,5)·10 ⁴	44,8	(7,17±0,3)·10 ⁴	4,2	6,1·10 ⁶
<i>Str. haemolyticus</i>	61,5	(3,8±0,4)·10 ⁴	62,1	(4,2±0,3)·10 ⁴	8,3	1,4·10 ²
<i>Str. intermedius</i>	26,8	(2,9±0,4)·10 ³	27,6	(3,08±0,3)·10 ³	29,2	(1,1±0,2)·10 ²
<i>Peptostreptococcus micros</i>	84,6	(3,86±0,3)·10 ⁴	75,9	(4,01±0,3)·10 ⁴	-	-
<i>Fusobacterium necroforum</i>	7,6	(1,4±0,1)·10 ²	10,3	(1,8±0,3)·10 ⁵	-	-
<i>Candida albicans</i>	26,9	(1,99±0,2)·10 ⁴	31,0	(1,8±0,4)·10 ⁴	8,3	(0,27±0,03)·10 ²
<i>Enterobacter spp.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Stf. Aureus</i>	34,6	(5,1±0,2)·10 ⁴	37,9	(3,9±0,3)·10 ⁴	8,3	1,2·10 ²
Пародонтопатогенная микрофлора						
<i>A.actinomycescommissans</i>	2,1	(1,2±0,02)·10 ³	38,1	(3,2±0,2)·10 ³	4,2	1,0·10 ¹
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	9,5	(1,1±0,02)·10 ³	61,9	(2,00±0,09)·10 ⁴	-	-
<i>Bacteroides forsythus</i>	-	-	42,8	(1,69±0,1)·10 ⁴	-	-
<i>Prevotella intermedia</i>	-	-	52,4	(1,3±0,1)·10 ³	-	-
<i>Treponema denticola</i>	-	-	-	-	-	-

Аналогичные результаты были получены и у больных, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом в начальной стадии его развития, что свидетельствовало о выраженных дисбиотических изменениях в составе основной резидентной пародонтальной микрофлоры у пациентов как II, так и I группы.

Распределение условно-патогенных бактерий в клинических группах было следующим. В этиологической структуре хронического катарального гингивита доминировали аэробные факультативные симбионты: стрептококки, стафилококки, энтерококки, энтеробактерии и дрожжеподобные грибы рода Кандида.

Наибольшим изменениям в биоценозе подвергались *S. Intermedius*, *S. Salivarius*, *S. Haemoliticus*, *Peptostreptococcus*, *St. Aureas*, *Enterococcus*, *Bacteroides spp.*, которые встречались значительно чаще, чем у лиц с интактным пародонтом (табл.).

В биоценозе больных I группы установлено увеличение частоты встречаемости и плотности колонизации дрожжеподобных грибов рода Кандида (табл.).

В двух случаях (9,5%) у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом при помощи ПЦР выявлены микроорганизмы – маркеры пародонтита: *Bacteroides forsythus*, *A. Actionomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*. У одного пациента пародонтопатогены отмечались в монокультуре. Дальнейшие наблюдения показали, что пародонтальная полиинфекция обусловила переход гингивита в хронический генерализованный пародонтит в ближайшие сроки (через 6 месяцев).

Таким образом, в этиологии хронического катарального гингивита доминирующее значение имеют анаэробы и микроаэрофильные бактерии на фоне некоторого снижения пато- и бифидофлоры.

Аналогичные результаты были получены в отношении анаэробных и микроаэрофильных бактерий и у больных хроническим генерализованным пародонтитом на начальных этапах развития воспалительно – деструктивного процесса в пародонте, вместе с ним частота выделения основных пародонтопатогенных бактерий была выше в несколько раз, чем в группе пациентов, страдающих генерализованным катаральным гингивитом. Из всех пародонтогенов наиболее часто встречались *Porphyromonus gingivalis* – у 61,9 % случаях и *Prevotella intermedia* – у 52,4%, *Bacteroides forsythus* - у 42,9% пациентов (табл.). Здесь уместно заметить, что использо-

вание метода полимеразной цепной реакции с обратной гибридизацией позволило нам выявить потенциальных возбудителей пародонтита у 80,9% больных хроническим генерализованным пародонтитом, даже на начальном этапе её развития.

Итак, полученные данные об особенностях микробиоценоза околозубных тканей у больных хроническим генерализованным пародонтитом свидетельствуют, что доминирующая роль в развитии воспалительно–деструктивного процесса в пародонте принадлежит пародонтогенным бактериям.

ВЫВОДЫ

1. Микрофлора, выделенная из зубодесневой бороздки, является диагностически значимой для выявления этиологии хронического генерализованного катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита на начальных этапах его развития. Установлено, что у первых доминирует стрепто-стафилококковые бактерии, а у вторых – пародонтопатогены.

2. Наличие двух и более видов основных пародонтопатогенов в микробных ассоциациях, выделенных из зубодесневой бороздки, увеличивает вероятность формирования у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом воспалительно-деструктивных явлений в тканях пародонта и является одной из причин его перехода в хронический генерализованный пародонтит.

3. Молекулярно-генетический экспресс-метод выявления основных пародонтопатогенов более эффективен, чем традиционные бактериологические соскобы, позволяет быстро и у большего числа лиц диагностировать наличие возбудителей генерализованного пародонтита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Н.Н. Причины широкого распространения тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта / Н.Н. Белоусов // Пародонтология. – 2005. – Т. 36, № 3. – С. 26-29.
2. Белоусов Н.Н. Проблемы обследования и диагностики при заболеваниях пародонта / Н.Н. Белоусов, В.И. Буланов / Стоматология. – 2004. – № 2. – С. 19-20.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для биол. спец. вузов. / Г.Ф.Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
4. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т.69, № 1. – С. 80-83.
5. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala, W. Rosalem, R.P. Teles, R.G. Fischer [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – N 81. – P. 1308-1316.
6. Hujoel P. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review / P. Hujoel, L. Zina, J. Cunha-Cruz, R. Lopez // J. Oral Sci. – 2013. – N 121. – P. 2-6.
7. Marsh P.D. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style / P.D. Marsh // J. Clin Periodontol. – 2005. – N 32. – P. 7-15.

REFERENCES

15. Belousov NN. [Causes widespread severe inflammatory periodontal disease]. *Periodontology*. 2005;36(3):26-29. Russian.
16. Belousov NN, Bulanov VI. [Problems examination and diagnosis in periodontal diseases]. *Dentistry*. 2004;2:19-20. Russian.
17. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow. Vyshaya shkola. 1990;352. Russian.
18. Leus PA. [The value of some indices in epidemiological studies of periodontal diseases]. *J. Dentistry*. 1990;69:80-83. Russian.
19. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A, Figueredo CM. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J. Periodontol* 2010;81:1308-16.
20. Hujuel P, Zina L, Cunha-Cruz J, Lopez R. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review. *Eur. J. Oral. Sci* 2013;121:2-6.
21. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J. Clin. Periodontol*. 2005;32(6):7-15.

Стаття надійшла до редакції
02.09.2014



УДК 616.314.17-008.1:616.379-008.64]-059-036.838

*А.А. Гударьян,
С.И. Шандыба*

ВЫБОР ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии
(зав. - д. мед. н. А.А. Гударьян)
Днепропетровск, 49044, Украина
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
Oral surgery, implantology and periodontology department
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: gudaryan@list.ru*

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, сахарный диабет 2 типа, лоскутные операции, направленная регенерация костной ткани

Key words: generalized periodontitis, diabetes mellitus type 2, flap surgery, guided bone regeneration

Реферат. Вибір остеопластичних матеріалів для кісткової регенерації при лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Гудар'ян О.О., Шандыба С.І. У статті представлені результати порівняльного вивчення застосування остеоіндуктивного й остеокондуктивного кістково-пластичного матеріалу для кісткової регенерації, який використовували при проведенні клаптевих операцій при лікуванні 60 хворих на генералізований пародонтит, обтяжений цукровим діабетом 2 типу. Виявлено, що при використанні різного типу кістковопластичних матеріалів приріст кісткової тканини відбувається неоднаково. Встановлено, що при збережених стінках кісткових кишень достатньо і доцільно застосування суміші остеоіндуктивного матеріалу «Bio-Oss», в поєднанні з остеокондуктивним кістковопластичним матеріалом «BondBone», приготованого на плазмі, багатій тромбоцитами, з використанням колагенових мембран «Bio-Gide». Ця методика дозволяє досягти повного відновлення кістки в ділянці кісткових дефектів у 86,2% досліджуваних. Встановлено, що при використанні натурального кістковопластичного матеріалу

«Bio-Oss» при регенерації великих пародонтальних дефектів альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит, асоційований цукровий діабет 2 типу, необхідно використовувати мембрани з полімолочної кислоти для запобігання міграції частинок кістковопластичного матеріалу в рані.

Abstract. Choice of osteoplastic materials for bone regeneration in the treatment of patients with generalized periodontitis with diabetes mellitus type 2. Gudaryan A.A., Shandyba S.I. The article presents the results of a comparative study of using osteoinductive and osteoconductive material for bone osteoplastic grafting used to perform operations in the treatment of 60 patients with generalized periodontitis with diabetes mellitus type 2. It was found that by using different types of materials osteoplastic bone growth occurs differently. It was found that in preserved walls of bone pockets a mixture of osteoinductive material «Bio-Oss», combined with osteoconductive material osteoplastic «BondBone» prepared in platelet-rich plasma using collagen membranes «Bio-Gide» is enough and appropriate to use. This technique allowed achieving full recovery of bone in 86.2% of patients bone defects with. It was found that by using natural osteoplastic material «Bio-Oss» with extensive periodontal regeneration of alveolar bone defects in patients with generalized periodontitis associated with diabetes mellitus type 2 it is necessary to use membranes of polylactic acid to prevent migration of particles of osteoplastic material in the wound.

В последнее десятилетие продолжается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа во всем мире. К настоящему времени выявляется четкая зависимость развития побочных изменений в целом ряде систем организма с нарастанием длительности и тяжести названной эндокринной патологии. Получены доказательства следственной связи сахарного диабета 2 типа с патологией пародонта. Установлено, что возникший при этом воспалительно-деструктивный процесс в околозубных тканях протекает особо агрессивно, склонен к быстрому прогрессированию и приводит к потере костной ткани пародонта в короткие сроки, восстановление которой является трудной и зачастую невыполнимой задачей у данного контингента лиц [4, 7, 8]. Тем не менее определенный оптимизм в решении данной проблемы появился с внедрением в широку практику такого нового хирургического способа восстановительного лечения, как метод направленной регенерации костной ткани [2, 6]. В клинике широкое распространение получили остеоиндуктивные и остеокондуктивные костнопластические материалы натурального (ксенотрансплантаты) и синтетического происхождения, которые, как известно, обладают хорошей биосовместимостью и позволяют, при определенных анатомических особенностях дефекта, служить матриксом для костеобразования [1, 5].

Сегодня предлагается большое количество различных остеопластических материалов и изолирующих мембран, необходимых для проведения лоскутных операций на тканях пародонта с использованием метода направленной регенерации костной ткани. Однако они используются без учета топографии костных дефектов, особенно это важно при лечении пациентов, страдающих генерализованным пародонтитом, ассоциированным сахарным диабетом 2 типа.

Отсутствуют также сведения в зарубежных и отечественных источниках о комбинированном применении остеопластических материалов натурального и синтетического происхождения.

Цель исследования - повышение эффективности оперативного лечения генерализованного пародонтита путем использования смеси остеоиндуктивного и остеокондуктивного костнопластического материала, а также мембран из полимолочной кислоты при регенеративно-реконструктивных вмешательствах на пародонте у больных сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты обследования 60 больных генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести, которые имели подтвержденный врачом-эндокринологом диагноз сахарный диабет 2 типа компенсированной (43 больных – 71,7% случаев), субкомпенсированной (11 больных – 18,3% случаев) и декомпенсированной (6 больных – 10,0% случаев) степени тяжести, исходя из количественного содержания в крови гликированного гемоглобина. Из них 33 (53,2%) женщины и 29 (46,8%) мужчин. Возраст обследованных был от 32 до 45 лет (в среднем $40,6 \pm 2,6$ года).

Все больные были разделены на 2 группы исследования аналогичного возраста и пола. Первую группу (основную) составляли 30 (50,0%) пациентов с генерализованным пародонтитом, лечение которых осуществлялось с использованием предложенной нами смеси остеотропных материалов и коллагеновых мембран. В группу сопоставления (II) включено также 30 (50,0%) пациентов, имеющих подобное процентное соотношение видов пародонтальных дефектов, лечение которых осуществлялось с использованием только костнопластического материала «Bio-Oss» и мембран из полимолочной кислоты.

Расширенное клиническое, параклиническое обследование осуществлялось с помощью общепринятых методов и проводилось до лечения, после хирургического лечения, а также через 6 и 12 месяцев спустя. Основным способом рентгенографического исследования и оценки состояния костных структур альвеолярных отростков челюстей являлась панорамная рентгенография, а при необходимости и компьютерная томография.

До проведения лечебных мероприятий в первой группе пациентов (основной) обнаружены следующие виды пародонтальных дефектов: вертикальные дефекты: 3-стеночные у 14 пациентов (46,7% случаев), 2-стеночные у 10 (33,3% случаев), 1-стеночные у 6 (20,0% случаев). Потеря костной ткани при этих дефектах колебалась от 4 до 6 мм и не превышала более чем $\frac{1}{2}$ длины корня.

До заполнения пародонтальных дефектов костнопластическим материалом оперативные вмешательства проводились по единому общепринятому протоколу в обеих группах наблюдения. Под инфльтрационной анестезией (после предварительной премедикации) с вестибулярной и оральной сторон десны проводили горизонтальный разрез по вершинам межзубных сосочков под углом 35° . Обязательным условием при этом было сохранение конфигурации десневого края. Затем по краям оперируемого участка производились два вертикальных разреза до кости, которые шли от края десны по направлению к переходной складке. В дальнейшем с помощью распатора отслаивали слизисто-надкостничные лоскуты и отводили их в стороны от зубов. После этого приступали к выскабливанию хирургическими кюретами грануляций из костного дефекта. Обработывалось при этом и дно костного кармана с максимальным сохранением неизменной костной ткани. Ревизию обнаженных корней зубов проводили пародонтальными скелерами и кюретами с последующей их полировкой мелкодисперсной пастой. Дезэпителизация тканей проводилась хирургическими ножницами. Операционную рану и костный дефект двух-трех-кратно обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина. Для заполнения костных дефектов у больных I группы мы использовали смесь костнопластических материалов, приготовленную на аутоплазме, богатой тромбоцитами. В качестве матрикса для построения костной ткани применяли остеиндуктивный костнопластический материал «Bio-Oss» (Швейцария), а для предотвращения миграции его частиц в костном дефекте использовали остео-

кондуктивный материал «BondBone» (Израиль) синтетического происхождения в соотношении 1:2. Костные дефекты заполняли с избытком полученной смесью, после полного отверждения поверх накладывали коллагеновую мембрану «Bio-Gide» (Швейцария) для изоляции костнопластического материала. У больных II группы заполнение костных дефектов осуществлялось с использованием только остеиндуктивного материала «Bio-Oss», приготовленного на плазме, богатой тромбоцитами, поверх которого накладывали для более надежной изоляции мембрану из полимолочной кислоты. Слизисто-надкостничные лоскуты укладывали на место. Рану ушивали.

Всем больным назначали кратковременный прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия в таблетированной форме, по показаниям нестероидные противовоспалительные средства, а при необходимости и анальгетики. Гигиенический уход за полостью рта в этот период предусматривал орошение послеоперационной раны раствором «Гивалекс» в течении 6-7 суток. При отсутствии ранних послеоперационных осложнений швы снимались на 10-12 день после хирургических манипуляций.

Полученные цифровые материалы подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica для Windows. Вычислены средние арифметические величины (M) и ошибки средней величины (m). На основании критерия Стьюдента (t) и количества наблюдений в каждой из групп (n) рассчитывали вероятность различий. За достоверную разницу сравнительных данных принимали $p \leq 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили выявить у 28 (65,1%) больных сахарным диабетом 2 типа с компенсированным течением болезни вертикальные костные карманы глубиной более чем 4 мм, ограниченные тремя стенками. Потеря межзубных костных перегородок при этом была в пределах $\frac{3}{5}$ длины корня зуба. У остальных (34,9%) пациентов этой группы регистрировалась вертикально-горизонтальная деструкция альвеолярной кости в области межзубных перегородок, приводящая к образованию неглубоких вертикальных костных карманов со всеми стенками (до 4 мм).

У пациентов с субкомпенсированным течением сахарного диабета 2 типа обнаруживались глубокие костные карманы с двумя стенками у 14 (32,6% случаев) пациентов. Костные дефекты у остальных (67,4%) не имели отличия от

таковых у больных с компенсированным течением сахарного диабета.

У больных с декомпенсированной формой сахарного диабета преимущественно выявлялись вертикальные дефекты альвеолярных костных тканей, ограниченные двумя стенками, глубиной от 4 до 6 мм и не более чем $\frac{1}{2}$ длины корня (у 50,0% случаев); реже – трехстеночные (16,7%) и одностеночные (33,3%) пародонтальные карманы такой же глубины.

Таким образом, у отобранных пациентов для хирургического лечения генерализованного пародонтита, отягощенного сахарным диабетом 2 типа, обнаружены следующие пародонтальные костные дефекты: сохранены все стенки у 39 (65,0%) пациентов, двухстеночные у 18 (30,0%) и одностеночные у 2 (3,9%) больных. Трехстеночные костные дефекты регистрировались в 1,7% случаев. Нужно заметить, что наибольшая степень потери костной ткани у наших пациентов имела место во фронтальных участках челюстей, что и определило проведение хирургических вмешательств в основном в этой области.

В группе сопоставления (II группа – 30 человек) после заполнения остеотропным остеоиндуктивным материалом «Bio-Oss», приготовленным на плазме богатой тромбоцитами, поверхность адаптировали и накладывали мембрану из полимолочной кислоты. Мембраной из полимолочной кислоты в разогретом виде удавалось полностью перекрывать костный дефект на 2-3 мм от края кости и добиться плотного прилегания ее к шейкам зубов. После твердения она надежно сохраняла объем, необходимый для регенерации кости, при этом не имела складок и острых краев. Фиксировали данную мембрану пинами, изготовленными из полимолочной кислоты.

У пациентов, имеющих трех-четырёхстеночные костные дефекты, возникли определенные трудности: происходила миграция частиц костнопластического материала, мембраны на поверхности имели складки, не всегда сохраняли объем, необходимый для регенерации костной ткани. Причиной названного осложнения, как установили наши наблюдения, была значительная потеря костных тканей одной из оставшихся стенок (более чем на $\frac{1}{2}$ величины в сравнении с другими стенками костного дефекта). Поэтому для заполнения костных дефектов у больных данной группы (I группа – 30 пациентов) мы использовали смесь костнопластических материалов, приготовленную на аутоплазме, богатой тромбоцитами. В качестве

матрикса для построения костной ткани применяли остеоиндуктивный костнопластический материал «Bio-Oss», а для предотвращения миграции его частиц в костном дефекте использовали остеокондуктивный материал «BondBone» синтетического происхождения в соотношении 1:2, согласно рекомендациям производителя. Костные дефекты заполняли с избытком полученной смесью и дожидались полного отверждения полученной композиции. Для более надежной изоляции поверх восстановленного пародонтального дефекта накладывали коллагеновую мембрану «Bio-Gide». Технология использования биорезорбируемых мембран предусматривала вначале изготовление шаблонов, соответствующих форме дефекта и с учетом таких критериев: шаблон должен полностью перекрывать костный дефект на 2-3 мм от края кости и плотно прилегать к шейкам зубов. По этому шаблону выкраивали мембрану, затем фиксировали вокруг шейки зуба резорбируемым шовным материалом. При данной методике мембрана надежно сохраняла свою форму и объем, при этом не имела складок, за счет чего достигалось стабильное положение данной мембраны в заданном участке.

В первые-третье сутки после операции пациенты (в среднем по всем группам – 96,8%) предъявляли жалобы на незначительные боли в области операционной раны. Расхождения швов не наблюдалось. В дальнейшем послеоперационный период у всех больных протекал благоприятно. Заживление у больных обеих групп проходило первичным натяжением.

К пятым суткам у большинства пациентов (80,9%) I и II группы наблюдения цвет лоскутов приобретал бледно-розовую окраску, отека не отмечалось. В отдаленные сроки наилучший клинический результат достигнут при использовании смеси костнопластических материалов с применением мембран из тромбоцитарной массы при восстановлении костных дефектов (таб.).

При контрольном осмотре у 95,5% пациентов I группы, а также у 87,1% больных II группы через месяц, 6 и 12 месяцев отмечено улучшение местного статуса: отсутствовала гиперемия тканей десны и межзубных десневых сосочков, ткани десны стали плотнее, выделений экссудата не наблюдалось. Значения индексов гигиены свидетельствовали о хорошем гигиеническом состоянии полости рта и соответствовали здоровому пародонту.

Согласно полученным данным в поздние сроки наблюдений, более значимо уменьшалась глубина пародонтальных карманов у лиц

I группы. До лечения среднее значение глубины пародонтальных дефектов в I группе составляло $5,09 \pm 0,6$ мм, во II группе – $4,47 \pm 0,6$ мм, после лечения (через 6 месяцев) $1,1 \pm 0,3$ против $1,94 \pm 0,3$. Характерно, что спустя 12 месяцев после лече-

ния этот показатель в I группе больных также снизился до $0,73 \pm 0,4$ мм по сравнению с такими у лиц группы сопоставления $2,02 \pm 0,3$ мм соответственно (табл.).

