ЗМІСТ-COUNTENTS

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Владзимирський А.В. **Огляд методів дослідження ефективності телемедицини 4**

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Господарський І.Я., Масик О.М. **Стан кісткової тканини у хворих на хронічний гепатит С при різних типах супровідної кріоглобулінемії 7**

Сміян С.І., Барладин О.Р. **Оцінка ефективності комбінованого препарату кальцію і вітаміну $Д_3$ – ідеосу в лікуванні глюкокортикоїдіндукованої остеопенії за умов бронхіальної астми 10**

Бабінець Л.С. **Роль мікробіоценозу кишечника в формуванні полінутрієнтної та трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит 12**

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Мазур П.Є. **Про лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень 14**

Марущак М.І. **Остеопороз і хронічна серцева недостатність 16**

Кульчиковська О.М. **Легеневі кровотечі і кровохаркання 18**

Ільницька Л.А., Шумлянський І.В., Вовчок В.В., Сабадишин Р.О. **Дослідження ефективності периндоприлу при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічним синдромом 21**

Ковальчук М.Т. **Атопічний дерматит 24**

Захараш А.Д. **Імунопатогістологічні паралелі хронічного гепатиту з ознаками холестазу 27**

Бакалець О.В. **Кріоглобулінемія при алергічних дерматозах і вплив на неї цитомегаловірусної інфекції 29**

Бугай Б.Г. **Частота і характер бронхолегеневих уражень при хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи в процесі їх лікування .. 32**

Сабадишин Р.О., Рижковський В.О. **Контамінація Helicobacter pylori слизової оболонки антрального відділу шлунка у пацієнтів із дуоденогастральним рефлюксом 34**

Захрабова О.М., Стаднюк Л.А., Кондратюк В.Є. **Зіставлення показників збудження різних відділів серця за даними магнітокардіографії та електрокардіографії високого підсилення у практично здорових осіб 35**

Звершхановський Ф.А., Проць О.Б., Бурковська Л.А., Майка Л.К., Калайджан К.О., Жулкевич І.В. **Доцільність використання пропафенону гідрохлориду для купірування пароксизму фібриляції передсердь відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Американської Асоціації Серця 38**

Міщанчук Н.С., Стрій Н.І., Федірко П.А. **Захворюваність на вестибулярну дисфункцію ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: результати математичного моделювання ризику 40**

Звершхановський Ф.А., Проць О.Б., Жулкевич І.В., Калайджан К.О. **Алергічний еозинофільний гранулематозний ангіїт (синдром Чарга-Стросса). Клінічне спостереження. 43**

Сірик В.О. **Оцінка гемодинаміки у хворих з дисфункцією ендотелію та можливі методи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції .. 45**

Федчишин Н.Є. **Стан медичної допомоги хворим на гострий інфаркт міокарда та оцінка її якості 47**

Гурська В.А., Гурський А.Й., Гуменюк Л.В., Кордяк В.Д. **Функція системи гіпофіз-гонади і щитоподібної залози при порушеннях пубертату в йододефіцитному регіоні 49**

Тофан І. П. **Роль перекисного окислення ліпідів і антиоксидних систем захисту в патогенезі автоімунних ускладнень гострого інфаркту міокарда та перспективи їх корекції 54**

Лихацька Г.В. **Зміни імунної резистентності організму у хворих на виразкову хворобу з морфофункціональними порушеннями печінки та їх корекція 57**

ХІРУРГІЯ

Ковальчук Л.Я., Гуда Н.В. **Зміни біологічних властивостей ліофілізованого ксенодермотрансплантату після фотомодифікації 60**

Ковальчук Л.Я., Беденюк А.Д., Футуйма Ю.М. **Зміни локального кровобігу шлунка залежно від локалізації виразки та методу оперативного лікування 62**

Ковальчук О.Л. **Ультраструктурні зміни гепатоцитів у хворих на жовчнокам'яну хворобу на фоні гепатиту 65**

Венгер І.К., Гощинський В.Б., Білочицька В.В. **Стан центральної гемодинаміки та згортальної системи крові у хворих на облітеруючий атеросклероз ниж-**

ніх кінцівок в поєднанні з артеріальною гіпертензією 67

Нецюк О.Г. **Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у хворих після хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки 69**

Рузібаєв Р.Ю., Беденюк А.Д., Футуйма Ю.М. **Аналіз звертання пацієнтів за проведеним анкетуванням та контрольним обстеженням у віддаленому періоді після перенесеного хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки 72**

Дрижак В.І. **Колоректальний рак: стан діагностики, тактика лікування 74**

Гриза П.В., Лучанко П.І. **Імунологічні та інфекційні ускладнення при проведенні гемотрансфузій в хірургії та їх профілактика 77**

Бех М.Д., Кулянда І.С. **Застосування ембріональної кісткової тканини при лікуванні хронічного остеомієліту 80**

Гриза П.В. **Вірусна безпека в трансфузійній терапії та шляхи її досягнення 82**

Аль Зару Фауаз, А. Р. Вергун **Лікування гнійних ран: аналіз деяких народних методів, що застосовуються в арабських країнах (огляд літератури) 86**