Динамика изменения глубины пародонтальных карманов и степень восстановления костных дефектов пародонта

Группы исследуемых	Глубина пародонтальных карманов			Восстановление костных дефектов	
	до лечения	через 6 месяцев	через 12 месяцев	полное	частичное
I группа (n=32)	$5,09 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,3$	$0,73 \pm 0,4$	86,2%	13,8%
II группа (n=30)	$4,47 \pm 0,6$	$1,94 \pm 0,3$	$2,02 \pm 0,3$	68,7%	31,3%

На рентгенограмме через 6-12 месяцев у пациентов I группы не отмечалось ни в одном случае увеличение деструкции кости в межальвеолярных перегородках челюстей, а рентгенографическая картина свидетельствовала о полном восстановлении костной ткани у 86,2% больных I группы и у 68,7% пациентов II группы соответственно.

Таким образом, прирост костной ткани при использовании различного типа костнопластических материалов происходит неодинаково. Выявлено, что при сохранившихся стенках костных карманов достаточно и целесообразно применение смеси остеоиндуктивного материала «Bio-Oss», в сочетании с остеокондуктивным костнопластическим материалом «BondBone», приготовленного на плазме, богатой тромбоцитами, с использованием коллагеновых мембран «Bio-Gide», что способствует полноценному восстановлению костной ткани межзубных альвеолярных перегородок у больных генерализованным пародонтитом, отягощенным сахарным диабетом 2 типа компенсированной и субкомпенсированной степени тяжести. В то время, как при трех-четырёхстеночных дефектах со значительным дефицитом кости верхушек межзубных перегородок целесообразно использовать для костной регенерации остеоиндуктивный костнопластический материал «Bio-Oss» в сочетании с мембранами из полимолочной кислоты, для

полноценного восстановления костной ткани у данного контингента лиц.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования позволили установить, что разработанная методика применения остеопластических материалов, приготовленных на аутоплазме, богатой тромбоцитами, позволяет добиться полного восстановления кости в области костных дефектов в 86,2% случаев, частичное восстановление имело место у 13,8% больных.

2. При проведении лоскутных операций на пародонте с направленной регенерацией костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуем комбинированное использование «Bio-Oss» и «BondBone» с применением коллагеновых мембран «Bio-Gide». для надежного удерживания и сохранения анатомической формы восстановленных участков пародонта.

3. При использовании натурального костнопластического материала «Bio-Oss» при регенерации обширных пародонтальных дефектов альвеолярной кости у больных генерализованным пародонтитом, ассоциированным сахарным диабетом 2 типа, показано применение мембран из полимолочной кислоты для предотвращения миграции частиц костнопластического материала в ране.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грудянов А.И. Методика направленной регенерации тканей. Подсадочные материалы / А.И. Грудянов, П.В. Чупахин // Мед. информ. агентство.-М., 2007.-С. 44-52.
2. Использование мембранной техники для направленной регенерации костной ткани при хирургических стоматологических вмешательствах / С.Ю. Иванов, Ю.В. Гажва, А.А. Мураев, А.П. Бонарцев // Современ. проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 15-23.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г.Ф.Лакин.- 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
4. Машенко И.С. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на пародонте у больных сахарным диабетом 2 типа / И.С. Машенко, А.А. Гударьян, С.И. Шандыба // Вісник стоматології. – 2013. – № 4. – С. 29-35.
5. Машенко И.С. Эффективность использования различных остеопластических материалов при хирургическом лечении генерализованного пародонтита, осложненного сахарным диабетом 2 типа / И.С. Машенко, А.А. Гударьян, С.И. Шандыба // Приоритеты современной медицины: теория и практика. – К., 2014. – С. 195-199.
6. Шандыба С.И. Эффективность использования различных биорезорбируемых мембран в хирургическом лечении генерализованного пародонтита, осложненного сахарным диабетом 2 типа / С.И. Шандыба // Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього. – К., 2014.-С.56-59.
7. Brian L. Mealey. Periodontal disease and diabetes / Brian L. Mealey // J. Amer. Dental Association. – 2006. – Vol. 137. – P. 26-31.
8. Periodontal disease in type 2 diabetes mellitus / M. Haseeb, K.I. Khawaja, K. Ataullah, M.B. Munir [et al.] // J. Coll Physicians Surg Pak. – 2012. – N 22. – P. 514-518.

REFERENCES

1. Grudyanov AI, Chupahin PV. [Technique of guided tissue regeneration]. Medical Information Agency. 2007;44-52. Russian.
2. Ivanov SY, Gazhva Y, Muraev AA, Bonartsev AP. [Use of membrane technology for directed bone regeneration in dental surgical interventions. Modern problems of science and education]. 2012;3:15-23. Russian.
3. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow. Vyshaya shkola. 1990;352. Russian.
4. Mashchenko IS, Gudaryan AA, Shandyba SI. [Treatment and prevention of inflammatory complications during surgery on periodontal patients with diabetes mellitus type 2]. News stomatology. 2013;4:29-35. Russian.
5. Mashchenko IS, Gudaryan AA, Shandyba SI. [Effectiveness of different osteoplastic materials in the surgical treatment of generalized periodontitis, burdened with diabetes mellitus type 2]. Priorities of modern medicine: theory and practice. 2014;195-9. Russian.
6. Shandyba SI. [Effectiveness of different bioresorbable membrane in the surgical treatment of generalized periodontitis, burdened with type 2 diabetes]. Current research of representatives of medical science - the progress of medicine of the future. 2014;56-59. Russian.
7. Brian L. Mealey. Periodontal disease and diabetes. J. of the American Dental Association. 2006;137:26-31.
8. Haseeb M, Khawaja KI, Ataullah K, Munir MB, Fatima A. Periodontal disease in type 2 diabetes mellitus. J. Coll Physicians Surg Pak. 2012;22:514-18.

Стаття надійшла до редакції
02.09.2014



А.А. Шостенко

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ДЕСНЕВЫХ ТКАНЕЙ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ И ОБОСТРИВШИМСЯ ТЕЧЕНИЕМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА

*ГУ «Буковинский государственный медицинский университет»
кафедра хирургической стоматологии
(зав. - к. мед. н., доцент Н.Б. Кузьяк)
Театральная пл., 2, Черновцы, 58002, Украина
SE "Bukovinian state medical university", department of therapeutic dentistry
Theatre Sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
e-mail: office@bsmu.edu.ua*

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, катаральный гингивит, микробиоценоз
Key words: generalized periodontitis, catarrhal gingivitis, microbiocenosis

Реферат. Особливості мікробіоценозу ясенних тканин та місцевого імунітету у хворих з хронічним та загостреним перебігом генералізованого катарального гінгівіту. Шостенко А.А. У статті представлені результати порівняльного вивчення особливостей мікробіоценозу ясенних тканин та місцевого імунітету у 42 хворих з хронічним та загостреним перебігом генералізованого катарального гінгівіту. Виявлено, що у хворих із загостреним перебігом генералізованого катарального гінгівіту більш суттєві відмінності у показниках місцевого гуморального імунітету порівняно з групою пацієнтів з хронічним проявом захворювання, які характеризувалися великим зниженням рівнів sIgA і IgM та, меншою мірою, підвищенням IgG. Встановлено, що умовно - патогенна стрептококова мікрофлора посідає провідне місце в етіології хронічного генералізованого катарального гінгівіту, а у формуванні загострень запальних явищ в ясенній тканині домінуюча роль належить стафілококам та грибам роду Кандіда.

Abstract. Features of microbiocenosis of gingival tissues and local immunity in patients with chronic and exacerbated generalized catarrhal gingivitis course. Shostenko AA. The paper presents the results of comparative study of features of microbiocenosis of gingival tissues and local immunity in 42 patients with chronic and exacerbated generalized catarrhal gingivitis. It was found that patients with an acute course of generalized catarrhal gingivitis have more significant differences in local humoral immunity indices as compared with a group of patients with chronic manifestation of the disease, characterized by a large decrease in sIgA and IgM levels and, to a lesser extent, IgG increase. It was established that conditionally-pathogenic streptococcal microflora leads in the etiology of chronic generalized catarrhal gingivitis and staphylococcus and fungi of genus Candida dominate in development of exacerbations of inflammation in the gingival tissue.

Катаральный гингивит является одной из самых распространенных болезней десен у молодого населения индустриально развитых стран. Результаты многих исследований свидетельствуют о крайне неблагоприятном влиянии хронического инфекционно-воспалительного процесса в мягких тканях пародонта на здоровье и нарастающем параллельно накоплении факторов риска, обуславливающих переход катарального гингивита в более тяжелое и трудно обратимое заболевание – генерализованный пародонтит [1]. Исходя из этого, эффективная реабилитация больных, страдающих хроническим

генерализованным гингивитом, является безотлагательной превентивной мерой оздоровления околозубных тканей, поскольку до 50% больных теряют зубы в зрелом возрасте из-за прогрессирования воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. Однако до настоящего времени не существует оптимальной организации лечения и реабилитации больных генерализованным катаральным гингивитом, в зависимости от особенности его клинического проявления, что связано с многогранностью этиологических и патогенетических механизмов их развития. Учитывая сказанное, при разработке лечебно –

реабилитационных мероприятий нужно стремиться учитывать по возможности наиболее значимые факторы, обуславливающие возникновение хронических и обострившихся вариантов болезни, и таким образом получать качественное представление об этиологической и патогенетической сущности заболевания – только на этой основе можно добиться прогресса в решении этой проблемы [5, 8].

Весьма актуальным практическим аспектом представляется установление доминирующих бактериальных возбудителей обострившегося и хронического воспалительного процесса в десневых тканях больных генерализованным катаральным гингивитом [7, 9]. Помимо ведущего этиологического процесса (в виде возбудителя) различных вариантов клинического проявления заболевания, значительная роль может принадлежать и состоянию местного иммунитета, который обеспечивает в первую очередь биоцидность слизистой полости рта [4].

К сегодняшнему дню иммунные механизмы, участвующие в формировании клинических вариантов генерализованного катарального гингивита, изучены недостаточно. Большинство авторов (И.И. Самойленко, 2002; А.А. Гударьян, 2005; Г.Ф. Белоклицкая, Ю.Г. Чумакова, 2008 и др.) рассматривают сдвиги при катаральном гингивите как первичные, то есть возникающие на доклиническом этапе заболевания, однако нельзя исключить, что при длительном течении катарального гингивита могут формироваться и вторичные нарушения иммунитета, развивающиеся в ответ на постоянный воспалительный очаг в десневых тканях. В связи с этим, особый интерес представляет изучение особенностей локального (местного) иммунитета, что позволило бы уточнить патогенез как хронического, так и обострившегося течения генерализованного катарального гингивита. Большое значение могло бы иметь изучение роли медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов в патогенезе различные клинические варианты заболевания.

Недостаточная информативность общепринятых клинических показателей выраженности воспаления в десневых тканях побудила нас к поиску простых и доступных лабораторных критериев, которые могли бы быть использованы при диагностике хронического и обострившегося генерализованного катарального гингивита.

Известно, что в острой фазе воспалительного процесса увеличивается в жидкостях организма продукция так называемых острофазных белков -

реагентов, в частности альфа – 2г протеина. Изучение колебания в смешанной слюне несомненно будет способствовать более правильной и объективной оценке проявлений заболевания.

Цель исследования – изучение особенностей микробиоценоза десневых тканей и местного иммунитета у больных с хроническим и обострившимся течением генерализованного катарального гингивита для повышения эффективности реабилитации больных и научного обоснования этиотропного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено клиничко–лабораторное и бактериальное обследование 42 больных генерализованным катаральным гингивитом в возрасте от 19 до 31 года (средний возраст $25,6 \pm 1,2$ года). Среди обследованных было женщин – 23 (54,7%), мужчин – 19 (45,3%).

Диагностику хронического и обострившегося течения катарального гингивита проводили в соответствии с классификацией воспалительных заболеваний, принятой в Украине.

В настоящее исследование включались больные с подтвержденным клиничко-рентгенологическим диагнозом генерализованный катаральный гингивит, не имеющие сопутствующих заболеваний воспалительного генеза и хронических очагов инфекции в периапикальной области.

Контрольную группу составили практически здоровые доноры - добровольцы (18 чел.).

Информированное согласие на проведение исследований было обязательным.

Всем пациентам проводились общепринятые клинические исследования, включающие сбор жалоб, анамнеза, определение аллергологического статуса, визуальную и инструментальную оценку состояния тканей десны.

Для выяснения гигиенического состояния полости рта применяли метод Грина-Вермиллиона, активности воспалительного процесса – индекс кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла [3].

В работе использовалась цифровая стандартная ортопантомография для более объективной оценки диагностики состояния костных тканей межзубных альвеолярных отростков по стандартной программе.

Для оценки активности воспалительного процесса у больных генерализованным катаральным гингивитом в смешанной нестимулированной слюне определены альфа-2г гликопротеиды, методом иммунодифузного титрования в агаровом

геле по Оунтерлони с помощью стандартных тест-систем по методике фирмы разработчика.

Для определения качественного состава бактериальных агентов использовали метод клинического бактериологического исследования, а также экспресс-метод полимеразной реакции (ПЦР) с последующей обратной ДНК гибридизацией по стандартной методике фирмы разработчика.

Микробиологическим исследованиям подвергался материал, взятый из зубодесневой бороздки, после ополаскивания полости рта дистиллированной водой.

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

Для оценки состояния местного иммунитета полости рта проводили определение уровней содержания секреторного иммуноглобулина А (sIgA), уровней интерлейкинов – ИЛ - 1 β , ИЛ -4 и ФНО- α .

Концентрацию sIgA, Ig G и M определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini [8]. Использовалась моноспецифическая сыворотка против названных иммуноглобулинов.

Исследование содержания ИЛ-1 β в слюне проводилось с помощью набора реагентов Pro Con ИЛ-1 β (Санкт – Петербург), иммуноферментным методом, согласно приложенной инструкции.

В работе использовались традиционные статистические методы с использованием пакета программ «Statistica for Windows 7,0» на персональном компьютере. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ошибок. Для оценки достоверности между группами вычисляли t – критерий Стьюдента. При $p \leq 0,05$ различия считались достоверными [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные клинические данные, следует считать, что у отобранных больных генерализованным катаральным гингивитом проявление заболевания было неоднозначным: у 24 (57,1%) пациентов по клиническим критериям (выраженность болезненности, гиперемии, отечности), индекса кровоточивости патологический процесс протекал по типу хронического воспаления; у других регистрировалось обострение воспалительных явлений в десневой ткани.

Проведенное нами изучение содержания альфа -2г гликопротеида в капиллярной крови воспаленной десны показало, что у подавляющего числа больных - 21 (50%) хроническим генерализованным гингивитом (II группа) его содержание колебалось в диапазоне от 9,0 мг/л до 20,0 мг/л и только у 5 (11,9%) уровни концентрации превышали более 24 мг/л, что указывало на высшую активность проявления заболевания. Это послужило основанием для включения названных пациентов для дальнейших исследований в I группу.

По клиническим и лабораторным показателям были сформированы для дальнейших исследований две группы пациентов. В первую включались больные с хроническим проявлением заболевания (21 чел.); во вторую – с обострившимся течением (21 чел.).

Проведенные микробиологические исследования содержимого зубодесневой бороздки показали, что хронический и обострившийся генерализованный катаральный гингивит имеют различия в этиологической структуре возможных возбудителей вышеназванных патологических процессов.

В положительных посевах материала, взятого у больных хроническим генерализованным гингивитом, в основном выявлялась аэробная микрофлора, среди которой приоритетное значение имели условно – патогенные микроорганизмы: S. Salivarius (66,7 % случаев), S. Epidermidis (61,9% случаев), S. Haemolyticus (57,7% случаев), Peptostreptococcus (52,3% случаев). Перечисленные бактерии чаще всего выявлялись в 2-3 компонентных ассоциациях.

У больных с обострившимся течением генерализованного катарального гингивита микробный спектр расширялся за счет появления в десневых тканях, у большего числа исследуемых, стафилококков и грибов рода Candida (табл.1).

По представленным в таблице 1 данным видно, что биоценоз зубодесневой борозды у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом характеризуется широким спектром аэробных бактерий. Центральное место в развитии обострений принадлежит стафилококкам и грибам рода Candida.

Дальнейшие исследования выявили зависимость между дисбиотическими нарушениями в десневых тканях и состоянием местного иммунитета.

Микробиоценоз зубодесневой борозды у больных генерализованным катаральным гингивитом с различным клиническим течением

Вид микроорганизмов	Группы исследуемых					
	I группа (n = 21)		II группа (n = 21)		здоровые лица (n= 18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Lactobacillus spp.	27	80,9	11	56,2	14	100
Str. salivarius	14	66,7	15	71,4	4	28,5
Str. sangvius	16	76,2	10	46,7	2	14,2
Str. haemoliticus	12	57,7	14	66,7	1	7,9
Str. epidermidis	13	61,9	11	56,2	0	0
Peptostreptococcus	11	52,3	4	28,5	1	7,8
Stf. aureus	2	9,5	11	56,2	1	7,8
Enterobacter	0	0	2	9,5	0	0
Bacteroides spp.	1	4,8	4	19,0	0	0
Fusobacteria spp.	1	4,8	3	14,3	0	0
Candida albicans	1	4,8	10	46,7	0	0

При анализе уровней основных иммуноглобулинов в ротовой жидкости (слюне) у больных обеих групп наиболее показательными являются результаты содержания sIg A и иммуноглобулинов класса G и M. Выявлено достоверное повышение уровня Ig G и снижение параметров SIgA, что свидетельствует о дефиците антибактериальной защиты слизистой оболочки полости рта как у больных с хроническим, так и с обострившимся течением заболевания (табл. 2). У больных с обострившимся течением генерализованного катарального гингивита было выяв-

лено достоверно большее снижение уровней sIg A и Ig M и меньший рост Ig G по сравнению с больными, имеющими хроническое проявление воспалительного процесса в десневых тканях. Отсутствие повышения Ig G и Ig M, а также разное угнетение продукции sIg A говорит о неадекватности местной иммунной реакции на бактериальную инфекцию и может явиться одним из факторов, обуславливающих появление стафилококковой и грибковой инфекции у этой категории пациентов (табл. 2).

Таблиця 2

Показатели местного иммунитета у больных генерализованным катаральным гингивитом с различным проявлением заболевания

Показатели иммунитета	Группы исследуемых		Нормативные значения (n= 18)
	первая группа пациентов (n = 21)	вторая группа пациентов (n = 21)	
	M ± m	M ± m	
sIg A (г/л)	0,74±0,03*	0,34±0,02*	1,24±0,23
Ig G (г/л)	0,82±0,02*	0,60±0,02*	0,47±0,02
Ig M (г/л)	0,41±0,03*	0,28±0,03*	0,23±0,01
ИЛ-1β (пг/мл)	±0,3*	82,2±13,1*	12,8±0,3
ФНО-α (пг/мл)	40,6±6,7*	100,5±10,7*	20,3±4,2
ИЛ-4 (пг/мл)	63,4±8,2	30,8±2,2*	19,9±3,1

П р и м е ч а н и е : * - p ≤ 0,05 достоверно по отношению к показателям здоровых.

Одновременно существенных отклонений в функционировании цитокиновой системы у больных генерализованным катаральным гингивитом не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Условно – патогенная стрептококковая микрофлора занимает ведущее место в этиологии хронического генерализованного катарального гингивита. В формировании обострений воспалительных явлений в десневой ткани домини-

рующая роль принадлежит стафилококкам и грибам рода Кандида.

2. У больных с обострившимся течением генерализованного катарального гингивита выявлены более существенные отличия в показателях местного гуморального иммунитета по сравнению с группой пациентов с хроническим проявлением заболевания, которые характеризовались большим снижением уровней sIg A и Ig M и в меньшей мере повышением Ig G.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Н.Н. Причины широкого распространения тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта / Н. Н. Белоусов // Пародонтология. – 2005. - Т. 36, № 3. - С. 26-29.

2. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для биол. спец. вузов. / Г.Ф.Лакин.- 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа,1990.-352с.

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

4. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala, W. Rosalem, R.P. Teles, R.G. Fischer [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81. – P. 1308-1316.

5. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // J. Periodontol.-2008.-Vol. 79.-P. 1569-1576.

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

7. Marsh P.D. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style / P.D. Marsh // J. Clin Periodontol. – 2005. – N 32. – P. 7–15.

8. Michael P.M. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease / P.M. Michael // Continuing Education Course. – 2013. – N 2. – P. 1-18.

9. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review / P. Hujuel, L. Zina, J. Cunha-Cruz, R. Lopez // J. Oral Sci.-2013.-Vol. 121.-P. 2-6.

REFERENCES

1. Belousov NN. [Causes of widespread severe inflammatory periodontal diseases.] Periodontology. 2005;36(3):26-29. Russian.

2. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow. Vyshaya shkola, 1990;352. Russian.

3. Leus PA. [The value of some indices in epidemiological studies of periodontal diseases.] J. Dentistry. 1990;69:80-83. Russian.

4. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A, Figueroa CM. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. J. Periodontol 2010;81:1308-16.

5. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. J. Periodontol 2008;79:1569-76.

6. Manchini G, Garbonara AO, Heremans SF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965;2(6):234-5.

7. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm andcommunity life-style. J. Clin Periodontol 2005;32(Suppl. 6):7–15.

8. Michael PM. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. Continuing Education Course 2013;2:1-18.

9. Hujuel P, Zina L, Cunha-Cruz J, Lopez R. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review. Eur. J. Oral Sci 2013;121:2-6.

Стаття надійшла до редакції
02.09.2014



УДК 616.98:575.22:577.152.3:548.33-053.4

**О.Є. Абатуров,
Ю.Ю. Степанова,
О.М. Герасименко**

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ЛАКТАЗИ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської педіатрії та медичинської генетики
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Faculty of Pediatrics and medical genetics
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: alexabaturov@yandex.ru*

Ключові слова: діти раннього віку, ротавірусна інфекція, ген лактази
Key words: infants, rotavirus infection, lactase gene

Реферат. Особенності течення ротавірусної інфекції у дітей с різними генотипами гена лактази. Абатуров А.Є., Степанова Ю.Ю., Герасименко О.Н. Целью исследования было изучение особенности течения ротавирусной инфекции у детей с различным генотипом гена лактазы LCT. Молекулярно-генетические исследования полиморфизма гена LCT13910 определяли методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией в НИИ генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава. По результатам молекулярно-генетического исследования все дети были разделены на три группы: в первую группу вошли 45 детей с генотипом C/C-13910, во вторую - 22 ребенка с генотипом C/T-13910, в третью - 3 ребенка с генотипом T/T-13910. Доказано, что у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией наиболее часто (63%) встречается генотип C/C-13910 гена LCT. Показано, что особенностями течения ротавирусной инфекции у детей с генотипом C/C-13910 гена LCT является менее тяжелая форма заболевания, которая в большинстве случаев протекает без лихорадки, с коротким по продолжительности синдромом рвоты, высокой частотой встречаемости респираторного синдрома, имеет более короткую продолжительность болезни. Особенности течения ротавирусной инфекции у детей с генотипом C/T-13910 гена LCT можно считать склонность к тяжелому течению с фебрильной лихорадкой, выраженной диареей, высокой частотой встречаемости выраженного ацетонемического синдрома и большую продолжительность заболевания.

Abstract. Peculiarities of rotavirus infection in children with different genotypes of the lactase gene. Abaturov A.E., Stepanova Y.Y., Gerasymenko O.N. The aim was to study the peculiarities of rotavirus infection in children with various genotypes of the lactase gene LCT. Molecular genetic studies of LCT13910 gene polymorphism by polymerase chain reaction with electrophoretic detection were determined in the Institute of Genetic and Immunological basis of pathology and pharmacogenetics of "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava. According to the results of molecular genetic studies, all children were divided into three groups: the first group included 45 children with genotype C/C-13910, the second - 22 children with genotype C/T-13910, the third - 3 children with genotype T/T-13910. It is proved that in infants with rotavirus, the most common (63%) is genotype C/C-13910 of LCT gene. It is shown that a less severe form of the disease, which in most cases occurs without fever, a less duration of vomiting syndrome, a high incidence of respiratory syndrome, a less duration of illness are the peculiarities of rotavirus infection in children with genotype C/C-13910 LCT gene. Tendency to severe course with febrile fever, severe diarrhea, a high frequency of occurrence of expressed ketone blood syndrome, longer duration of disease may be considered to be features of rotavirus infection course in children with genotype C/T-13910 LCT gene.

Лактоза (молочний цукор) - дисахарид, що складається з глюкози і галактози, на частку якого припадає 85% від загальної кількості вуглеводів молока. Лактоза міститься не тільки в молоці, а й додається при приготуванні інших продуктів харчування («прихована лактоза»). Джерелами прихованої лактози є хліб і хлібопродукти (випічка, тістечка), кукурудзяні і пшеничні пластівці, супи швидкого приготування, чіпси, маргарин, готові м'ясні страви, за винятком кошерного м'яса, більшість приправ,

цукерок, суміші для приготування млинців, бісквітів, печива та ін. [9]. У травному тракті лактаза виробляється ентероцитами та бактеріями нормальної кишкової амілолітичної мікрофлори (переважно біфідо- й лактобактерії). Здатність розщеплювати лактозу є важливою умовою виживання новонароджених всіх ссавців, за винятком морських левів. Приблизно 40% енергетичної потреби забезпечується лактозою. У середньому в людей активність лактази знижується з кінця 1-го року життя. Протягом

перших 3-5 років життя цей процес відбувається найбільш інтенсивно, в тому числі до 24 місяців активність лактази обернено пропорційна віку. Надалі зниження, як правило, відбувається повільніше або зовсім припиняється [8, 18]. Однак у китайців і японців зниження активності лактази відзначається на 2-3 році життя, а в населення півночі Європи до 18-20 років [17]. Подібну особливість ферментативної активності пов'язують з еволюційним значенням, яке полягало в зниженні конкуренції за грудне молоко між новонародженими та старшими дітьми. Водночас розвиток тваринництва надав можливість вживання в їжу молочних продуктів тваринного походження, що послужило додатковим джерелом вітамінів і мікроелементів. Використовуючи модель генно-культурної коєволюції (зіставлення археологічних і генетичних даних), колектив авторів на чолі з Itan Yuval дійшов висновку, що близько 7500 років тому в регіоні між центральними Балканами і центральною Європою генетична толерантність до лактози вперше піддалася позитивній селекції серед фермерів, що займаються виготовленням молочної продукції. Подібні рівні лактазної персистенції в більш північних широтах автори пояснили підвищеною потребою у вітаміні D, зважаючи на коротку тривалість світлового дня [22]. Таким чином, у ході природного відбору у певних груп населення земної кулі закріпилася здатність до розщеплення лактози протягом усього життя.

Лактаза (повна назва - лактаза-флоризин гідролаза, LPH, Е.С. 3.2.1.108) є єдиним ферментом в організмі людини, який розщеплює молочний цукор лактозу. Лактаза також має: флоризин-гідролазу, глікозилцерамідазу і β -галактозидазу активність, у зв'язку з чим вона бере участь у розщепленні гліколіпідів. Лактаза є ферментом мембранного травлення [8, 13]. Відповідальними за синтез цього ензиму є ентероцити тонкого кишечника, ступінь диференціювання яких корелює з рівнем транскрипції гена лактази [20]. Сукупність мікроровсинок на поверхні ентероцитів утворює покреслену облямівку з добре розвиненим глікокаліксом. Лактаза, що розщеплює дисахарид лактозу до двох мономерів - глюкози і галактози, утримується глікокаліксом у безпосередній близькості від клітинної мембрани епітеліоцитів кишечника, підвищуючи тим самим ефективність всмокування кінцевих продуктів розпаду [16].

Лактаза щіточкової облямівки порівняно з іншими дисахаридазами розташована значно ближче до вершини ворсин, особливо в два-

надцятипалій кишці. Цим зумовлено більш часте виникнення вторинної ЛН при пошкодженні слизової будь-якої етіології порівняно з дефіцитом інших ферментів. Максимальна активність лактази відзначена в дистальних відділах тонкої кишки [9]. Дитина грудного віку отримує надмірну кількість лактози, навіть у здорових дітей вона розщеплюється не повністю. Лактоза, яка не була розщеплена, надходить у товсту кишку і тільки там ферментується повністю, стаючи живильним середовищем для молочнокислих бактерій. Зброджування лактози проходить з утворенням водню (H_2), вуглекислого газу (CO_2), метану (CH_4), коротколанцюгових жирних кислот [3, 15].

Ген LCT, відповідальний за синтез лактази, у людини представлений однією копією, яка локалізується в довгому плечі другої хромосоми 2q21.3. Вивчення варіацій ДНК-последовності, що кодують регіони цього гена, не виявило кореляції з толерантністю до лактози у дорослих. Подальші дослідження встановили, що рівень транскрипції гена лактази контролюється розташованим поруч *cis* регуляторним елементом MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) [21]. Незабаром були виявлені два основні варіанти поліморфізму енхансера MCM6, які повністю асоціювалися з біохімічно верифікованою непереносимістю лактози. [12]. Один з них являє собою заміну цитозину на тимідин у положенні -13910, приблизно за 14 kb від локусу LCT, що сприяє збереженню продукції лактази протягом життя. Точний молекулярний механізм збереження лактазної активності невідомий. Припускають, що такий поліморфізм сприяє зв'язуванню факторів, що підсилюють транскрипцію гена лактази, з регуляторної областю 13000 до 14030 пар основ перед геном лактази. Другий поліморфізм картировано на 8 kb ближче до теломерної ділянки хромосоми – в положенні -22018; він характеризувався заміною гуаніну на аденін і меншою мірою асоціювався з толерантністю до лактози у дорослих. Було продемонстровано, що генотип T-13910/A-22018 супроводжувався підвищеним рівнем транскрипції лактазної мРНК порівняно з генотипом лактазної недостатності C-13910/G-22018 [17, 19]. Гетерозиготний варіант CT-13910 GA-22018 характеризується проміжним значенням лактазної активності у дорослих, що дозволяє припустити у них підвищений ризик втрати лактазної активності при захворюваннях кишечника або інших провокуючих факторах. Оскільки поліморфізм C/T-13910

продемонстрував більш виражену кореляцію з лактазною недостатністю у дорослих порівняно з G/A-22018, його визначення частіше використовують у клінічній практиці. Розрізняють три генотипи: C/C-13910, асоційований зі зниженням продукції лактази; C/T-13910, асоційований з помірним збереженням продукції лактази; і T/T-13910, асоційований з тривалим збереженням продукції лактази. У дорослих пацієнтів з генотипом T/T-13910 активність лактази в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з генотипом C/C-13910 [17]. У дослідженнях, проведених у північних регіонах Індії, була продемонстрована важливість визначення варіанта мононуклеотидного поліморфізму G/A-22018 для поліпшення діагнозу первинної лактазної недостатності [11]. Водночас автори відзначили у гомозиготних дітей G/G -22018 толерантність до невеликих порцій молока без значних змін клінічних симптомів порівняно з G/A -22018 і A/A -22018 генотипами.

Лактазна недостатність (ЛН) є широкопоширеною патологією, пов'язаною з неповним розщепленням лактози (молочного цукру) в токому кишечнику ферментом лактазою. Найбільшу значущість проблема має для дітей раннього віку, оскільки в цей віковий період молочні продукти є переважаючими в раціоні харчування [1, 2, 5, 7, 9].

Непереносимість лактози може бути зумовлена не тільки поліморфізмом регуляторного елемента MCM6 (первинна), а й незрілістю кишкового епітелію (транзиторна, зустрічається у недоношених дітей і супроводжується зниженою активністю лактази) або пошкодженням каймистих ентероцитів внаслідок інфекцій, або іншою набутою патологією (вторинна) [1, 8, 16]. Диференціальна діагностика перерахованих варіантів має велике значення при виборі лікувальної тактики, тому при вірусних та бактеріальних інфекціях тонкого кишечника часто виникає необхідність визначення варіантів однонуклеотидних поліморфізмів енхансеру MCM6.

Частота первинної непереносимості лактози варіює у різних етнічних груп і залежить від критеріїв відбору досліджуваних пацієнтів. Загалом серед світового населення частота гіполактазії серед дорослого населення становить близько 70% [14].

Враховуючи, що ротавірусна інфекція, як правило, перебігає з ознаками лактазної недостатності, нами було зроблено припущення про наявність особливостей перебігу захворювання у дітей з різним генотипом LCT.

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різним генотипом LCT.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом знаходилося 70 дітей раннього віку з ротавірусною діареєю. Середній вік хворих становив $2,15 \pm 0,24$ року. Етіологічний діагноз ротавірусного гастроентериту в усіх обстежених дітей був верифікований на підставі позитивного результату СІТО TEST ROTA, що заснований на виявленні антигенів ротавірусу у фекаліях пацієнта за допомогою імунохроматографічного аналізу. До критеріїв тяжкості стану були віднесені такі показники: ступінь тяжкості синдрому інтоксикації, частота випорожнень і блювоти протягом доби, показники температурної реакції, наявність і ступінь тяжкості симптомів зневоднення.

Лабораторні методи діагностики включали загальноклінічні аналізи крові й сечі в динаміці захворювання, визначення рівня глюкози капілярної крові, копроцитологічне дослідження. Для виключення бактерійних діарей проводилися бактеріологічні дослідження калу.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена LCT-13910 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (д. мед. н., професор І.П. Кайдашев; к.мед.н., ст. н. с. О.А. Шликова).

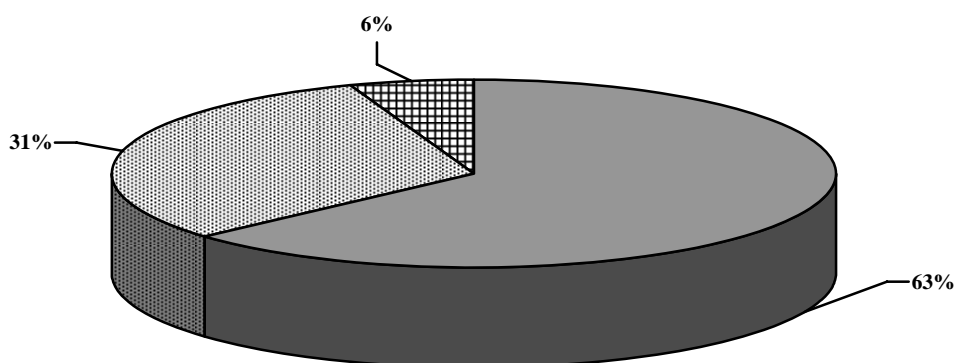
Вміст КП у фекаліях визначали за допомогою ІФА зі специфічністю 100%.

Дослідження було проведене відповідно до етичних принципів GCP (Якісна Клінічна Практика) щодо медичного дослідження. На участь у науковому дослідженні, яке проводили з дозволу локальної комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України», було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів.

Математична обробка даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програм "Statgraf". Достовірність відмінностей оцінювалася у випадках нормального розподілу статистичних даних за допомогою t-критерію Стьюдента і у випадках розподілу, відмінного від нормального, за допомогою критерію Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами молекулярно-генетичного дослідження всі діти були розподілені на три групи: першу групу сформували 45 дітей з генотипом C/C-13910, другу групу - 22 дитини з генотипом C/T-13910, третю групу - 3 дитини з генотипом T/T-13910 (рис.).



■ C/C-13910 ■ C/T-13910 ■ T/T-13910

Частота зустрічальності різних генотипів гена LCT у дітей з ротавірусною інфекцією

Частота зустрічальності різних генотипів гена LCT у дітей з ротавірусною інфекцією в нашому дослідженні практично ідентична результатам, отриманим Незгода І.І. і співавт. [4].

У дослідженні, проведеному у 18 вибірках, що представляють 14 етнічних груп Євразії (всього 1171 індивід), були визначені частоти алелів і генотипів по поліморфізму C/T-13910 гена LCT. Частота генотипу C/C, асоційованого з гіполактазією, у вивчених популяціях була мінімальна для населення Півночі-Заходу Росії і зростає до Півдня і Сходу, складаючи у вибірках російських 36 - 54% (у тому числі російських Костроми - 36%, Чукотки - 46%, Башкирії - 51%, Курська - 54%, Ростова - 54%), білорусів - 40%, українців (Східна Україна) - 42%, комі-перм'яків - 42%, саамів - 48%, удмуртів - 55%, марійців - 74%, казахів - 79%, горців Паміру - 88%, чукчів 89%, уйгурів - 90%, бурят - 90%, іранців - 91%, арабів різних країн - 83%. Також було показано, що частота генотипу C/C по поліморфізму C/T-13910 гена LCT у популяціях європейської частини Росії збігаються з частотою клінічно діагностованої гіполактазії в тих же групах, тобто, що генотип C/C по поліморфізму C/T-13910 регуляторної ділянки гена LCT є основним, а можливо, і єдиним генетичним детермінантом первинної гіполактазії в популяціях європейської частини Росії [6].

Дані різних джерел істотно варіюють: так, за даними інших авторів частота гіполактазії серед дорослого населення різних національностей країн колишнього СРСР така – росіяни – 16%, українці – 5,8%, білоруси – 13%, грузини – 66%, азербайджанці – 83 %, узбеки – 82%, таджики –

82%, казахи – 62%, вірмени – 64%, євреї – 42%, татри – 62%, естонці – 24%, латиші – 24%, литовці – 32% [10].

Клінічна характеристика ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена LCT представлена в табл. 1. Аналіз даних клінічних проявів дозволив вважати, що особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом C/C-13910 гена LCT є менш тяжкий перебіг захворювання, яке в 62,2% випадків протікає без лихоманки, з високою частотою зустрічальності респіраторного синдрому (31,1%), і захворювання має більш коротку тривалість. У той же час ротавірусна інфекція у дітей з генотипом C/T-13910 гена LCT протікає більш тяжко – у 59,1% з лихоманкою, у 31,8% з вираженою діареєю, у 63,7% з ацетонемічним синдромом.

Згідно з даними послідовного аналізу, заснованому на розрахунку діагностичної значущості ознак у вигляді діагностичних коефіцієнтів (ДК), характерними відмінностями ротавірусної інфекції у дітей раннього віку з генотипом C/C-13910 були схильність до більш тривалої субфебрильної лихоманки (ДК=2,2), короткої тривалості синдрому блювоти (ДК=-2,2), більш частоті зустрічальності респіраторного синдрому (ДК=2,3) з проявами вологого кашлю (ДК=5,9), харчової алергії (ДК=5,8). У той же час ротавірусна інфекція у дітей раннього віку з генотипом C/T-13910 відрізнялася схильністю до тяжкого (ДК=4,9) і тривалого перебігу (ДК=3,1) з проявом, як правило, фебрильної лихоманки (ДК=4,8) й ацетонемічного синдрому (ДК = 1,7), більш частоті зустрічальності медикаментозної алергії (ДК=3,1).

Клінічні прояви ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена LCT

Клінічні дані	Діти раннього віку, хворі на ротавірусну інфекцію		
	з генотипом C/C-13910	з генотипом C/T-13910	з генотипом T/T-13910
Анамнестичні дані непереносимості молока	22,2%	27,3%	33,3%
Наявність непереносимості молока у родичів	51,1%	36,4%	0
Алергія	95,2%	100,0%	100%
<i>харчова</i>	38,1%	100%	
<i>лікарська</i>	19,0%	40,0%	100%
<i>комбінована</i>	38,1%	40,0%	
Тяжкість захворювання			
<i>легка</i>		4,5%	
<i>середня</i>	95,6%	81,8%	100%
<i>тяжка</i>	4,4%	13,7%	
Лихоманка	37,8%	59,1%	100%
<i>субфебрильна</i>	20,0%	36,4%	33,3%
<i>фебрильна</i>	13,4%	9,1%	33,3%
<i>висока</i>	4,4%	13,6%	33,3%
Тривалість лихоманки	2,61 ± 0,18	2,29 ± 0,21	3,00 ± 0,00
Блювота	82,2%	90,9%	66,7%
<i>1-2 рази</i>	4,4%	13,6%	
<i>3 рази</i>	53,3%	59,1%	66,7%
<i>багаторазова</i>	24,4%	18,2%	
Тривалість блювоти	2,302 ± 0,19	1,667 ± 0,17	2,00 ± 0,00
Діарея	93,3%	86,4%	100%
<i>1-2 рази</i>	15,6%	13,6%	
<i>3 рази</i>	62,2%	40,9%	100%
<i>багаторазова</i>	15,6%	31,8%	
Тривалість діареї	6,62 ± 0,44	6,91 ± 0,71	7,33 ± 0,67
Кров у калі	4,4%	9,1%	0
Болі в животі	57,8%	45,5%	0
Здуття	57,8%	54,5%	33,3%
Бурчання	45,5%	40,9%	33,3%
pH у гострий період	4,67 ± 1,28	4,91 ± 2,07	4,33 ± 3,33
pH у період реконвалесценції	5,74 ± 1,04	5,76 ± 181	5,67 ± 4,41
Наявність ацетонемічного синдрому	82,2%	100%	100%
+	6,7%	4,5%	
++	13,3%	13,6%	
+++	20,0%	18,2	33,3%
++++	42,2%	63,7%	66,7%
Ознаки ураження респіраторного тракту	31,1%	18,2%	33,3%
Тривалість захворювання	7,93 ± 0,36	10,45 ± 1,60	8,00 ± 0,00

Також нами було проведено дослідження вмісту кальпротектину (КП) в калі у дітей з

різними генотипами гена LCT під час ротавірусної інфекції (табл. 2).

Вміст КП (мкг/г) в калі у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією з різними генотипами гена LCT

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції
КП у дітей з генотипом С/С-13910	538,53± 168,15	130,52± 53,61
КП з генотипом С/Т-13910	776,32± 309,59	165,71 ± 59,78

Результати середнього вмісту КП в калі у дітей, хворих на ротавірусну інфекцію, з різними генотипами гена LCT показали тільки тенденційно підвищений вміст КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 на початку захворювання. Однак дискретний аналіз дозволив встановити, що дійсно у дітей з генотипом С/Т-13910 характерно більш високий вміст КП в калі як у гострому періоді (ДК=3,2), так і в періоді реконвалесценції ротавірусної інфекції (ДК=5,0). Цілком ймовірно, рівень вмісту КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 матиме значно менше клінічне значення для діагностики участі бактеріальних агентів у процесі запалення кишечника.

ВИСНОВКИ

1. У дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію, найбільш часто (63%) зустрічається генотип С/С-13910 гена LCT.

2. Особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/С-13910 гена LCT є менш тяжка форма захворювання, яка в більшості випадків перебігає без лихоманки, з коротким за тривалістю синдромом блювоти, високою частотою зустрічальності респіраторного синдрому, має коротку тривалість хвороби.

3. Особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/Т-13910 гена LCT можна вважати схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, високою частотою зустрічальності вираженого ацетонемічного синдрому та більшу тривалість захворювання.