Михальчук В.Н., Дівоча В.А., Гоженко А.І. **Наявність протеази та інгібітору у вакцинах і комерційних препаратах крові 87**

Венгер І.К., Костів С.Я., Зарудний О.М., Гощинський П.В. **Гемостаз при реконструкції атеросклеротичної оклюзії аортостегнового сегмента 90**

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Вороненко Н.Ю. **Вибір методики допоміжних репродуктивних технологій при наявності тиреоїдних антитіл та дисфункції щитоподібної залози 93**

Поташнюк І.В. **Обізнаність з проблемою репродуктивного здоров'я і ставлення до нього підлітків 16–17 років 96**

Нітефор І.Б. **Стан системи імунітету в жінок з мимовільними викиднями та вірусною урогенітальною інфекцією під впливом комплексної терапії з використанням амізону 98**

Галникіна С.О., Вітенко Б.В. **Клініко-патогенетична оцінка ефективності комплексної терапії ксерозу шкіри у жінок з постовариоектомічним синдромом 99**

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

Вадзюк С.Н., Курко Я.В. **Особливості психологічних показників у плавців при різних метеорологічних ситуаціях 102**

ПЕДІАТРІЯ

Бутницький Ю.І. **Розвиток захворювань гастродуоденальної зони у дітей залежно від їх інфікованості Helicobacter pylori 105**

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роговий Ю.Є., Савка В.Г. **Патофізіологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики кіркової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому 108**

Боднар Я.Я., Кузів О.І., Грималюк О.І., Климчук Л.Ф., Левандовська К.В., Кузів О.Є. **Вплив повного голодування на репаративні процеси печінки при тетрахлорметановому гепатозі 111**

Гнатюк М.С., Ковальчук М.Ф., Пришляк А.М. **Особливості просторової перебудови камер серця при дії на організм токсинів блідої поганки 114**

Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Парій К.С. **Вивчення специфічності дії трансплантату на відновлення вмісту дофаміну у мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі 116**

Роговий Ю.Є., Попович Г.Б. **Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії 119**

Рішко М.Ф., Козодаєва М.П., Конар Р.С., Бугрей О.В. **ExPress – антиестроген, антиоксидант протипухлинний препарат: використання препарату в ад'ювантній ендокринній терапії раку молочної залози 122**

Підписано до друку 7.04. 2006. Формат 60 х 84/8.
Друк офсетний. Гарнітура Pragmatica. Наклад 300. Замовлення 68.
Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
Віддруковано у друкарні Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Владзимирський А.В.

ОГЛЯД МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ

НДІ травматології та ортопедії Донецького державного медичного університету ім.М.Горького

ОГЛЯД МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ – Стаття підготовлена нами для огляду і первинного узагальнення методів оцінки ефективності телемедицини (МОЕТ). Запропоновано авторську класифікацію МОЕТ: 1) клінічні МОЕТ (методи оцінки діяльності лікувальної установи, методи оцінки лікарської (лікувально-діагностичної) діяльності і результатів лікування, методи оцінки діагностичної цінності, методи оцінки моральної ефективності); 2) неклінічні МОЕТ (методи оцінки економічної ефективності, методи математичного моделювання, методи дослідження психологічного статусу, методи оцінки технологічної ефективності, методи оцінки організаційної ефективності).

ОБЗОР МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ – Статья подготовленная нами для осмотра и первичного обобщения методов оценки эффективности телемедицины (МОЭТ). Предложенная авторская классификация МОЭТ: 1) клинические МОЭТ (методы оценки деятельности лечебного заведения, методы оценки лекарственной (лечебно-диагностической) деятельности и результатов лечения, методы оценки диагностической ценности, методы оценки моральной эффективности; 2) неклинические МОЭТ (методы оценки экономической эффективности, методы математического моделирования, методы исследования психологического статуса, методы оценки технологической эффективности, методы оценки организационной эффективности).

REVIEW OF THE METHODS FOR INVESTIGATION OF TELEMEDICINE EFFECIENCY – The aim of the paper is to review and primary summarizing of methods for investigation of telemedicine effeciency (MITE). The own classification is offered: 1) clinical MITE (medical establishment activity, diagnostical and treatment activity, results of treatment, diagnostic value, moral effeciency); 2) non-clinical MITE (economical effeciency, mathematical models, psychological status, technological effeciency, management effeciency).

Ключові слова: телемедицина, ефективність, прийняття рішень, дослідження.

Ключевые слова: телемедицина, эффективность, принятие решений, исследования.

Key words: telemedicine, effeciency, decision making, investigation.