4. Під час ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/Т-13910 відзначається схильність до більш підвищеної продукції кальпротектину, особливо в гострому періоді захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабаян М.Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения / М.Л. Бабаян // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 24-27.
2. Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы / С.В. Бельмер // Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 7-10.
3. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.А. Гутор [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 110-112.
4. Генетичні аспекти в патогенезі ротавірусної інфекції в дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Г.В. Макух., А.Я. Бук // Здоровье ребенка. – 2013. – № 5 (48). – <http://www.mif-ua.com/archive/article/36729#prettyPhoto>
5. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и ее коррекция на современном этапе / Е.Ф. Лукушкина, М.Г. Афраймович, К.А. Мошкова, Д.О. Походенько // Журнал МедиАль. – 2011. – № 2. – С. 7.
6. Соколова М.В. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии / М.В. Соколова, Е.В. Васильев, А.И. Козлов [и др.] // Экологическая генетика. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 25-34.
7. Усенко Д.В. Лактазная недостаточность у детей / Д.В.Усенко, А.В. Горелов // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 33-36.
8. Хавкин А.И. Лактазная недостаточность / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Доктор.Ру. – 2009. – № 1 (44). – С. 78-82.
9. Шрайнер Е.В. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы / Е.В. Шрайнер, М.Ю. Денисов // Вестник Новосибирск. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 154-162.
10. Яхонтова О.И. Распространенность дефицита лактазы среди населения северо-западного региона России / О.И. Яхонтова, Л.Н. Валенкевич // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2005. – № 1. – С. 97-100.
11. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children / R.A. Kuchay, M. Anwar, B.R. Thapa [et al.] // Genes Nutr. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 145-51.
12. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N.S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 30, N 2. – P. 233-237.

13. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf, [et al.] // *United Eur. Gastroenterol J.* – 2013. – Vol. 1, N 3. – P. 151-159.

14. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, de D.F. Campos Mazo, F.J. Carrilho // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 113-121.

15. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G.R. Corazza, G. Gasbarrini, [et al]; 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group// *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 29, Suppl 1. – P.1-49.

16. Premature delivery reduces intestinal cytoskeleton, metabolism, and stress response proteins in newborn formula-fed pigs / P. Jiang, J.M. Wan, M.S. Cilieborg, W.H. Sit [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56, N 6. – P. 615-622.

17. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem / S.B. Matthews, J.P. Waud, A.G. Ro-

berts, A.K. Campbell // *Postgrad. Med. J.* – 2005 – Vol. 81, N 953. – P. 167-173.

18. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood / H. Rasinperä, M. Kuokkanen, K.L. Kolho, H. Lindahl [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N 11. – P. 1660-1661.

19. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia / M. Kuokkanen, N.S. Enattah, A. Oksanen, E. Savilahti [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, N 5. – P. 647-652.

20. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation / R. Fang, N.A. Santiago, L.C. Olds, E. Sibley // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, N 1. – P. 115-127.

21. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element / Y. Wang, C.B. Harvey, W.S. Pratt, V.R. Sams [et al] // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol. 4, N 4. – P. 657-662.

22. The origins of lactase persistence in Europe / Y. Itan, A. Powell, M.A. Beaumont, J. Burger [et al.] // *PLoS Comput Biol.* – 2009. – Vol. 5, N 8. – P. e1000491.

REFERENCES

1. Babayan ML. [Lactase deficiency: modern methods of diagnosis and treatment]. *Medical council.* 2013;1:24-27. Russian.

2. Belmer SV. [A modern view on intolerance of lactose]. *Pediatrics. Annex to the Consilium Medicum magazine.* 2012;4:7-10. Russian.

3. Khaliullina NE, VA Anokhin, Gutor IA, Amerkhanova AM Alyoshkin AB. [Secondary lactase deficiency in the clinical picture of rotavirus intestinal infections in children]. *Practical medicine.* 2010;6(45):110-2. Russian.

4. Nezgoda II, Naumenko OM, Makuh GV, Buk AJa. [Genetic aspects in the pathogenesis of rotavirus infection in children]. *Zdorov'e rebenka.* 2013;5(48). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36729#prettyPhoto>. Ukrainian.

5. Lukushkina EF, Afraymovich MG, Moshkova KA, Pokhodenko DO. [Lactose insufficiency in children of early age and its correction at a modern stage]. *Zhurnal MediAI'.* 2011;2:7. Russian.

6. Sokolova MV, Vasil'ev EV, Kozlov AI, Rebrikov DV, Senkeevu SS, Kozhekbaeva ZhM, Ljundup V, Svechnikova NS, Ogurcov PP, Husnutdinova JeK, Jankovskij NK, Borinskaja SA. [Polymorphism C/T-13910 of regulatory region of the lactase gene LCT and the prevalence of hypolactasia in populations of Eurasia]. *Jekologicheskaja genetika.* 2007;5(3):25-34. Russian.

7. Usenko DV, Usenko DV, Gorelov AV. [Lactase deficiency in children]. *Pediatrics,* 2009;1:33-6. Russian

8. Khavkin AI, Havkin AI, Zhihareva NS. [Lactase deficiency]. *Doktor.Ru.* 2009;1(44):78-82. Russian.

9. Schreiner U, Denisov MJ. [Lactase deficiency in children: current state of the problem]. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2009;7(4):154-62. Russian.

10. Yakhontova OI, Valenkevich LN. [Prevalence of lactase deficiency among the population of the north-western region of Russia]. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2005;1:97-100. Russian.

11. Kuchay RA, Anwar M, Thapa BR, Mahmood A, Mahmood S. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children. *Genes Nutr.* 2013;8(1):145-51. doi: 10.1007/s12263-012-0305-7.

12. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):233-7.

13. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M1, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(3):151-9. doi: 10.1177/2050640613484463.

14. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:113-21. doi: 10.2147/CEG.S32368.

15. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A, Usai-Satta P, Vernia P, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, Bonazzi P, Capurso G, Certo M, Colecchia A, Cuoco L, Di Sario A, Festi D, Lauritano C, Miceli E, Nardone G, Perri F, Portincasa P, Risicato R, Sorge M. Tursi AMethodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference; 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;1:1-49. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.

16. Jiang P, Wan JM, Cilieborg MS, Sit WH, Sangild PT. Premature delivery reduces intestinal cytoskeleton, metabolism, and stress response proteins in newborn formula-fed pigs. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):615-22. doi: 10.1097/MPG.0b013e318288cf71.
17. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005;81(953):167-73.
18. Rasinperä H, Kuokkanen M, Kolho KL, Lindahl H, Enattah NS, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood. *Gut.* 2005;54(11):1660-1.
19. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut.* 2003;52(5):647-52.
20. Fang R, Santiago NA, Olds LC, Sibley E. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation. *Gastroenterology.* 2000;118(1):115-27.
21. Wang Y, Harvey CB, Pratt WS, Sams VR, Sarner M, Rossi M, Auricchio S, Swallow DM. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):657-62. doi: 10.1093/hmg/4.4.657.
22. Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(8):e1000491. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000491.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2014



УДК 616.28-008.1-072.7:616.28-001:616-057-001.8

**Т.А. Шидловська,
Л.Г. Петрук**

СПІВВІДНОШЕННЯ ПОКАЗНИКІВ СУБ'ЄКТИВНОЇ АУДИОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА АКУТРАВМУ ТА РОБІТНИКІВ “ШУМОВИХ” ВИРОБНИЦТВ

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
лабораторія професійних порушень голосу і слуху
(зав. – проф. Т.В. Шидловська)
вул. Зоологічна, 3, Київ, 03057, Україна
State Institution «Institute of Otolaryngology named after Prof. O.S. Kolomiychenko NAMS of Ukraine»
Zoologichna str., 3, Kiev, 03057, Ukraine
email: lorprof@ukr.net

Ключові слова: сенсоневральна приглухуватість, акутравма, суб'єктивна аудіометрія, пороги слуху на тони, слуховий аналізатор

Key words: sensorineural hearing loss, acoustic trauma, subjective audiometry, hearing thresholds, auditory analyzer

Реферат. Соотношение показателей субъективной аудиометрии у больных акутравмой и рабочих “шумовых” производств. Шидловская Т.А., Петрук Л.Г. Состояние проблемы: проблема диагностики и лечения сенсоневральной тугоухости (СНТ), в т.ч. при воздействии шума, занимает одно из ведущих мест в отоларингологии. Однако исследований, посвященных акутравме, не много, хотя эта проблема в последнее время приобретает все большую актуальность. Цель работы: сопоставление данных субъективной аудиометрии у больных сенсоневральной тугоухостью при острой акутравме и хроническом шумовом воздействии. Материал и методы: обследованы 84 больных с акутравмой, 15 рабочих «шумовых» производств и 15 практически здоровых лиц контрольной группы. Субъективная аудиометрия в полном объеме проводилась с помощью клинического аудиометра АС-40 фирмы «Interacoustics» (Дания). Слух на тоны исследовался как в конвенциональном (0,125-8) кГц, так и в расширенном (9-16) кГц диапазонах частот. Результаты: по данным субъективной аудиометрии у всех больных выявлено снижение слуха по типу звуковосприятия. По данным пороговой тональной аудиометрии у обследованных нами больных с акутравмой были достоверно ($P < 0,05$) повышены пороги слуха в конвенциональном (0,125-8) кГц диапазоне частот на тоны в области 4, 6 и 8 кГц, и тоны 14-16 кГц в области расширенного (9-16 кГц) как по сравнению с контрольной группой, так и с рабочими. Также у больных с акутравмой были выявлены признаки поражения рецептора слухового анализатора по данным речевой и надпороговой аудиометрии. Выводы: нарушения слуховой функции по данным субъективной аудиометрии у больных с акутравмой имеют одинаковую направленность, как и при длительном шумовом воздействии, но они более выражены и развиваются значительно быстрее. Наиболее информативными показателями для диагностики поражений слуха при акутравме являются повышение порогов слуха на тоны 14 и 16 кГц в расширенном (9-16) кГц диапазоне частот, и тоны 4, 6 и 8 кГц конвенционального диапазона, а также снижение дифференциальных порогов (ДП) по методу Люшера в области 4 кГц.

Abstract. The ratio of the subjective audiometry in patients with acoustic trauma and “noisy” production workers. Shydlovska T.A., Petruk L.H. Introduction: The problem of diagnosis and treatment of sensorineural hearing loss (SHL), including forms developed under the influence of noise, takes one of the leading places in otolaryngology. However, there are not many studies on acoustic trauma, although this problem has recently become more and more important. Objective: A comparison of subjective audiometry in patients with sensorineural hearing loss after acute acoustic trauma and chronic noise exposure. Materials and methods. In the work the results of examination of 84 patients with acoustic trauma, 15 healthy as the control group and 15 workers employed on 'noise' occupations as a comparison group are given. Subjective audiometry was fully carried out by clinical audiometer AC-40 «Interacoustics» (Denmark). Hearing indices were investigated in the conventional (0,125-8) kHz and extended (9-16) kHz frequency bands. Results: Subjective audiometry showed a reduction in sound perception in all patients. According to the threshold tone audiometry in patients with acoustic trauma hearing thresholds were authentically ($P < 0,05$) increased by 4, 6 and 8 kHz tones of conventional (0,125-8) kHz frequency band and by 14-16 kHz tones of the extended (9-16 kHz) in comparison with the control group, as with workers employed on noise occupations. All the examined patients had deterioration of speech-test audiometry and above-threshold audiometry. Conclusions: According to subjective audiometry, the type similar disorders of auditory function are in patients with acoustic trauma as in patients with long-term noise exposure, but they are more pronounced and develop much faster. The most informative features which show the origin and progression of hearing loss in patients with acoustic trauma are: increasing hearing thresholds by 14 and 16 kHz tones of the extended (9-16 kHz) frequency band and by 4, 6 and 8 kHz tones of conventional (0,125-8) kHz frequency band plus the reduction of differential thresholds (DT) according to the Lusher's method at 4 kHz.

Проблема діагностики і лікування сенсоневральної приглухуватості (СНП) посідає одне з чільних місць в отоларингології, зокрема аудіології. Відомо, що перцептивні порушення слуху, особливо виражені у значному ступені, дуже складно піддаються лікуванню. Однак рання діагностика і своєчасне застосування лікувально-профілактичних заходів у багатьох випадках може попередити розвиток тяжких сенсоневральних порушень.

Хронічному впливу акустичних подразників на орган слуху, зокрема дії промислового шуму на слухову систему робітників «шумових» професій, присвячена велика кількість робіт [3, 4, 5, 7, 8, 11, 12]. Значно менше дослідники приділяють увагу гострому впливу звуків великої інтенсивності на слуховий аналізатор, внаслідок сильних (понад 130 дБ) короткотривалих подразників може виникати акутравма. При цьому в механізмі ураження слухового аналізатора вирішальне значення має саме висока інтенсивність звукової хвилі, що суттєво відрізняє її від звичайного виробничого шуму. Досліджень, присвячених акутравмі, в літературі не багато [1, 2, 6, 9, 13]. Однак ця проблема останнім часом набуває значної актуальності.

Мета – провести зіставлення даних суб'єктивної аудіометрії у хворих із сенсоневральною приглухуватістю при гострій акутравмі та хронічному шумовому впливі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 84 хворих (168 вух) з акутравмою віком від 19 до 50 років (1 група). Групою порівняння були 15 робітників «шумових» виробництв з сенсоневральними порушеннями слуху шумового генезу (2 група) зі стажем роботи в шумі до 15 років. До аналізу не були включені хворі, які перенесли нейроінфекцію, ЧМТ, а також ті, що мали судинні захворювання або контакт з радіацією. В якості контрольної групи обстежено 15 здорових нормальночущих осіб.

Суб'єктивна аудіометрія у всіх обстежених виконувалась у повному обсязі; слух на тони досліджувався як у конвенціональному (0,125-8) кГц, так і в розширеному (9-16) кГц діапазонах частот. Дослідження виконували із застосуванням клінічного аудіометра АС-40 фірми "Inter-acoustics" (Данія), в екранованій звукоізолюваній камері, де рівень шуму не перевищував 30 дБА.

Результати оцінювались з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням таблиці критеріїв Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними аудіометрії, в усіх досліджуваних хворих з акутравмою та робітників мало місце зниження слуху по типу звукосприйняття, про що свідчили позитивні досліди Бінга, Федерічі та відсутність кістково-повітряного інтервалу на аудіометричній кривій.

За нашими даними, у хворих на акутравму в 4,73% випадків порушення слухової функції було однобічним, а в 95,27% - двобічним, серед яких у 97,5% випадків мало місце асиметричне, а в 2,5% - симетричне двобічне ураження. У робітників шумових професій зі стажем роботи в шумі до 15 років порушення слуху було двобічним, практично симетричним.

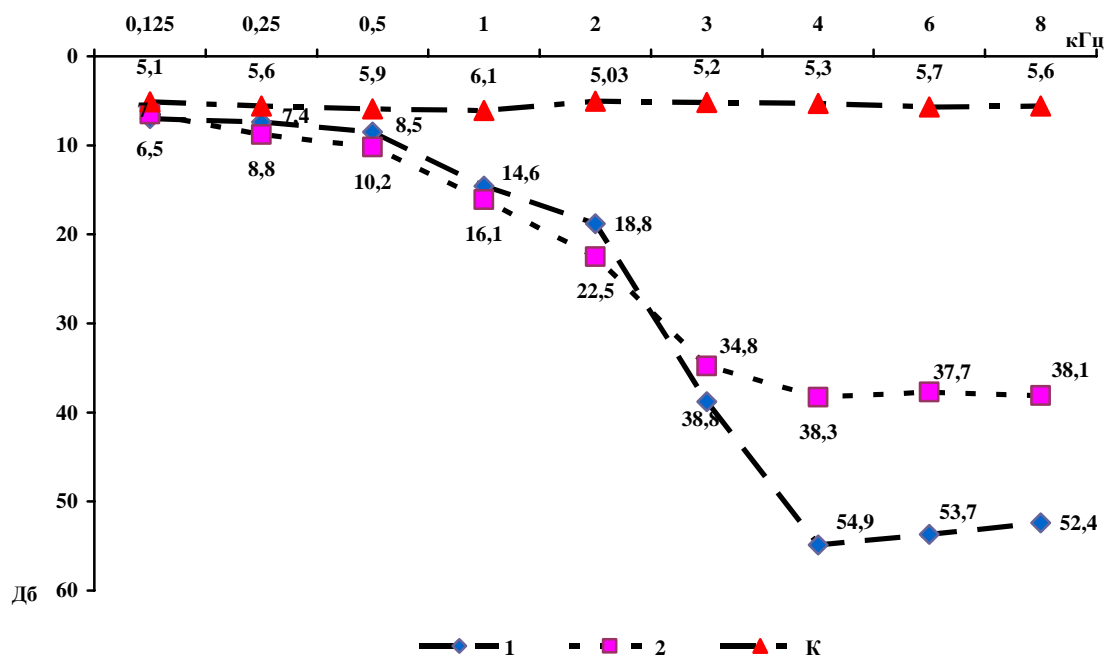
Слід також зауважити, що після акутравми порушення слуху виникало майже раптово і надалі при відсутності лікування у багатьох хворих відбувалося прогресування зниження слухової функції. Переважно порушення тонального слуху стосувалися базальної та медіобазальної частини завитки – насамперед на тони в ділянці частот 4-8 кГц. У працівників шумових виробництв зниження слуху розвивалося поволі, симетрично й охоплювало також область високих частот, але аудіометрична крива виглядала більш полого.

Отримані нами результати співзвучні з даними Н.Н.Петровой, А.Т.Пакунова [4], які досить часто при гострій акутравмі виявляли «високочастотну» сенсоневральну приглухуватість.

Аналізуючи дані порогової тональної аудіометрії щодо тонів конвенціонального діапазону частот у хворих з акутравмою, нами було виявлено таке.

Порівняно з контрольною групою здорових нормальночущих осіб у хворих з акутравмою має місце достовірне ($p < 0,01$) підвищення порогів слуху на тони конвенціонального (0,125-8 кГц) діапазону частот, починаючи з 2 кГц. Так, в ділянці 2 кГц у хворих з акутравмою порог слуху становив $18,8 \pm 2,4$ дБ при нормі $5,03 \pm 0,3$ дБ ($t = 5,69$; $p < 0,01$), а на частоті 3 кГц становив $38,8 \pm 2,3$ дБ при нормі $5,2 \pm 0,4$ дБ ($t = 14,39$; $p < 0,01$). Найбільш підвищеними у хворих з акутравмою були порогови слуху на тони в ділянці 4, 6 і 8 кГц, які відповідно становили $54,9 \pm 3,9$, $53,7 \pm 4,1$ та $52,4 \pm 3,6$ дБ та були достовірно ($p < 0,01$) підвищені порівняно з нормою та 2 групою.

Що стосується хворих 2 групи, то у них також спостерігалось підвищення порогів слуху на тони в ділянці 4, 6 та 8 кГц, однак воно було менш вираженим і становило $38,3 \pm 1,9$, $37,7 \pm 2,8$ та $38,1 \pm 2,5$ дБ. Більш наочно дані представлені на рисунку.



Показники порогів слуху на тони по кістковій провідності у конвенціональному діапазоні частот у хворих на акутравму (1), робітників шумових професій (2) та у здорових нормальночуючих осіб контрольної (К) групи

Отже, за нашими даними, в обох групах досліджуваних хворих, які піддавалися впливу шуму різного характеру та терміну дії, спостерігається найбільш виражене зниження слухової чутливості до тонів з частотою понад 4 кГц. Проте ступінь порушення слуху на тони був більш вираженим у хворих з акутравмою. На думку низки авторів, саме порушення слухової чутливості до тонів 4-8 кГц є ознакою “шумо-

вого” генезу сенсоневральних порушень слуху [1, 2, 3, 8].

Ще більш виражені порушення слуху у хворих обох досліджуваних груп за даними порогової тональної аудіометрії були виявлені нами до тонів у розширеному (9-16 кГц) діапазоні частот, причому у пацієнтів 1 групи вони були більш значними (табл.).

Пороги слуху на тони розширеного діапазону у досліджуваних хворих з акутравмою (1), робітників шумових професій (2), а також у осіб контрольної групи (К) (M±m)

Групи	Частота, кГц					
	9	10	11,2	12,5	14	16
1	56,2±2,4	58,4±2,07	62,1±2,7	67,4±3,7	70,3±3,6	72,9±3,4
2	38,4±2,5	39,1±2,5	41,3±2,3	44,7±2,7	46,9±2,9	48,2±2,8
К	9,2±0,8	8,9±0,7	10,2±0,9	10,6±0,8	11,2±0,9	11,1±1,1
t/p (1- К)	18,58 p<0,01	22,65 p<0,01	18,24 p<0,01	15,01 p<0,01	15,93 p<0,01	17,3 p<0,01
t/p (2- К)	11,12 p<0,01	11,63 p<0,01	12,59 p<0,01	12,11 p<0,01	11,76 p<0,01	12,33 p<0,01
t/p (1- 2)	5,14 p<0,01	5,95 p<0,01	5,86 p<0,01	4,96 p<0,01	5,06 p<0,01	5,61 p<0,01

Так, за даними височастотної аудіометрії у хворих з акутравмою спостерігається достовірне ($p < 0,01$) підвищення порогів слуху на тони по всьому досліджуваному (9-16) кГц діапазону частот порівняно з нормою та групою порівняння. Найбільш виражене зниження слуху на тони мало місце в області (12,5; 14 та 16 кГц), яке відповідно становило: $67,4 \pm 3,7$, $70,3 \pm 3,6$ та $72,9 \pm 3,4$ дБ. Слід також зазначити, що частина хворих з акутравмою в ділянці розширеного діапазону частот слух на тони не сприймали, тобто був «обрив», який найчастіше починався з частоти 10 кГц (30,95% випадків) та 9 кГц (у 29,8%).

За даними мовної аудіометрії в порогах 50% розбірливості тесту числівників Є.М. Харшака, достовірної різниці порівняно з нормою у всіх досліджених хворих не було, однак вона була у порогах 100% розбірливості мовного тесту Г.И. Гринберга, Л.Р. Зиндера. Причому у хворих основної групи спостерігаються більш виражені зміни порівняно з робітниками шумових виробництв. Так, поріг 100% розбірливості мовного тесту в 1 групі дорівнював – $46,9 \pm 2,2$, а в другій – $42,8 \pm 0,9$ дБ.

Крім того, у 16,7% хворих з акутравмою мало місце уповільнене зростання розбірливості мовного тесту при збільшенні інтенсивності. Серед обстежених нами робітників це зустрічалося у 13,3% випадків. Крім того, у 7,14% випадків у хворих з акутравмою були виявлені явища парадоксального падіння розбірливості мовного тесту, а серед обстежених робітників не було жодного такого хворого.

Що стосується порівняльного аналізу даних надпорогової аудіометрії, то нами було виявлено таке.

У хворих обох груп достовірних відмінностей від норми у показниках ДП на частотах 0,5 та 2 кГц виявлено не було. Однак на частоті 4 кГц спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) зниження ДП

за методом Люшера до $0,93 \pm 0,07$ дБ у робітників шумових професій та до $0,86 \pm 0,09$ дБ у хворих з акутравмою. Зауважимо, що у хворих з акутравмою в 19,0% випадків спостерігалися відносно знижені, а в 8,3% - низькі значення ДП, що свідчить про явища ФПЗГ у таких хворих. У робітників з 2 досліджуваної групи відносно низькі ДП мали місце в 13,3% випадків.

Відомо, що низькі ДП за методом Люшера, а також ППР та уповільнене зростання розбірливості мовного тесту свідчать про порушення функції завитки та наявність феномену прискороного зростання гучності (ФПЗГ). Наші дані свідчать про реакцію завитки при акутравмі.

ВИСНОВКИ

1. Порушення слухової функції за даними суб'єктивної аудіометрії у хворих з акутравмою мають однакову спрямованість, як і в робітників шумових професій – при тривалому шумовому впливі. Однак сенсоневральні порушення слуху при акутравмі розвиваються значно швидше і, крім того, вони більш виражені, в тому числі за даними мовної та надпорогової аудіометрії.

2. Найбільш інформативними ранніми ознаками порушень слуху при акутравмі є підвищення порогів слуху на тони 14 та 16 кГц в розширеному (9-16) кГц діапазоні частот, тони 4, 6 і 8 кГц конвенціонального діапазону, а також зниження диференціальних порогів сили звуку за методом Люшера в ділянці 4 кГц.

3. У хворих з акутравмою доцільно досліджувати слух на тони не тільки в конвенціональному (0,125-8) кГц, але й у розширеному (9-16) кГц діапазоні частот, а також визначати диференціальні порогови за методом Люшера, особливо в ділянці 4 кГц. Це дозволить виявити початкові зміни у хворих з акутравмою та своєчасно розпочати проведення лікувально-профілактичних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гапноева Э.Т. Особенности поражения слухового анализатора при минно-взрывной травме / Э.Т. Гапноева, Д.Б. Кирсанова // Вестник оториноларингологии. – 2006. – №1. – С.51-54

2. Изотова В.В. Особенности тональной аудиометрии у лиц, подвергающихся воздействию низкочастотных акустических колебаний / В.В. Изотова, А.Б. Селезнева, В.В. Дворянчикова // Рос. оториноларингология. – 2009. – №4 (41). – С. 64-68.

3. Панкова В.Б. Тугоухость у работников транспорта / В.Б. Панкова // Рос. оториноларингология. – 2010. – Приложение №2. – С. 59-65.

4. Петрова Н.Н. Профессиональные болезни органа слуха / Н.Н. Петрова, А.Т. Пакунов // Профессиональные болезни верхних дыхательных путей и уха. – СПб.: Гиппократ, 2009. – С. 527-545.

5. Професійна приглухуватість шумової етіології (діагностика, класифікація, експертиза працездатності, профілактика): метод. рекомендації / Д.І. Заболотний, О.П. Краснюк, Т.В. Шидловська [та ін.] // під ред. Ю.І. Кундієва. – К., 2001. – 30 с.

6. Состояние слухового и вестибулярного анализаторов у больных с минно-взрывной травмой /

В.Т. Пальчун, Н.Л. Кунельская, Е.М. Полякова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 4. – С. 24-26.

7. Шидловська Т.В. Слухові порушення в рецепторному та корковому відділах слухового аналізатора при дії шуму з урахуванням його інтенсивності та характеру / Т.В. Шидловська, О.П. Яворовський, М.В. Вертеленко // Журнал вušних, носових і горлових хвороб. – 2008. - № 6. – С. 2-10.

8. Шидловська Т.В. Сенсоневральна приглухуватість / Т.В. Шидловська, Д.І. Заболотний, Т.А. Шидловська, – К.: Логос, 2006. – 779 с.

9. Axelsson A. Acute Acoustic Trauma / A. Axelsson, R.P. Hamernik // Acta Otolaryngol (Stockh). – 1987. – N 104. – P. 225-233.

10. Beagley H.A. Acoustic trauma in the guinea pig / H.A. Beagley // Acta Otolaryngol. – 1965. – Vol. 60, N 5. – P. 437-451.

11. Davoodi M. Noise-induced hearing Loss / M. Davoodi // Int. J. Occup. Environ Med. – 2010. – Vol. 1, N 3. – P. 146.

12. Effect of daily noise exposure monitoring on annual rates of hearing loss in industrial workers / P.M. Rabinowitz, D. Galusha, S.R. Kirsche, M.R. Cullen [et al.] // Occup Environ Med. – 2011. – Vol. 68, N 6. – P. 414-418.

13. Michler S.A. Expression of plasticity associated proteins is affected by unilateral noise trauma / S.A. Michler, R. E. Illing, R. Laszig // [4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. Abstracts] // Laryngo-Rhino-Otologie. – 2000. – N 1, Suppl. 79. – P. 202.

REFERENCES

1. Gapnoeva JeT, Kirsanova DB. [Features of a lesion of the auditory analyzer after mine explosion injury]. Vestnik otorinolaringologii. 2006;1:51-54. Russian.

2. Izotova VV, Selezneva AB, Dvorjanchikova VV. [Features of the tone audiometry in individuals exposed to low-frequency acoustic vibrations]. Rossijskaja otorinolaringologija. 2009;4(41):64-68. Russian.

3. Pankova VB. [Hearing loss at transport workers]. Rossijskaja otorinolaringologija. Appendix N 2. 2010;59-65. Russian.

4. Petrova NN, Pakunov AT. [Occupational diseases of the auditory organ. In the book "Occupational diseases of the upper respiratory tract and ear."]. SPb. Gippokrat, 2009;527-45. Russian.

5. Zabolotnij DI, Krasnjuk OP, Shidlovs'ka TV. [Occupational hearing loss noise etiology (diagnosis, classification, working capacity examination, prevention): Guidelines]. under the editorship Ju.I. Kundiev. K., 2001;30. Russian.

6. Pal'chun VT, Kunel'skaja NL, Poljakova EM. [State of hearing and vestibular analyzers in patients with mine-explosion injury]. Vestnik otorinolaringologii. 2006;4:24-26. Russian.

7. Shidlovs'ka TV, Javorovs'kij OP, Vertelenko MV. [Hearing disorders in the receptor and cortical parts of the auditory analyzer under the influence of noise considering its intensity and character]. Zhurnal vušnih, nosovih i gorlovih hvorob. 2008;6:2-10. Russian.

8. Shidlovs'ka TV, Zabolotnij DI, Shidlovs'ka TA. [Sensoryneural hearing loss]., Logos, 2006;779. Russian.

9. Axelsson A, Hamernik RP. Acute Acoustic Trauma. Acta Otolaryngol (Stockh). 1987;104:225-33.

10. Beagley HA. Acoustic trauma in the guinea pig. Acta Otolaryngol. 1965;60(5):437-51.

11. Davoodi M. Noise-induced hearing Loss. Int. J. Occup Environ Med. 2010;1(3):P.146.

12. Rabinowitz PM, Galusha D, Kirsche SR, Cullen MR, Slade MD, Dixon-Ernst C. Effect of daily noise exposure monitoring on annual rates of hearing loss in industrial workers. Occup Environ Med. 2011;68(6):414-18.

13. Michler SA, Illing RE, Laszig R. Expression of plasticity associated proteins is affected by unilateral noise trauma. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. Abstracts: Laryngo-Rhino-Otologie. 2000;1(79):202.

Стаття надійшла до редакції
03.09.2014



С.А. Щудро

ЗДОРОВ'ЯВИЗНАЧАЮЧА ТЕХНОЛОГІЯ ЯК ВЗАЄМОДІЯ ПІДЛІТКІВ, СІМ'Ї, ШКОЛИ ТА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра гігієни та екології
(зав.– д. мед. н., проф. О.А. Шевченко)
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of hygiene and ecology
Ostyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine
e-mail: e-dobrynya@ukr.net*

Ключові слова: здоров'явизначаюча технологія, підлітки, компенсаторно-адаптаційний потенціал, лікувально-профілактичні заходи

Key words: health-defining technology, adolescent, compensatory-adaptive potential, therapeutic and preventive measures

Реферат. Здоровьеопределяющая технология как взаимодействие подростков, семьи, школы и окружающей среды. Щудро С.А. Рассмотрены основные рекомендации по укреплению здоровья, формированию здорового образа жизни, гигиенического воспитания детей и подростков, сформулированные в концепции Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения. Низкая эффективность клинико-профилактической стратегии в медицине, которая сегодня практически исчерпала свои ресурсы, требует формирования новых здоровьесохраняющих стратегий. Нами предложена здоровьеопределяющая технология в школе, которая включает оценку состояния здоровья подростков по его компонентам и составляющим, определение компенсаторно-адаптационного потенциала, стратификацию общего риска, лечебно-профилактические мероприятия, оценку их непосредственной и отдаленной эффективности, прогнозирование характера дальнейшего состояния здоровья подростков. Система лечебно-профилактических мероприятий должна базироваться на тесном взаимодействии подростков-школы-семьи-окружающей среды и иметь четыре составляющие: физическую, психологическую, социальную и социально-психологическую. Внедрение здоровьеопределяющей технологии в общеобразовательных учебных заведениях позволило улучшить эффективность лечебно-профилактических мероприятий на 22,4% (на 20,3% – без оптимизации фактического питания, на 24,5% – с оптимизацией фактического питания за счет Витрум-юниор и натурального меда).

Abstract. Health-defining technology as an interaction of adolescents, family, school and the environment.

Schudro S.A. The main recommendations on health promotion and formation of healthy lifestyles, hygiene education of children and adolescents, formulated in the concept of the European Regional Bureau of World Health Organization are considered. Low efficiency of clinical and preventive strategies in medicine, which is almost exhausted its resources requires the development of new health-preserving strategies. We have proposed health-defining technology at school, which includes an assessment of health status of adolescents by its components and determines compensatory-adaptive potential, total risk stratification, therapeutic and preventive measures, immediate and long-term evaluation of effectiveness, prediction of further health status of adolescents. The system of treatment and preventive measures should be based on close interaction of school family-environment and have four components: physical, psychological, social and psycho-social. Implementation of health-defining technologies in general education establishments allowed to improve effectiveness of treatment and prophylaxis by 22.4% (20.3% - without optimizing actual nutrition, 24.5% – with optimization of actual nutrition at the expense of Vitrum junior and natural honey).

Сучасні вимоги до зміцнення здоров'я, формування здорового способу життя, гігієнічного виховання дітей та підлітків сформульовані в концепції Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, Ради Європи та Комісії європейської спільноти «Європейська мережа шкіл зміцнення здоров'я». До числа цих вимог входять: забезпечення чистого та безпечного шкільного середовища; організація

адекватного медичного обслуговування дітей та підлітків; наявність добре спланованої програми гігієнічного виховання учнів, яка інтегрована у шкільну загальноосвітню програму; зв'язок шкільної програми гігієнічного виховання із системою медичного обслуговування у школі; чітко визначена позиція школи стосовно основних аспектів способу життя – харчування, паління, вживання алкоголю та наркотиків,

фізичної активності; організація раціонального харчування дітей у школі; планування рухової активності на уроках фізкультури та у поза-шкільний час; прогресивні методи гігієнічної освіти та виховання підлітків; професійна підготовка вчителів та батьків до гігієнічного виховання дітей та підлітків; зв'язок школи й сім'ї в роботі по зміцненню здоров'я учнів; зв'язок школи й спільноти [1, 2, 9, 11].

Мета роботи – розробити та оцінити ефективність впровадження здоров'явизначаючої технології, що базується на взаємодії підлітків, школи, сім'ї та навколишнього середовища.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під час досліджень, які проводились у загальноосвітніх школах № 6, 15, 30, 52, 59, 62, 72, 78, 85, 99, 120 міста Дніпропетровська, було обстежено 2406 підлітків. Серед них було всього 1179 юнаків і 1227 дівчат, серед них у віці 15-и років – 384 і 402 особи, у віці 16-и років – 393 та 411 осіб, у віці 17-и років – 402 і 414 осіб відповідно.

Серед обстежених підлітків виокремлено 120 юнаків і дівчат, у яких проводилось повне клінічне, функціональне, психологічне та соціологічне обстеження та лікувально-профілактичні заходи. Вони були розподілені на три групи: до першої групи, в якій проводились психологічне й соціально-психологічне втручання, увійшли 40 підлітків; до другої та третьої груп, у яких проводили психологічне й соціально-психологічне втручання, оптимізували фактичне харчування відповідно за рахунок Вітрум-юніор та натурального меду, увійшли також по 40 осіб. Критеріями оцінки ефективності впровадження здоров'явизначаючої технології були позитивна динаміка структур і функцій організму підлітків, структур особистості й психічних функцій, поліпшення активності й участі у суспільному житті, нівелювання контекстових факторів.

Під час дослідження були використані гігієнічні, епідеміологічні, клінічні, функціональні, психодіагностичні, соціологічні, статистичні методи.

Оцінку середньодобових раціонів харчування проводили в домашніх умовах та в шкільних їдальнях анкетно-опитувальним методом у весняний та осінній періоди року; меню-розкладок – з використанням збірника рецептур страв та кулінарних виробів; харчову цінність та нутрієнтний склад раціонів за допомогою таблиць хімічного складу харчових продуктів; аналіз раціонів – за регламентованими нормами фізіологічних потреб [3, 8, 13–15]. Харчовий статус юнаків і дівчат вивчали на основі визначення

білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, оцінки імунного, гематологічного та вітамінного статусів [4, 7, 12, 16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було запропоновано здоров'явизначаючу технологію у школі, яка повинна включати оцінку стану здоров'я підлітків за його компонентами та складовими, визначення компенсаторно-адаптаційного потенціалу, стратифікацію загального ризику, лікувально-профілактичні заходи, оцінку їхньої безпосередньої та довгострокової ефективності, прогнозування подальшого перебігу здоров'я підлітків [17, 18]. Система лікувально-профілактичних заходів має базуватись на тісній взаємодії підлітків-сім'ї-школи-навколишнього середовища та мати чотири складові: фізичну, психологічну, соціальну й соціально-психологічну [6].

Розроблена система психологічної корекції у підлітків, відповідно до виявлених причин і механізмів розвитку їх особистості, включала психотерапію виявлених акцентуацій характеру, внутрішньої картини здоров'я та порушень між-особистісної взаємодії. Система базувалась на прийнятих у сучасній медичній психології та психотерапії принципах індивідуальності, диференційованості, комплексності, етапності, послідовності та охоплювала три компоненти, відповідно до трьохкомпонентної структури між-особистісної взаємодії: інформаційний (когнітивний), емоційний (афективний), поведінковий (конативний). Використані методи та конкретний зміст проведених психотерапевтичних заходів визначались формами й видами психологічних особливостей підлітків [17, 18].

Основними завданнями соціальної складової здоров'явизначаючої технології є: аналіз соціального середовища, інформування, активна просвітницька робота з формування соціально-важливих навичок. Провідними принципами цієї складової є: комплексність (організація впливу на різних рівнях соціального простору, сім'ї та особистості); цілеспрямованість (врахування вікових, статевих та соціальних характеристик); своєчасність (профілактика повинна починатись якомога раніше); послідовність та наслідування (профілактичні втручання мають проводитись протягом усього терміну навчання у школі, послідовно модифікуватись, зберігаючи при цьому позитивну спрямованість); масовість (пріоритет повинен надаватись груповим формам роботи); позитивізм інформації (відмова від залякування, стимуляція факторів, що зменшують вразливість до стресів); мінімізація негативних наслідків (раннє виявлення порушень

адаптації, навчання засобом отримання допомоги); особистісна зацікавленість та відповідальність учасників (підвищення зацікавленості учнів, батьків і вчителів у співпраці, аналіз потреб підлітків, відбір найбільш актуальної для них інформації та видів підтримки); максимальна активність особистості (відхід від пасивного споживання інформації, проблемне виховання та інші форми підвищення активності); цілеспрямованість у майбутнє (оцінка наслідків поведінки, актуалізація позитивних цінностей, планування майбутнього, підтримка у професійній орієнтації) [6].

Формування здорового способу життя, як частина соціальної складової здоров'явизначаючої технології, має свої провідні принципи: актуальності, науковості, доступності, позитивної орієнтації, єдності теорії та практики, активного навчання, єдності навчання та виховання, диференційованого та індивідуального підходу, ілюстративності, послідовності, системності, стимуляції активності та свідомості [6].

Принципи гігієнічного виховання, такі як принцип актуальності (орієнтований на забезпечення підлітків найбільш важливою та своєчасною гігієнічною інформацією); принцип науковості (передбачає впровадження науково обґрунтованих даних у теоретичну та практичну діяльність по формуванню здорового способу життя); принцип доступності (зумовлює відповідність змісту, методів, форм і засобів соціально-культурному рівню, інтересам та потребам підлітків); принцип позитивної орієнтації (формує типи поведінки та способу життя підлітків, орієнтовані на позитивні орієнтири, притаманні певному суспільному устрою); принцип єдності теорії та практики (передбачає можливість використання отриманих підлітками знань на практиці); принцип активного навчання (сприяє зміцненню знань та навичок щодо здорового способу життя); принцип єдності навчання та виховання (враховує засвоєння підлітками не лише змісту інформації, а й засобів її обробки, ставлення до неї, засобів її використання); принцип диференційованого підходу (потребує здійснення за умови розуміння характерологічних особливостей підлітків); принцип індивідуального підходу (передбачає його здійснення із урахуванням індивідуальних особливостей підлітків); принцип ілюстративності (поєднує викладення гігієнічної інформації теоретичного характеру із прикладами, що конкретизують її застосування на практиці); принцип послідовності (потребує виділення основних етапів та їх логічну послідовність у процесі його

втілення); принцип системності (формує цілісний погляд на здоровий спосіб життя); принцип стимуляції свідомої активності (виражає спрямованість на підвищення активності підлітків, соціальної організованості щодо здоров'я), дають змогу підвищити мотивацію підлітків до здорового способу життя. Соціальна складова, у поєднанні з психологічною та соціально-психологічною складовими, надає можливість формування у підлітків свідомого ставлення до свого здоров'я, прихильності до його збереження, допомагає втіленню фізичної складової здоров'явизначаючої технології [6].

Фізична складова здоров'явизначаючої технології охоплює фізичне виховання підлітків, організацію та оптимізацію раціонального харчування.

Фізичне виховання – це організований процес впливу на підлітків фізичних навантажень, природних факторів, гігієнічних заходів з метою покращення стану їх здоров'я. Основними завданнями фізичного виховання підлітків є: забезпечення сприятливого формування та функціонального удосконалення провідних систем організму, підвищення його біологічної надійності; своєчасне формування рухової активності та специфічна стимуляція розвитку основних фізичних якостей, що забезпечує високу фізичну працездатність підлітків; підвищення неспецифічної чутливості організму підлітків до впливу патогенних мікроорганізмів та несприятливих факторів оточуючого середовища, що сприяє зниженню захворюваності; удосконалення реакцій терморегуляції, які забезпечують резистентність щодо інфекційних захворювань; нормалізацію порушень діяльності окремих органів і систем, а також корекцію вроджених чи набутих вад фізичного розвитку, що забезпечує лікувально-оздоровчий вплив; формування мотивації та свідомого ставлення до занять фізичною культурою та спортом.

Фізичне виховання підлітків є системою, яка охоплює основне, додаткове, факультативне й самостійне навчання, а також різні форми і засоби фізичного виховання. Фізичне виховання підлітків здійснюється відповідно до ряду гігієнічних принципів: оптимальний руховий режим із урахуванням потреби зростаючого організму та його функціональних можливостей; диференційоване застосування засобів і форм виховання залежно від віку, статі, стану здоров'я та фізичної підготовки підлітків; систематичність занять, поступове збільшення навантажень та комплексне використання різноманітних засобів і форм фізичного виховання; створення гігієнічно

повноцінних умов оточуючого середовища під час занять фізичною культурою. Основними засобами фізичного виховання є фізичні вправи, природні фактори, масаж, особиста гігієна.

Поряд із фізичним вихованням підлітків, організація їх раціонального харчування є однією з найважливіших умов для забезпечення гармонійного зростання, своєчасного формування морфологічних структур та функцій різних органів і систем, оптимального інтелектуального розвитку, резистентності організму підлітків до інфекційних хвороб чи впливу несприятливих екологічних чинників. Харчування підлітків має бути повноцінним, тобто достатнім у кількісному відношенні та якісному складі, а також забезпечувати енерговитрати. Харчовий раціон підлітків повинен бути збалансованим залежно від віку, статі, кліматичної зони проживання, характеру діяльності та величини фізичного навантаження [5, 6, 10].

Добова потреба юнаків і дівчат 15-17 років в енергії становить 3200 та 2650 ккал, у білках – 104 та 86 гр, у жирах – 94 та 77 гр, у вуглеводах – 485 та 403 гр. У мінеральних речовинах їхня добова потреба відповідно сягає по 1200 мгр для кальцію та фосфору, по 50 та по 200 мгр для селену та йоду, 400 і 300 мгр для магнію, 12 й 15 мгр для заліза, 2,5 і 2,0 мг для міді, 15 й 13 мг для цинку. Добова потреба у вітамінах, як для юнаків, так і для дівчат цього віку, досягає по 1000, по 2,5 та 2,0 мкгр для вітамінів А, Д й В12; 15 і 13 мкгр для вітаміну Е; 65 і 55 мкгр для вітаміну К; 1,8 й 1,5 мкгр для вітаміну В1; 2,0 і 1,5 мкгр для вітаміну В6; 200 і 180 мкгр для фолату; 20 і 17 мкгр – для вітаміну РР; 80 й 75 мкгр – для вітаміну С [10].

Для учнів загальноосвітніх навчальних закладів режим харчування має бути організований із урахуванням змін навчання. Для першої зміни навчання о сьомій годині рекомендовано перший сніданок (25% енергетичної цінності раціону), об одинадцятій чи дванадцятій годині – другий сніданок (15-20%), о п'ятнадцятій чи шістнадцятій годині – обід (35-40%), близько двадцятої години – вечеря (20%). Вміст білків, жирів і вуглеводів у добовому раціоні харчування підлітків має складати на перший сніданок – 25-30, 25-30 та 20-25%; на другий сніданок – 20-25, 8-10, 10-15%; на обід – 40-45, 45-50, 30-35%, на вечерю – 10-15, 10-15 та 20-25% відповідно [10].

Потреба у харчових речовинах для юнаків і дівчат 15-17 років сягає для хлібопродуктів: хлібу пшеничного – 250 і 200 г, хлібу житнього – 150 і 100 г, борошна пшеничного – по 20 г; круп – по 35 г, бобових – по 10 г, макаронних виробів

– по 15 г, картоплі – 300 і 275 г, овочів і баштанних – по 350 г, фруктів – по 150-200 г, ягід – по 100-200 г, фруктів сухих – до 100 г, цукру – по 0,2 г, масла вершкового – по 30 г, олії – по 15 г, яєць – по 1 шт, молока й кисломолочних продуктів – по 500 г, сиру – по 50 г, сметани – по 15 г, сиру твердого – по 15 г, м'яса та м'ясних продуктів – по 220 г, риби й рибних продуктів – 70 і 60 г, чаю – по 9-10 г відповідно [10].

Оцінка короткострокової ефективності впровадження здоров'язначущої технології у школі показала, що у групах з психологічними й соціально-психологічними втручаннями, з оптимізацією психологічної, соціальної, соціально-психологічної та фізичної складової (за рахунок Вітрум-юніор та натурального меду) значне поліпшення спостерігалось у 75,0, 82,5 і 80,0%; часткове поліпшення – у 15,0, 12,5 і 15,0%; без поліпшення – у 10,0, 5,0 і 5,0% відповідно. Оцінка довгострокової ефективності впровадження здоров'язначущої технології у загальноосвітніх навчальних закладах свідчила, що значне поліпшення спостерігалось у 60,0, 72,5 і 67,5%; часткове поліпшення – у 25,0, 17,5 і 20,0%; без поліпшення – у 15,0, 10,0 і 12,5% відповідно.

У цілому, проведене дослідження приводить до висновку, що впровадження іноваційних педагогічних технологій у навчальний процес загальноосвітніх навчальних закладів призводить до суттєвих порушень здоров'я підлітків, що в свою чергу потребує розробки новітніх здоров'язначущих технологій у школі. Зважаючи на те, що здоров'я – не лише стан фізичного благополуччя, а й психологічного і соціального благополуччя, технології збереження здоров'я повинні мати соціальну, соціально-психологічну, психологічну й фізичну складові. Впровадження здоров'язначущої технології у середній школі дозволило підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів на 22,4% (на 20,3% – без оптимізації фактичного харчування, на 24,5% – з оптимізацією фактичного харчування за рахунок Вітрум-юніор та натурального меду). Розроблена нами інформаційна здоров'язначуща технологія у школі дозволяє не лише оцінювати стан здоров'я підлітків, вибрати оптимальну тактику лікувально-оздоровчих заходів, прогнозувати можливі тенденції захворюваності підлітків і перебіг їхнього стану здоров'я, а й попереджувати виникнення та прогресування захворювань.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена модель здоров'язначущої технології у школі охоплює оцінку стану здоров'я підлітків за його компонентами й

складовими, визначення компенсаторно-адаптаційного потенціалу, стратифікацію загального ризику, лікувально-профілактичні заходи, оцінку їхньої безпосередньої та довгострокової ефективності, прогнозування перебігу здоров'я підлітків. Система лікувально-профілактичних заходів базується на тісній взаємодії підлітків-сім'ї-школи-навколишнього середовища та має чотири складові: фізичну, психологічну, соціальну й соціально-психологічну. Критеріями оцінки ефективності впровадження здоров'язначущої технології у школі повинні бути позитивна динаміка структур і функцій організму підлітків, структур особистості й психічних функцій, поліпшення активності й участі у суспільному житті, нівелювання контекстових факторів.

2. Система корекції емоційного реагування підлітків, відповідно до виявлених причин й механізмів їхнього розвитку, включає психотерапію виявлених акцентуацій характеру, внутрішньої картини деадаптації та порушень міжособистісної взаємодії. Система базується на прийнятих у сучасній медичній психології та

психотерапії принципах індивідуальності, диференційованості, комплексності, етапності, послідовності та охоплює три компоненти, відповідно до трьохкомпонентної структури міжособистісної взаємодії: інформаційний (когнітивний), емоційний (афективний), поведінковий (конативний). Значне поліпшення стану здоров'я підлітків після впровадження здоров'язначущої технології у школі, у групах з психологічними й соціально-психологічними втручаннями, з оптимізацією психологічної, соціальної, соціально-психологічної та фізичної складової (за рахунок Вітрум-юніор та натурального меду) спостерігалось у 75,0, 82,5 і 80,0%; у решти підлітків було часткове поліпшення. Впровадження здоров'язначущої технології у загальноосвітніх навчальних закладах дозволило підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів на 22,4% (на 20,3% – без оптимізації фактичного харчування, на 24,5% – з оптимізацією фактичного харчування за рахунок Вітрум-юніор та натурального меду).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайдаєв Ю.О. Проблеми здоров'я і продовження середньої тривалості якісного життя / Ю.О. Гайдаєв // Збірник наукових праць співр. ім. П.Л. Шупика. – 2007. – Т. 2, вип. 16. – С. 3–17.
2. Европейская база данных “Здоровье для всех” [онлайновая база данных] / Копенгаген, Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, 2009 г. // Режим доступа: (<http://www.euro.who.int/hfadb>); по состоянию на декабрь 2013 года).
3. Збірник рецептур страв та кулінарних виробів: для підприємств громадського харчування / [авт.-упоряд. О. І. Здобнов, В. О. Циганенко, М. І. Пересічний]. – К.: А.С.К., 2002. – 656 с.
4. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / под ред. В.Г. Передерия, Ю.В. Хмелевского. – К.: Здоров'я, 1993. – 191 с.
5. Концепція поліпшення продовольчого забезпечення та якості харчування населення. Офіц. вид. // Офіційний вісник України. – 2004. – № 21. – С. 101–104.
6. Кучма В.Р. Підросток. Физиолого-гигиенические и психосоциальные основы обучения и воспитания / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, К.Э. Павлович. – М.: МИОО, 2004. – 280 с.
7. Липперт Г. Международная система единиц в медицине / Г. Липперт; [пер. с нем. М.Н. Молоденкова]. – М.: Медицина, 1980. – 207 с.
8. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания / Сост. Зайченко А.И., Волгарев М.Н., Бондарев Г.И. [и др.] – М., 1984. – 113 с.
9. Новые возможности профилактической медицины в решении проблем здоровья детей и подростков России. Комплексная программа научных исследований “Профилактика наиболее распространенных заболеваний детей и подростков на 2005-2009 гг.” / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, В.А. Тутельян, Б.Т. Величковский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-120 с.
10. Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії: наказ МОЗ України від 29.07.1999 року № 26606/15 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [WWW-документ]. URL <http://www.ifp.kiev.ua>
11. Польша Н. С. Сучасні підходи до оцінки стану здоров'я в гігієні дитинства / Н.С. Польша, О.В. Бердник // Журнал НАМН України. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 226–235.
12. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / за ред. проф. В. Г. Денисюка. – К.: Здоров'я, 1992. – 295 с.
13. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / В.А. Тутельян // Вопросы питания. – 2009. – № 1. – С. 4–15.
14. Химический состав пищевых продуктов: Справочные таблицы. В 2 т. Т. 1 / ред. Скурихин И.М., Шатерников В.А. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1984. – 224 с.
15. Химический состав пищевых продуктов: Справочные таблицы в 2 т. Т. 2 / ред. Скурихин И. М., Шатерников В. А. – М.: Агропромиздат, 1987. – 224 с.

16. Хмелевский Ю. В. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии / Ю.В. Хмелевский, О. К. Усатенко. – К.: Здоров'я, 1987. – 160 с.

17. Щудро С.А. Інформаційна технологія аналізу динаміки захворюваності підлітків / С.А. Щудро // Сб.

наук. праць НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2013. – Вип. 22, № 3. – С. 315-325.

18. Щудро С.А. Методологічні підходи до оцінки здоров'я підлітків / С.А. Щудро // Мед. перспективи. – 2013. – Т.18, № 2. – С. 120–127.

REFERENCES

1. Gaydayev YA. [Health problems and continued quality of life expectancy]. Zbirnic naukovix prats NMAPO im. P.L.Schupica. 2007;16:3-17. Ukrainian.

2. European database "Health for all" [on-line database]. Copenhagen, European regional bureau of Worldwide organization of health protection; 2009. Available from: <http://www.euro.who.int/hfadb>. Russian.

3. Zdobnov AI, Zyganenko VA, Ordinary MI. [Collection of recipes of dishes and food products: For catering]. K.A.C.K. 2002;656. Ukrainian.

4. Perederiy VG, Xmelevskiy YV. [Clinical evaluation of biochemical parameters in internal diseases]. K. Zdorovyie. 1993;191. Russian.

5. [The concept of improving food security and nutrition of population]. Oficiyniy visnic Ukraine. 2004;21:101-4. Ukrainian.

6. Kuchma BP, Suchareva LM, Pavlovich KE. [Teenager. Physiological-hygienic and psychosocial bases of training and education]. M. Mioo. 2004;280. Russian.

7. Lippert G. [International System of Units in medicine.] M. Medicina. 1980;207. Russian.

8. Zaychenko AI, Volgarev MN, Bondarev GI. [Guidelines on issues of studying dietary intake and health status of the population due to the nutrition character]. M. 1984;113. Russian.

9. Baranov AA, Kuchma BR, Tutelyan BA, Velichkovskiy BT. [New possibilities of preventive medicine in addressing health problems of children and adolescents in Russia. A comprehensive research program "Prevention of the most common diseases of children and adolescents, 2005-2009."]. Moskva. Geotar-Media. 2006;120. Russian.

10. Norms of physiologic needs of population of Ukraine in the main nutritive substances and energy. Order of HM of Ukraine from 29.07.1999 № 26606/15 [Electron resource]. [WWW-document]. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua>

11. Polka NS, Berdnyk OV. [Current approaches to assessing health status in childhood hygiene]. Ghurnal NAMN of Ukraine. 2013;19(2):226–35. Ukrainian.

12. Denisyuk VG. [Manual on Clinical Laboratory diagnosis]. K. Zdorovyia. 1992;295. Ukrainian.

13. Tutelyan BA. [Norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of population of the Russian Federation]. Voprosi pytaniya. 2009;1:4–15. Russian.

14. Skurihin IM, Shaternikov VA. [The chemical composition of foods: Reference tables in 2 vol.]. M. Legkaya i pyshevaya promishlennost. 1984;224. Russian.

15. Skurihin IM, Shaternikov VA. [The chemical composition of foodstuff: Reference tables in 2 vol.]. M. Agropromizdat. 1987;224. Russian.

16. Khmelevskiy YuV. [Basic biochemical constants of human in the norm and in disease]. K. Zdorovyie. 1987;160. Russian.

17. Schudro SA. [Information technology of analysis of dynamics of adolescent morbidity]. Zbirnik naukovykh prats NMAPO named after P.L. Schupika. 2013;22(3):315–25. Ukrainian.

18. Schudro SA. [Methodological approaches to the assessment of adolescent health]. Medicni perspektivi. 2013;18(2):120–7. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції
24.06.2014



УДК 614.253.6:159.9.07

**В.М. Лехан,
Л.В. Крячкова,
Г.С. Канюка***

ВИВЧЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ОСНОВ ФОРМУВАННЯ ЛІДЕРСЬКИХ КОМПЕТЕНЦІЙ КЕРІВНИКІВ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. н., проф. В.М. Лехан)
лабораторія психофізіологічних досліджень*
(зав. - к. психол. н. Г.С. Канюка)
пр. К. Маркса, 24, Дніпропетровськ, 49027, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Social medicine and health management
Laboratory of psychophysiology research*
K. Marx Ave., 24, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine
e-mail: socmed@dsm.a.dp.ua*

Ключові слова: заклади охорони здоров'я, керівники, лідерські компетенції, психологічні характеристики, адміністративна діяльність

Key words: public health institutions, managers, leadership competency, psychological characteristics, administrative activity

Реферат. Изучение психологических основ формирования лидерских компетенций руководителей учреждений здравоохранения. Лехан В.Н., Крячкова Л.В., Канюка Г.С. С целью определения коммуникативно-организационных характеристик руководителей здравоохранения разных уровней проведено психодиагностическое обследование 288 организаторов здравоохранения Днепропетровской области. Использовалась методика КОС-1 для изучения коммуникативных и организаторских способностей. Руководители были распределены в две группы сравнения по уровню управления: 40,3% главных врачей I уровня управления и 59,7% руководителей II уровня управления. В динамике психологические характеристики сравнивались с результатами аналогичного исследования, проведенного по той же методике в 2001 г. Установлена преимущественно высокая степень выраженности коммуникативных и организаторских способностей управленцев разных должностных рангов. Результаты исследования показали улучшение коммуникативных и организаторских способностей руководителей здравоохранения с течением времени и с уровнем управленческой должности ($p < 0,05$). Уровень организаторских способностей превышает уровень коммуникативных способностей руководителей. Низкий уровень коммуникативных способностей наблюдается у 16,81% обследованных, что требует выработки соответствующих управленческих компетенций для лучшего достижения целей деятельности системы здравоохранения, включая ее отзывчивость.

Abstract. Study of psychological bases of leadership competency formation of managers of public health institutions. Lekhan V.N., Kryachkova L.V., Kanyuka G.S. Psychodiagnostic examination of 288 health care managers of Dnipropetrovsk region was conducted to determine communicative and organizational characteristics of health managers of different levels. COS-1 technique was used to study communication and organizational skills. Leaders were divided into two groups of comparison by the level of their administration: 40.3% of head doctors of the first level of control and 59.7% of administrators of second-level management executives. Psychological characteristics were compared with the results of a similar study conducted by the same procedure in 2001. Mainly high degree of communication and organizational skills of managers of different ranks of officers was established. The results showed improvement of communicative and organizational skills of health care managers with time and with the level of managerial positions ($p < 0.05$). Level of organizational skills exceeds the level of communicative skills of managers. Low level of communicative skills was observed in 16.81% of the respondents. This requires development of appropriate management skills for better achievement of the objectives of the health system, including its responsiveness.

Виконання системою охорони здоров'я загальноновизначених цілей - поліпшення здоров'я населення, забезпечення фінансового захисту та підвищення чутливості до очікувань населення, потребує оптимізації взаємопов'язаних з ними функцій: фінансування, формування ресурсів,

надання послуг та керівництва. За підходами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), основні функції системи охорони здоров'я безпосередньо чи опосередковано впливають на основні результати діяльності галузі. Так, фінансування має прямий вплив на

забезпечення фінансового захисту населення, надання послуг – на поліпшення здоров'я, а керівництво – на чутливість системи до запитів населення. Оскільки кожна функція має непрямий вплив на всі результати діяльності системи охорони здоров'я, між самими функціями існують тісні перехресні зв'язки. Однак найбільш могутній вплив на всі інші функції має керівництво [5].

Ця функція представляє собою більш широке поняття, ніж «управління», її найбільш адекватно презентує термін «направляюче керівництво», оскільки має на увазі загальний вплив на політику і діяльність в усіх сферах, що мають відношення до здоров'я населення [9].

Прикладом такого підходу є нова, побудована на принципах доказового менеджменту, регіональна політика ВООЗ – «Здоров'я-2020». Її основою є поліпшення здоров'я для всіх і скорочення його нерівності за допомогою удосконалення лідерства та колективного керівництва в інтересах здоров'я як на системному рівні, так і на рівні закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) [6].

Для ефективного виконання цієї функції необхідна критична маса професіоналів нової генерації, здатних до глибокого розуміння проблем і ключових тенденцій розвитку систем охорони здоров'я, застосування широкого спектру навичок, необхідних для впровадження та управління змінами на організаційному та політичному рівнях. Доцільно, на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я, розглядати вимоги до керівників ЗОЗ з позицій компетентісного підходу, що відбиває їх здатність застосовувати знання, вміння та особистісні якості для успішної діяльності в сфері управління [3, 4].

Робота у складних умовах перетворень та модернізації галузі вимагає наявності у керівників різних рівнів певного арсеналу лідерських компетенцій. У їх визначенні та групуванні спостерігається певне різноманіття підходів як серед вітчизняних, так і закордонних фахівців [3, 4, 7, 8]. Однак більшість з них сходиться на думці, що компетенції керівників охорони здоров'я повинні базуватися на певних психологічних компонентах, серед яких провідну роль відіграють комунікативні та організаторські здібності. Брак у вітчизняній науковій літературі аналізу психологічних основ формування лідерських компетенцій у керівників закладів охорони здоров'я і зумовив актуальність проведеного дослідження.

У медичній галузі управлінська діяльність висуває достатньо високі вимоги до комунікативної та організаційної сфер психічної

діяльності керівників, причому ступінь цих вимог різний на різних рівнях управління. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було визначення ступеня та динаміки змін комунікативно-організаційних характеристик керівників охорони здоров'я різних рівнів як найбільш значущих для оцінки ефективності управління.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено психодіагностичне обстеження 288 організаторів охорони здоров'я Дніпропетровської області з використанням методики КОС-1 для вивчення комунікативних і організаторських здібностей. Загальний рівень комунікативних та організаторських здібностей визначався на основі оціночного коефіцієнта, відповідно до якого: оцінка 1 - низький рівень; оцінка 2 - рівень нижче середнього; оцінка 3 - середній рівень; оцінка 4 - високий рівень; оцінка 5 - дуже високий рівень [2].

Обстежені організатори охорони здоров'я були розподілені на дві групи порівняння: I - вищий, стратегічний рівень управління (директори, головні лікарі тощо) та II - середній, оперативний рівень управління (заступники головних лікарів, заступники директорів тощо). Більшість обстежених – 59,7% представляли II рівень управління, 40,3% - I рівень управління.

Для порівняння психологічних характеристик керівників у динаміці використовувалися дані дисертаційного дослідження Г.С. Канюки (2001), виконані за допомогою ідентичної методики, що підтвердила свою валідність [1].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та Excel-2010 з використанням таких методів математико-статистичного аналізу: оцінки вірогідності різниці відносних показників за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100; кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Критичне значення рівня значущості приймалося за $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У переліках професійно важливих якостей управлінців центральне місце займають комунікативні та організаторські здібності. Комунікативні здібності забезпечують утворення міжособистісних контактів з підлеглими, організаторські - успішність колективної діяльності, згуртування колективу. Взаємодоповнюючи одна

одну, ці характеристики виступають інтегральним цілим, що дозволяє керівникам швидко й ефективно досягти поставлених управлінських завдань.

Загальний рівень управлінських здібностей організаторів охорони здоров'я за 5-ти бальною шкалою склав для комунікативних схильностей $3,76 \pm 1,52$, для організаторських – $4,31 \pm 1,17$ ($M \pm SD$) бала.

Аналіз прояву комунікативних та організаторських здібностей керівників закладів охорони

здоров'я різних рівнів управління (табл.) показав, що в 11,92% обстежених низький та нижче середнього рівень організаторських здібностей, а в 22,6% - комунікативних здібностей, що є негативним фактором, який впливає на виконання такої цілі охорони здоров'я, як забезпечення чутливості системи охорони здоров'я до запитів населення, компонентом якої є комунікація. Відсутність цієї здібності у керівника негативно відіб'ється на усіх комунікаційних процесах закладу охорони здоров'я [9].

Ступені прояву комунікативних та організаторських здібностей керівників закладів охорони здоров'я різних рівнів управління

Рівень управління	Ступені прояву комунікативних та організаторських здібностей % до числа обстежених									
	комунікативні здібності					організаторські здібності				
	низький	нижче середнього	середній	високий	дуже високий	низький	нижче середнього	середній	високий	дуже високий
I рівень	16,33	0,0	8,16	14,29	61,22*	6,12	2,04	2,04	18,37	71,43*
II рівень	17,14	10,0*	12,86	18,57	41,43*	6,71	7,45	5,93	27,14	52,86*
Усі обстежені	16,81	5,88	10,92	16,81	49,58	5,88	6,04	4,15	23,43	60,5

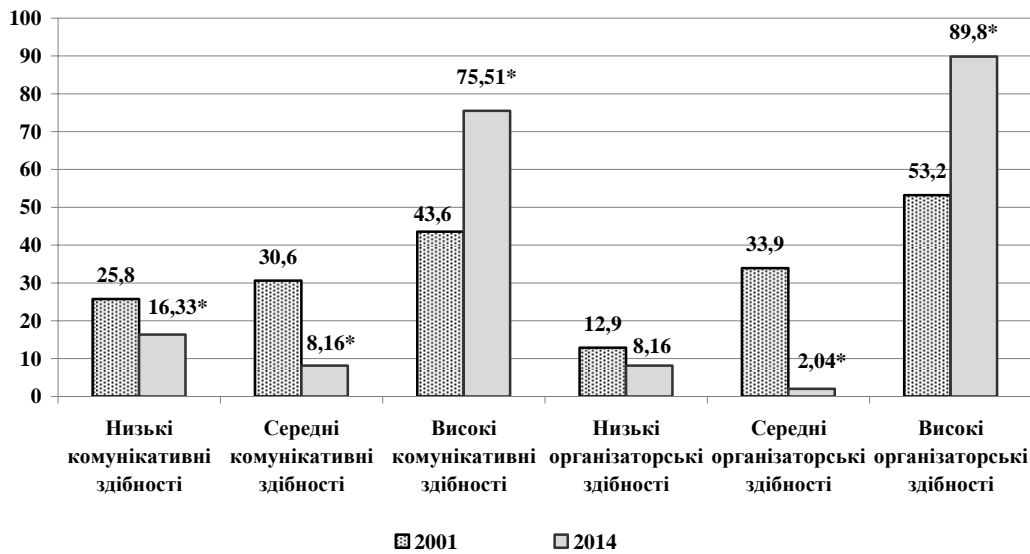
Примітка. * – $p < 0,05$ за рівнями управління.

Вище середнього рівень комунікаційних та організаційних здібностей спостерігається у переважній більшості опитаних - у 66,39% та 83,93% відповідно. У представників I рівня управління, переважно головних лікарів, спостерігаються вищі ступені прояву комунікативних та організаторських здібностей ($p < 0,05$). При цьому з підвищенням рівня управління збільшується кількість керівників з дуже високими комунікативними й організаторськими схильностями.

Порівняння отриманих даних з результатами досліджень 2001 року [1] показало (рис.), що серед головних лікарів спостерігається суттєве ($p < 0,05$) підвищення високого рівня як комунікативних (з 43,6% управлінців з високими здібностями до 75,51%), так і організаторських здібностей (з 53,2% до 89,8%), що є відбитком

зусиль із впровадження 1,6-річної програми післядипломної підготовки керівників медичних закладів за спеціальністю «Управління охороною здоров'я» [3] та проведених заходів щодо реформування галузі, які можуть по-різному сприйматися організаторами охорони здоров'я, але в кінцевому підсумку приводять до формування більш компетентної когорти керівників.

Комунікативні та організаторські здібності досить тісно пов'язані між собою, між ними спостерігається прямий середньої сили, достовірний зв'язок ($\rho = 0,43$, $p < 0,05$). Отже, при збільшенні рівня організаторських здібностей у керівників ЗОЗ підвищується і рівень комунікаційних спроможностей, що дає підстави для формування необхідних лідерських компетенцій шляхом розвитку комунікативних та/або організаторських схильностей.



* – $p < 0,05$ у динаміці

Ступінь виразності комунікативних та організаційських здібностей головних лікарів (у %) за даними досліджень 2001 та 2014 рр.

ВИСНОВКИ

1. Побудова рамок ключових компетенцій для керівників закладів охорони здоров'я повинна враховувати психологічні основи ефективної управлінської діяльності, зокрема наявність комунікативно-організаторських здібностей.

2. Встановлено, що керівники закладів охорони здоров'я відрізняються розвиненими комунікативними й організаційськими здібностями, які розвиваються протягом здійснення управлінської діяльності і зростають з рівнем управлінської посади ($p < 0,05$).

3. Дослідження у динаміці показало, що переважна більшість головних лікарів має високорозвинені організаційські здібності (71,43%) та комунікативні здібності (52,86%), які суттєво підвищилися ($p < 0,05$) протягом останнього десятиріччя. Це зумовлено впровадженням нових освітніх програм щодо підготовки організаторів охорони здоров'я та проведенням організаційних заходів з перебудови галузі.

4. Встановлено, що комунікативні та організаційські здібності досить тісно пов'язані між собою ($\rho = 0,43$, $p < 0,05$), рівень останніх вищий за обома дослідженими рівнями управління.

5. Непокоїть наявність достатньо великої частки управлінського персоналу (16,81%) з низьким рівнем комунікативних здібностей, що може без адекватного впливу та формування відповідної компетенції негативно відбитися на виконанні системою охорони здоров'я головних цілей діяльності, включаючи забезпечення чутливості охорони здоров'я до адекватних запитів населення, не пов'язаних зі здоров'ям. Оскільки управлінська діяльність висуває високі вимоги до комунікативних здібностей керівників, рівень розвитку цих характеристик може служити одним з показників адаптації керівників до вимог посади та слугувати індикатором оптимізації чутливості системи охорони здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Канюка Г.С. Психологические основы успешности управленческой деятельности руководителей учреждений здравоохранения: дис. на соискание учен. степени канд. психол. наук. спец: 19.00.05 / Канюка Галина Степановна. – Днепропетровск, 2001. – 189 с.
 2. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов / А. Карелин. - М.: Эксмо, 2007. - 416 с.

3. Програма післядипломної підготовки керівників медичних закладів за спеціальністю «Управління охороною здоров'я» / [Проект ЄС «Сприяння реформи вторинної медичної допомоги в Україні»] // Представництво Європейської Комісії в Україні. – К., 2009. – 44 с.
 4. Степурко Т. Компетенції адміністраторів в охороні здоров'я: реалії та перспективи / Т. Степурко,

І. Грига // Аналітична записка НС3/2013. – К.: Ін-т економ. досліджень та політ. консультацій, 2013. – 12 с.

5. Everybody business : strengthening health systems to improve health outcomes / WHO's framework for action. - World Health Organization. – Geneva, 2007.- 57 с.

6. Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century / World Health Organization. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013.- 181 p.

7. Holder R. Health leadership and management competencies: a systemic approach / R. Holder, C. Ramagem //

World Hosp Health Serv. – 2012. – Vol. 48, N 3. – P. 9 - 12.

8. Malloch K. Developing high-level change and innovation agents: competencies and challenges for executive leadership / K. Malloch, B.M. Melnyk // Nurs. Adm. Q. – 2013. – Vol. 37, N 1. – P. 60-66.

9. Smith P.C. Performance measurement for health system improvement experiences, challenges and prospects series: health economics, policy and management / P.C. Smith, E. Mossialos. – London: Eur. Observatory on Health Systems and Policies, 2009. – 748 p.

REFERENCES

1. Kanyuka GS. [Psychological bases of success of the manager administrative activity of Public Health institutions]. Diss. ...kand. psikhol. Nauk. Dnepropetrovsk, 2001;189. Russian.

2. Karelin A. [Big encyclopedia of psychological tests]. M.: Eksmo, 2007;416. Russian.

3. EU funded project «Support to Secondary Healthcare Reform» [Program of postgraduate education of healthcare managers, specialty "Health management"]. K., 2009;44. Ukrainian.

4. Stepurko T, Griga I. [Competencies of administrators in health care: realities and prospects. The policy paper НС3/2013]. K.: Institut ekonomichnikh doslidzhen' ta politichnikh konsul'tatsiy, 2013;12. Ukrainian.

5. Everybody business: strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action. World Health Organization. Geneva, 2007;57.

6. Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century. World Health Organization. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013;181.

7. Holder R, Ramagem C. Health leadership and management competencies: a systemic approach. World Hosp Health Serv. 2012;48(3):9-12.

8. Malloch K, Melnyk BM. Developing high-level change and innovation agents: competencies and challenges for executive leadership. Nurs Adm Q. 2013 Jan-Mar;37(1):60-6.

9. Smith PC, Mossialos E. Performance measurement for health system improvement experiences, challenges and prospects series: health economics, policy and management. – London: European Observatory on Health Systems and Policies, 2009;748.

Стаття надійшла до редакції
26.06.2014



УДК 616.441:614.876:616-005-054.73

О.А. Капустинська

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ СИСТЕМИ КРОВООБИГУ ЕВАКУЙОВАНОГО НАСЕЛЕННЯ, ЯКЕ ЗАЗНАЛО ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ НА ЩИТОПОДІБНУ ЗАЛОЗУ, У ПОСТЧОРНОБИЛЬСЬКИЙ ПЕРІОД

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

вул. Мельникова, 53, Київ, 04050, Україна

SI «National Research Centre for Radiation Medicine Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Melnikova str., 53, Kyev, 04050, Ukraine

e-mail: dianatim@ ukr.net

Ключові слова: евакуйоване населення, щитоподібна залоза, захворюваність, хвороби системи кровообігу

Key words: evacuated population, thyroid gland morbidity circulatory system, pathology

Реферат. Особенности формирования патологии системы кровообращения эвакуированного населения, которое было подвержено воздействию ионизирующего облучения на щитовидную железу, в постчернобыльский период. Капустинская О.А. Цель – анализ структуры и динамики заболеваемости

евакуированного населения, особенностей развития наиболее распространенных форм патологии системы кровообращения (СК) в отдаленный период после аварии на ЧАЭС. *Материалы и методы.* Для исследования выбрали группу эвакуированных, у которых в Государственном реестре Украины лиц, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы, были внесены данные об индивидуальных дозах облучения щитовидной железы в возрасте 10-17 лет – 6517 человек, 18-39 лет – 496 человек, 40-60 лет – 458 человек. Показатели заболеваемости рассчитывали на 10^3 чел-лет за пятилетними периодами наблюдения (1988-2012 годы). *Основные результаты.* На формирование структуры заболеваемости эвакуированного населения влияние оказало время, прошедшее с момента аварии на ЧАЭС: отмечено два подъема заболеваемости - начальный и через 12 лет. Спустя 26 лет наиболее существенные изменения произошли в заболеваемости СК взрослого эвакуированного населения, в первую очередь цереброваскулярных заболеваний. В структуре заболеваемости ишемическая болезнь сердца занимает первое место. Значительные отличия выявлены в возрастном аспекте. Наиболее уязвимым выявились взрослые эвакуированное население, высокие темпы роста установлены в возрасте 18-39 лет. Неблагоприятные последствия для здоровья подтверждают необходимость дальнейших исследований заболеваемости СК с дифференциацией доз на щитовидную железу.

Abstract. The peculiarities of formation of circulatory system pathology of evacuated adult population exposed to ionizing radiation on thyroid gland after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Kapustinskaia O.A. *The aim of the research - analysis of the structure and dynamics of the morbidity among evacuated population, the peculiarities of pathogenesis of the most widespread forms of circulatory system (CS) pathology in the remote period after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Materials and methods. Three groups of persons evacuated from Chernobyl zone of alienation were researched: persons aged 10-17 (6517 persons), 18-39 (496 persons), 40-60 (458 persons). The data on the individual radiation doses which affected thyroid gland were selected at the State Register of Ukraine on persons affected by the Chernobyl disaster. Morbidity rate was estimated per 10^3 man-year for 5-years periods of monitoring. The main results: Time from the moment of Chernobyl accident affected the formation of morbidity structure of evacuated population. It was fixed two peaks of morbidity incidence - initial and in 12 years. The most essential changes in CS morbidity of evacuated population were fixed 26 years later mainly in cerebrovascular diseases. The coronary artery disease takes the first place in the morbidity structure. Significant differences were detected at age-specific aspect. The evacuated adult population aged 18-39 years was the most vulnerable for the development of CS diseases. Adverse health effects confirmed the necessity of further research of CS morbidity with the differentiation of doses affected thyroid gland.*

Великі масштаби Чорнобильської катастрофи та необхідність захисту людей від впливу іонізуючого випромінювання зумовили потребу в проведенні різноманітних заходів протирадіаційного захисту населення. В їх числі були евакуація та переселення жителів [1].

Рішення про евакуацію населення було прийнято через півтори доби після вибуху. Станом на грудень 1986 р. в межах України було евакуйовано 91,2 тис. осіб. Серед них міське населення становило 69,5%, сільське – 30,5%. [3].

У перші роки після аварії в наукових публікаціях містилася обмежена інформація про дози опромінення жителів, евакуйованих з 30-км зони [6, 10]. Радіаційна обстановка в той час головним чином визначалася радіонуклідами йоду, які поступали в організм з продуктами харчування і повітрям, що сприяло переважному опроміненню щитоподібної залози (ЩЗ).

Аналіз результатів прямих вимірювань вмісту йоду-131 у ЩЗ дитячого та дорослого населення 30-км зони дозволив оцінити дозові діапазони і встановити ряд закономірностей формування доз цього найбільш опроміненого органу. Отримані населенням дози на ЩЗ коливалися залежно від віку, місця проживання та дати евакуації. Мешканці 30-км зони відчули на собі вплив дії

радіації, отримавши дози опромінення ЩЗ за короткий проміжок часу. Така особливість ураження накладає своєрідний відбиток на стан здоров'я евакуйованих, що знайшло підтвердження в роботах Бузунова В.О., Пирогової О.Я., Л.І. Краснікової тощо [2, 7, 9].

Аналіз існуючої інформації свідчить, що більшість досліджень стосувалося ефектів радіаційного опромінення за рахунок доз зовнішнього опромінення і головним чином в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи [5]. Дослідженнями, проведеними Пироговою О.Я. [4], встановлені ризики розвитку окремих непухлинних хвороб при опроміненні ЩЗ. Відомості стосовно розвитку хвороб системи кровообігу (ХСК) евакуйованого населення, які отримали дози опромінення на ЩЗ, обмежені.

Мета. Враховуючи той факт, що дози на ЩЗ евакуйованого населення значно вищі, ніж на інші тканини та органи, метою дослідження є аналіз структури захворюваності евакуйованого населення, визначення питомої ваги ХСК у загальній структурі захворюваності, динаміки показників захворюваності ХСК та особливостей розвитку найбільш поширених форм патології системи кровообігу (СК) у віддалений період після аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для дослідження обрали групу евакуйованих, у яких у Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської ката-

строфи (ДРУ), містяться дані про індивідуальні дози опромінення щитоподібної залози.

Розподіл когорти евакуйованих осіб за віком на час аварії на ЧАЕС представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Кількісний розподіл когорти евакуйованих осіб, які мають дані про дози опромінення ЩЗ, за віком на час аварії на ЧАЕС

Евакуйовані (осіб)	Вік на момент опромінення			
	0-17	18-39	40-60	0-60
	6517	496	458	7471
Всього в %	87,23	6,64	6,13	100

З числа населення, евакуйованого з 30 км зони ЧАЕС, були сформовані субкогорти з урахуванням віку на момент аварії і які мають дані про дози опромінення щитоподібної залози:

- вікова група – особи до 18 років на момент аварії,

- вікова група – доросле евакуйоване населення віком 18-60 років на момент аварії.

У свою чергу субкогорта віком 18-60 років розподілена на дві вікові групи:

- вікова група – особи від 18 до 39 років на момент аварії,

- вікова група – особи від 40 до 60 років на момент аварії.

По кожній субкогорті проводили епідеміологічні дослідження динаміки та структури захворюваності евакуйованого населення за 1988-2012 рр. Рівень захворюваності розраховували на 10^3 люд.-років у періоди спостереження (1988-1992 рр.; 1993-1997 рр.; 1998-2002 рр.; 2003-2007 рр. та 2008-2012 рр.) залежно від віку .

Таблиця 2

Розподіл досліджень за періодами спостережень

Періоди спостереження	Роки
перший	1988-1992
другий	1993-1997
третій	1998-2002
четвертий	2003-2007
п'ятий	2008-2012

Аналіз матеріалів проводився з використанням пакетів комп'ютерних програм Excel.

Для оцінки захворюваності за періодами спостереження визначали середню похибку за нозологічними формами, достовірність різниці між отриманими даними – за критерієм Ст'юдента. Аналіз захворюваності здійснювали за МКХ-10.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз динаміки непухлинної захворюваності евакуйованого населення, які мають дані про дози опромінення ЩЗ, за періодами спостереження (1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2012 рр.) свідчить про залежність формування хвороб від віку на момент евакуації та часу, що минув після Чорнобильської катастрофи.

При аналізі структури захворюваності евакуйованого населення встановлено, що захворюваність у післяаварійний період традиційно формували хвороби органів дихання, хвороби щитоподібної залози, хвороби органів кровообігу, хвороби органів травлення, хвороби нервової системи, психічні розлади, хвороби ока, хвороби кістково-м'язової системи, хвороби сечостатевої системи. У структурі захворюваності евакуйованого населення (вік 0-60 років) протягом всього післяаварійного періоду перше місце посідають хвороби органів травлення, друге місце - хвороби дихальної системи.

Зіставлення структури захворюваності в досліджувальних субкогортах виявило її істотні відмінності. Якщо основу структури захворюваності у віковій групі до 18 років становлять хвороби органів дихання (до 47,6%), хвороби органів травлення (до 25,3%), захворювання ендокринної системи (до 17,8%), то на ХСК припадає тільки до 4,0% (рис.1).

Серед дорослого населення (18-60 років) ХСК стійко утримують перше місце (до 33,2% від всієї патології, рис. 2).

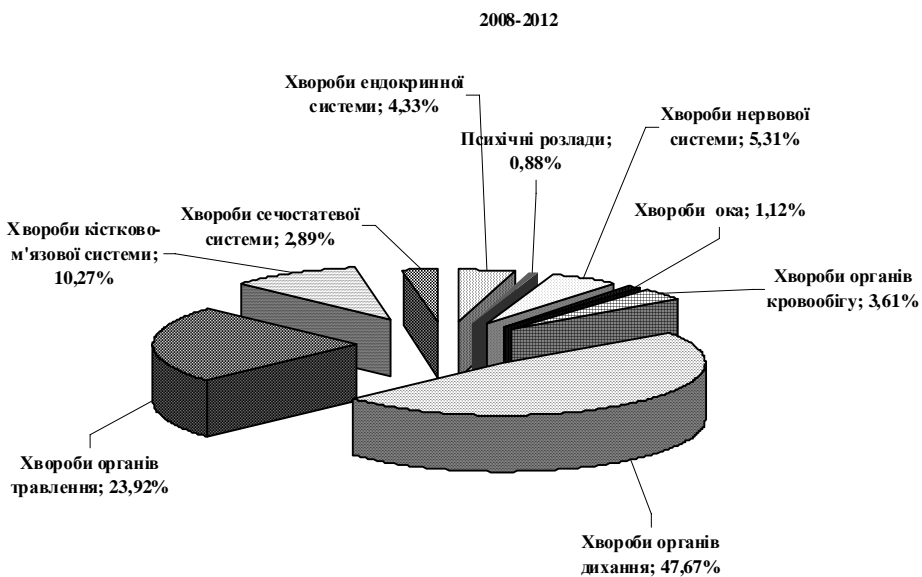
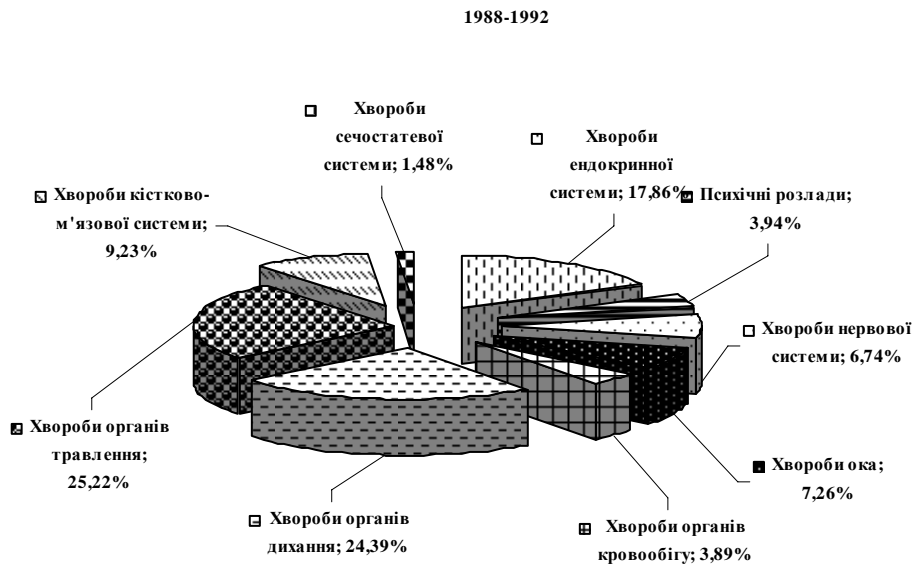


Рис.1. Структура захворюваності (%) евакуйованого населення віком до 18 років за 1988-1992рр. та 2008-2012 рр.(перші та останні роки спостереження)

Привертає увагу, що на початковому етапі (1988-1992 рр.) рівень захворюваності на окремі непухлинні захворювання перевищував показники другого періоду (хвороби ендокринної системи, психічні розлади, хвороби органів кровообігу, органів травлення, кістково-м'язової системи). Це, можливо,

пов'язано зі «скринінг-ефектом» та з перенесеним стресом під час евакуації.

Як видно з рисунка 2, найбільшими темпами зростала захворюваність на ХСК, хвороби ока та придаткового апарату, незначне підвищення (до 1,7 %) – на хвороби ендокринної системи, хвороби сечостатевої системи. На рівні 1988-1992 рр.

залишилася захворюваність на хвороби органів травлення, зменшилась – на хвороби нервової системи, органів дихання, кістково-м'язової системи, психічних розладів.

Важливу роль у формуванні показників захворюваності СК відіграє віковий аспект.

На рисунку 3 наведені дані щодо захворюваності СК евакуйованого населення залежно від віку в різні часові інтервали після аварії на ЧАЕС (ID / 10³ люд- років).

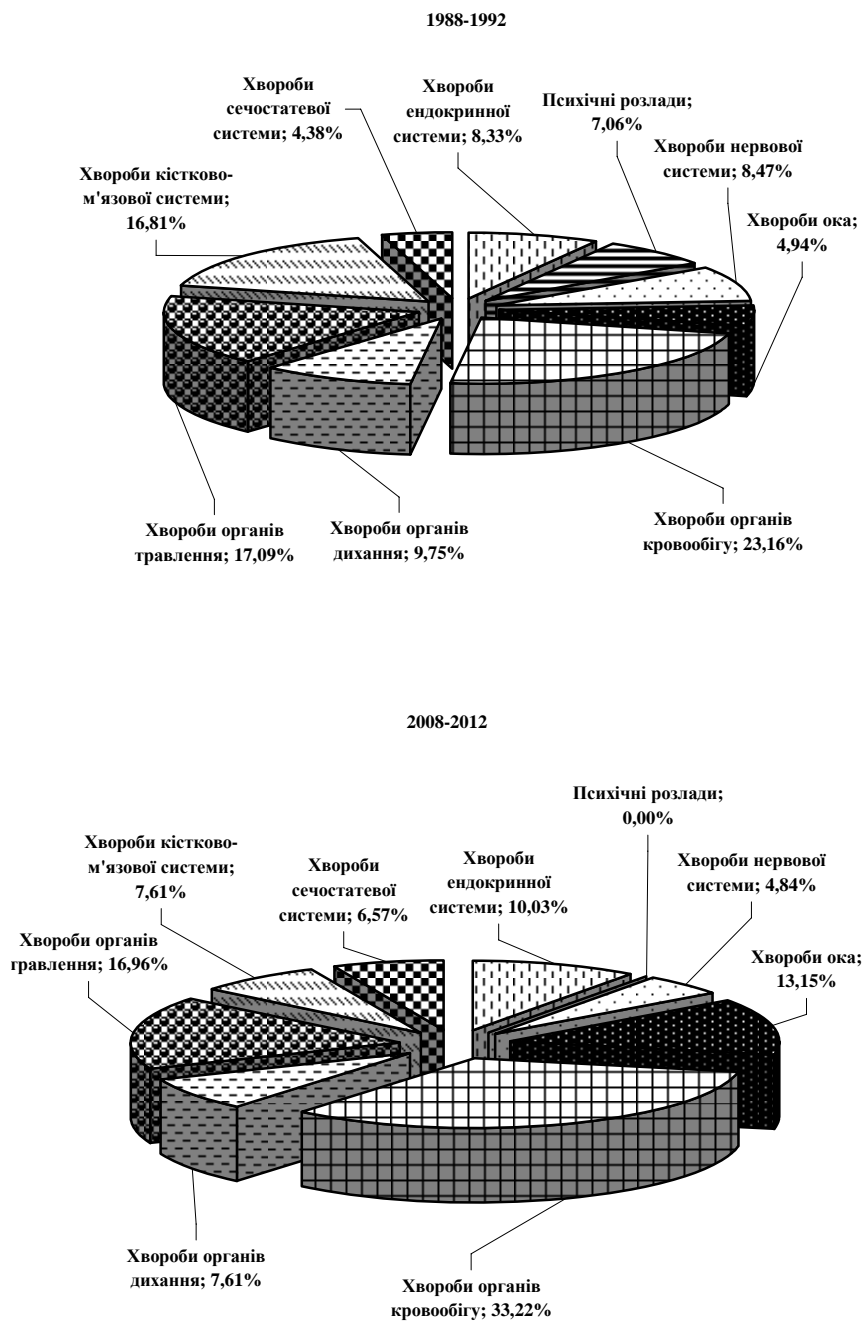


Рис. 2. Структура захворюваності (%) евакуйованого населення віком 18 -60 років за 1988-1992рр. та 2008-2012 рр.

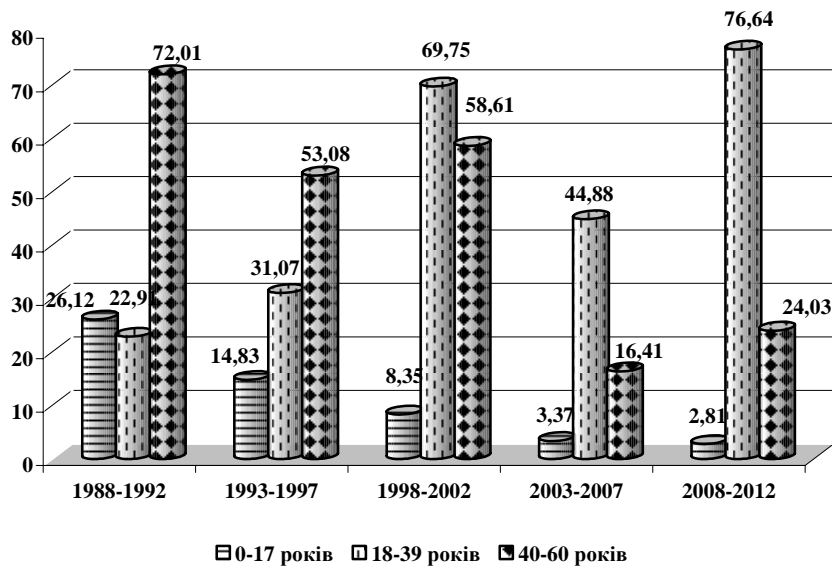


Рис. 3. Динаміка захворюваності СК евакуйованого населення за періодами спостереження (ID / 10³ люд- років)

Нами встановлена тенденція до зниження рівня захворюваності на всі хвороби СК у віковій групі 0-17 років. У той же час показники захворюваності дорослого евакуйованого населення (18-60 років) мають негативну динаміку.

Хоча показники захворюваності СК в осіб віком 0-17 років на першому етапі майже однакові з віковою групою 18-39 років, однак починаючи з другого періоду спостерігаються відмінності в динаміці показників. У той час, як у групі 0-17 років захворюваність СК з часом зменшується і становить в 2008-2012 рр. 2,81,±0,47(ID / 10³ люд- років), то в когорті 18-39 років показники захворюваності характеризуються значним зростанням. Через 26 років після аварії рівень захворюваності порівняно з початковим етапом виріс у 3,82 разу, а з другим – в 2,4 разу, що достовірно підтверджено.

У когорті 40-60 років захворюваність СК у перший період перевищила показники вікової групи 18-39 років в 2,85 разу, а починаючи вже з третього періоду, навпаки, рівень захворюваності 18-39 річних стає вищим і в 2008-2012 рр. у 3,2 разу вище, ніж в осіб 40-60 років (достовірно підтверджено).

Підвищення захворюваності СК осіб віком 18-39 років відбулося двома хвилями (1998-2002 та 2008-2012 рр.) і максимуму показник досягнув в останньому періоді спостереження.

У віці 40-60 років відбулося зменшення захворюваності і через 26 років рівень став у 3,0 разу нижчим порівняно з початковим періодом.

Виходячи з того, що в загальній структурі захворюваності на хвороби СК евакуйованого

населення 96% припадає на захворюваність дорослого населення, подальший аналіз проводили для цієї категорії постраждалих.

Для встановлення особливостей розвитку захворюваності СК була проаналізована її структура (рис. 4).

Як видно з рисунка, структуру ХСК головним чином формують гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні хвороби.

На початковому етапі найбільш високі рівні захворюваності зареєстровані на артеріальну гіпертензію (гіпертонічну хворобу), у подальшому спостерігається повільне її зниження, за виключенням 1998-2002 років.

З часом картина змінюється: ішемічна хвороба серця (ІХС) та цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) виходять на провідні місця в структурі захворюваності.

Через 26 років після аварії перше рангове місце серед груп хвороб, що формують структуру на ХСК, посіла ІХС, як серед усього дорослого евакуйованого населення, так і окремих вікових груп. Друге рангове місце займають ЦВХ, третє – гіпертонічна хвороба.

Порівнюючи структуру захворюваності СК за п'ятирічними періодами спостереження, встановлено зростання рівня ІХС з максимальним рівнем у 1998-2002 роках, тобто через 12-17 років після аварії та ЦВХ з максимальним рівнем у 2008-2012 роках. Необхідно відмітити найбільш стрімке зростання рівня захворюваності відносно ІХС порівняно з першим та другим періодами спостереження.

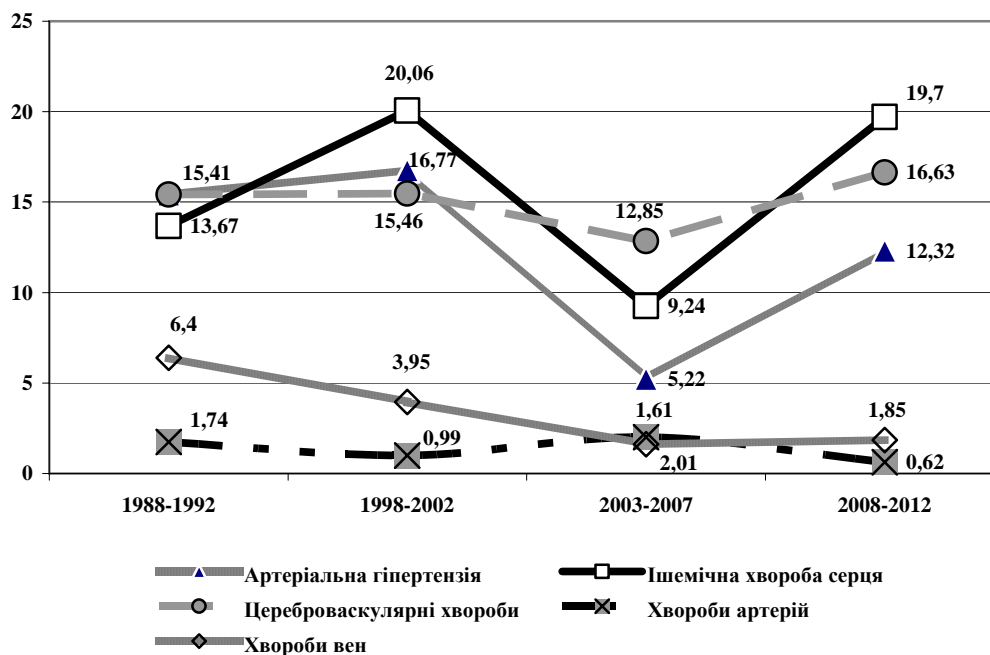


Рис. 4. Рівень захворюваності в когорті евакуйованого населення за групами ХСК дорослого евакуйованого населення (18-60 років) за періодами спостереження (ID / 10³ люд- років)

При аналізі вікових особливостей рівнів захворюваності за окремими групами хвороб виявлено, що в осіб віком 18-39 років з часом показники захворюваності зростали майже за всіма групами хвороб, за виключенням хвороб вен. Максимальне підвищення відбулося на ІХС, ЦВХ, гіпертонічну хворобу.

В осіб віком 40-60 років, навпаки, за всіма групами хвороб зареєстровано зниження показників, за виключенням ЦВХ. Найбільш вагоме зниження на гіпертонічну хворобу та ІХС.

Надзвичайно важливим напрямком досліджень є аналіз захворюваності по найбільш поши-

реним хворобам СК. Серед них на особливу увагу заслуговує ІХС.

Динаміка захворюваності на ІХС наведена на рисунку 5. Рисунок 5 демонструє відмінності в динаміці показників захворюваності на ІХС у різних вікових групах протягом 26 років спостереження. У той час, як у віковій групі 18-39 років ефект наростає від початку спостереження і досягає піку в останньому періоді, то у віці 40-60 років захворюваність спадає і мінімальних величин досягла через 26 років після аварії.

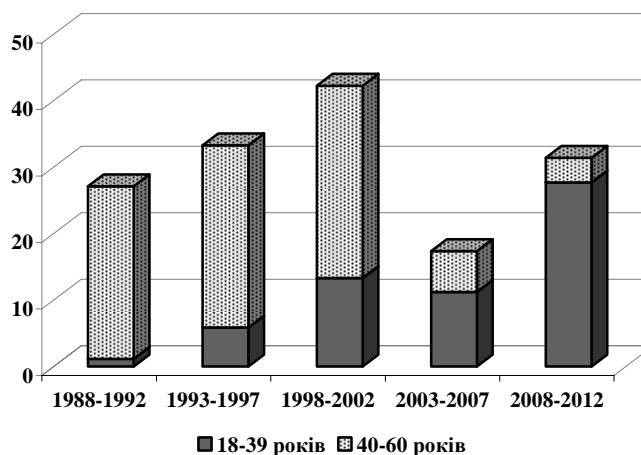


Рис. 5. Рівень захворюваності на ІХС дорослого евакуйованого населення залежно від віку за періодами спостереження (ID / 10³ люд- років)

Впродовж другого десятиріччя відмічається початок стрімкого збільшення частки евакуйованого населення з ЦВХ [8].

Отримані нами дані співпадають з результатами попередніх досліджень і свідчать про зростання ролі патології ЦВХ з часом, що минув

з моменту аварії на ЧАЕС. Через 26 років захворюваність на ЦВХ зростає в 3,3 разу (рис. 6).

З часом доросле евакуйоване населення має більш високий ризик розвитку таких ускладнень, як інсульт та інфаркт мозку.

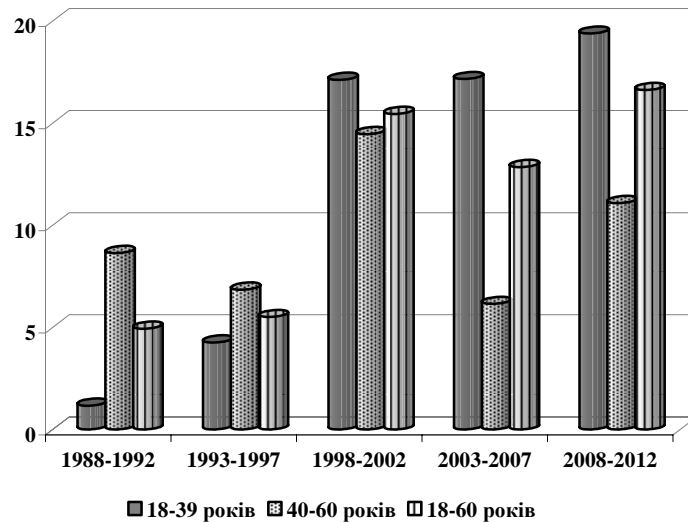


Рис. 6. Рівень захворюваності на ЦВХ дорослого евакуйованого населення залежно від віку за періодами спостереження (ID / 10³ люд- років)

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз показав, що найбільш уразливою групою для розвитку хвороб СК є доросле евакуйоване населення.

2. З'ясовано, що на формування структури та перебігу захворювань евакуйованого населення суттєво вплинув час, що минув після аварії на ЧАЕС. У захворюваності евакуйованого населення можна виділити дві хвилі підйому захворюваності: на початку захворюваності (перший період спостереження) та в третьому періоді (1988-2002 рр., тобто через 12 років). Через 26 років після аварії найбільш суттєві зміни в захворюваності дорослого евакуйованого населення торкнулися хвороб СК, у першу чергу ЦВХ. Якщо на початку досліджень найбільш високі рівні зафіксовані на гіпертонічну хворобу, то з другого – стійко на ІХС.

3. Отримані дані вказують на різницю показників захворюваності СК у різних вікових групах. Найбільшими темпами зростала захворюваність у віці 18-39 років (в 3,2 разу порівняно з початковим етапом), у той час, як серед дитячого населення та осіб у віці 40-60 років показники захворюваності зменшились.

4. Найбільш характерною ознакою у віддалений період є підвищення рівня хронічної ІХС у віковій категорії 18-39 років. Особливе занепокоєння викликає підвищення гіпертонічної хвороби в осіб молодшого віку. Через 26 років захворюваність на ЦВХ зростає в 3,3 разу.

5. Несприятливі наслідки для здоров'я дорослого евакуйованого населення підтверджують необхідність подальших досліджень захворюваності СК з диференціацією доз на ЩЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авария на Чернобыльской АЭС и ее последствия: информация, подготовленная для совещания экспертов МАГАТЭ, Вена, 25-29 авг.1986 г. / Государственный комитет по использованию атомной энергии СССР. —М.,1986. – 78 с.

2. Бузунов В.О. Епідеміологічні дослідження не пухлинної захворюваності та смертності дорослого населення, евакуйованого з м.Прип'яті та 30-км зони

ЧАЕС /В.О.Бузунов, О.Я.Пирогова, Л.І.Краснікова // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній станції / за ред. О.Ф.Возіанова, В.Г.Бешешка, Д.А.Базики.-К.:ДІА, 2007.-С.448-476

3. Медико-демографические последствия аварии на Чернобыльской АЭС / Н.И.Омельянец, Г.И.Мирецкий, М.М.Сауров, В.Ф.Торбин // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной

электростанции: материалы науч. Конф., Киев, 11-13 мая 1988 г. – К.:Здоровья, 1988. –С.187-192).

4. Особенности неопухоловой заболеваемости, инвалидности и смертности взрослого эвакуированного населения в послеевакуационном периоде (эпидемиологические исследования) / Е.А.Пирогова, В.А.Бузунов, Г.И.Картушин [и др.] // *Эпидемиология медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. 20 років по тому: тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. 9-10 жовтня 2007р., м. Київ. – Донецьк: Вид-во «Вебер», Донецька філія, 2007.-С.39-40.*

5. Особенности хвороб системи кровообігу у учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії / І.М. Хомазюк, Ж.М. Гобулавичене, О.М.Настіна [та ін.] // *Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / А.М. Сердюк, В.Г.Бешешко, Д.А.Базика [та ін.]; за ред.. А.М.Сердюка, В.Г. Бешешка, Д.А.Базики. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С.411-460.*

6. Репин В.С. Сравнительный анализ вариантов реконструкции индивидуальных доз облучения эвакуированного населения / В.С. Репин В.Б. Берков-

ский, В.В. Чумак // *Проблемы радиационной медицины. – К., 1989. – Вып. 2. – С. 29-48.*

7. Стан здоров'я дорослого населення, евакуйованого внаслідок Чорнобильської катастрофи (епідеміологічне дослідження) / О.Я.Пирогова, В.О. Бузунов, К.Є. Прикащикова, Т.Є. Домашевська // *Екологічний вісник.- 2006.- № 5.-С.14-20.*

8. Эпидемиология неопухолевых болезней у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / В.А. Бузунов, Е.А. Пирогова, В.М. Терещенко [и др.] // *Проблемы радиационной медицины та радиобіології: зб. наук. праць /НЦРМ АМН України. – К., 2004. – Вип. 10. – С. 185-207.*

9. Эпидемиология неопухолевых эффектов ионизирующего облучения / В.А. Бузунов, Е.А. Пирогова, Л.И. Красникова [и др.] // *Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 174-184.*

10. Likhtarev I.A. Retrospective Reconstruction of Individual and Collective External Gamma- Doses of Population evacuated after the Chernodyl / I.A. Likhtarev, V.V. Chumak, V.S. Repin // *Accident Health Phys. – 1994. – Vol. 66, N 6. – P. 643-652.*

REFERENCES

1. [The Chernobyl accident and its consequences: Information prepared for up experts from IAEA, Vienna, 25-29 august 1986 year]. Gosudarstvennyy komitet po ispol'zovaniyu atomnoy energii SSSR. M. 1986:78. Russian.

2. Buzunov VO, Pirogova OYa, Krasnikova LI. [Epidemiological studies have not tumor incidence and mortality of the adult population evacuated from the town of Pripyat and the 30-km zone of Chernobyl]. *Medichni naslidki avarii na Chornobil'skiv atomniy stantsii. K.:DIA. 2007:448-76. Ukrainian.*

3. Omel'yanets NI, Miretskiy GI, Saurov MM, Torbin VF. [Medical and demographic consequences of the Chernobyl ACS]. *Meditzinskie aspekty avarii na Chernobyl'skoy atomnoy elektrostantsii: materialy nauch. Konf., Kiev, 11-13 maya 1988 g. K.:Zdorovya. 1988:187-92. Russian.*

4. Pirogova EA, Buzunov VA, Kartushin GI. [Features of non-tumor morbidity, disability and mortality in the adult evacuees posleevakuatsionnom period (epidemiological studies)]. *Epidemiologiya medichnikh naslidkiv avarii na Chornobil'skiy AES. 20rokiv po tomu:tezi dopovidey mizhnarodnoi naukovo-praktichnoi konferentsii 9-10 zhovtnya 2007r., m.Kiiv-Donets'k: Vidavnistvo «Veber», Donets'ka filiya. 2007:39-40. Russian.*

5. Khomazyuk IM, Gobulavichene ZhM, Nastina OM. [Features cardiovascular diseases in liquidators of the Chernobyl accident]. *Medichni naslidki Chornobil'skoї katastrofi:1986-2011: monografiya Serdyuk AM, Bebesheko VG, Bazika DA. Ternopil' : TDMU. 2011:411-60. Ukrainian.*

6. Repin VS, Berkovskiy VB, Chumak VV. [Comparative analysis of variants of reconstruction of individual doses to evacuees]. *Problemy radiatsionnoy meditsiny. Kiev. 1989;2:29-48. Russian.*

7. Pirogova OYa, Buzunov VO, Prikashchikova KE, Domashevs'ka TE. [The health status of the adult population evacuated from the Chernobyl disaster (epidemiological studies)]. *Ekologichniy visnik. 2006;5:14-20. Ukrainian.*

8. Buzunov VA, Pirogova EA, Tereshchenko VM. [Epidemiology of non-neoplastic diseases in liquidators of the Chernobyl accident consequences]. *Problemy radiatsionnoy meditsini ta radiobiologii: zb. Nauk. Prats' / NTsRM AMN Ukraїni. 2004;10:185–207. Russian.*

9. Buzunov VA, Pirogova EA, Krasnikova LI. [Epidemiology of non-neoplastic effects of ionizing radiation]. *Zhurn.AMN Ukraїni. 2006;12(1):174-184. Russian.*

10. Likhtarev IA, Chumak VV, Repin VS. Retrospective Reconstruction of Individual and Collective External Gamma- Doses of Population evacuated after the Chernodyl Accident. *Health Phys. 1994;66(6):643-52.*

Стаття надійшла до редакції
10.09.2014