Телемедицина стрімко інтегрується в систему охорони здоров'я. Важливість телемедицини відзначена в урядових документах України. У лютому 2005 року Кабінет Міністрів України затвердив програму діяльності "Назустріч людям", у розділі "Охорона здоров'я" якої сказано: "… Уряд буде забезпечувати:…упровадження телемедицини як способу доступності до якісного медичного обслуговування всього населення, у тому числі й у віддалених регіонах…" Трохи пізніше Міністерство охорони здоров'я представило проект державної цільової програми "Телемедицина в Україні". Здійснюється велика кількість різних проектів, пропонуються різноманітні організаційні, медичні, технічні, економічні рішення [2,4,8,9,15-19,21,31]. Разом з тим, у кожній країні, і навіть в окремому регіоні існують унікальні особливості системи охорони здоров'я, соціально-економічних, географічних умов. З іншого боку, кожна медична спеціальність пред'являє до телемедичних процедур свої вимоги – перевага реальночасових чи відстрочених процедур, види й обсяги переданої інформації, кількість обов'язкових учасників і т.д.

Вважаємо, що в даний час назріла необхідність створення уніфікованої системи дослідження ефективності телемедичних процедур.

Природно, створення такої системи не може обмежитися рамками єдиної публікації і вимагає тривалих спільних зусиль різних фахівців.

Дана стаття підготовлена нами для огляду і первинного узагальнення методів оцінки ефективності телемедицини (МОЕТ).

Aoki N. et al запропонували таку класифікацію «результатів телемедицини» [15].

1.Клінічні результати:
- клінічна ефективність,
- задоволення пацієнта,
- діагностична точність,
- вартість.

2. Неклінічні результати:
- технічні;
- організаційні.

Ми пропонуємо наступну класифікацію.

1. Клінічні МОЕТ:
– методи оцінки діяльності лікувальної установи;
– методи оцінки лікарської (лікувально-діагностичної) діяльності та результатів лікування;
– методи оцінки діагностичної цінності;
– методи оцінки моральної ефективності;

2. Неклінічні МОЕТ:
– методи оцінки економічної ефективності;
– методи математичного моделювання;
– методи дослідження психологічного статусу;
– методи оцінки технологічної ефективності;
– методи оцінки організаційної ефективності.

Клінічні МОЕТ

Методи оцінки діяльності лікувальної установи

Порівняння різних параметрів діяльності лікувальної установи і пошук статистичних залежностей між ними при використанні однієї чи декількох телемедичних процедур і при стандартних методах надання медичної допомоги. До них можуть належати: рівень хірургічної активності (на тлі використання телемедичної процедури [2,4,12]), показники смертності і летальності, тривалість догоспітального етапу, час від початку захворювання до надання спеціалізованої допомоги і т.д.

Наприклад, нами раніше [28] проведене порівняння показників у двох групах пацієнтів з політравмами, при цьому в одній із груп проводилося телеконсультування для визначення тактики лікування і профілактики ускладнень. Розглядалися такі параметри діяльності лікувальної установи, як: середня тривалість перебування в стаціонарі, показник повторних госпіталізацій.

Основний МОЕТ:

- статистичне порівняння показників при використанні телемедицини і при стандартній формі медичного обслуговування.

Статистичні методи: порівняльні.

Методи оцінки лікарської (лікувально-діагностичної) діяльності та результатів лікування

Порівняння різних параметрів і пошук статистичних залежностей між ними при використанні однієї чи декількох телемедичних процедур і при стандартних методах надання медичної допомоги [4,15]. До таких параметрів можна віднести:

- питому вагу різних анатомічних і функціональних результатів лікування,
- рівень і структуру ускладнень,
- питому вагу діагностичних помилок,
- смертність і летальність,
- динаміку лабораторних показників,
- тривалість життя (виживаність),
- якість життя,

- зміни антропометричних показників.

Цікавим способом вивчення ефективності віддаленого консультування є проведення серії однотипних телеконсультацій. При цьому консультантам надається або той самий клінічний випадок (найбільш ефективно!), або пацієнти з аналогічними загальними і локальними статусами. Найбільш ефективні подібні дослідження в «сліпому» варіанті. Наприклад, для вивчення ефективності second-opinion [20] провів серію телеконсультацій з питань тропічної медицини. Одне і теж описання клінічного випадку було направлено різним лікарям, після чого були проаналізовані результати – наявність/відсутність відповіді, тривалість, адекватність висновку. Тим самим проводиться вивчення рівня медичної консультативної допомоги й ефективності тієї чи іншої телемедичної системи.

Whitlock W.L. et al провели порівняльне вивчення лабораторних клінічних показників і ваги тіла в хворих з цукровим діабетом [31]. Виявлено високу ефективність застосування домашньої телемедицини в такої групи пацієнтів.

Основні МОЕТ:

- порівняння показників діяльності медичних працівників при телемедичній і стандартній формах медичного обслуговування;

- порівняння клінічних параметрів при телемедичній і стандартній формах медичного обслуговування;

- серії однотипних телеконсультацій.

Статистичні методи: порівняльні, Каппа-статистика, якісні.

Методи оцінки діагностичної цінності

Порівняльний аналіз якості, точності і специфічності діагностики, опису локального статусу і рекомендацій з тактики лікування при безпосередньому і дистанційному оглядах [23,30]. При цьому методі, безпосередній і віддаленій групі лікарів надається серія візуальних матеріалів (рентгенограми, томограми, цифрові фотографії) в електронному виді і на твердих носіях відповідно, а також кілька питань. Після одержання усіх висновків проводиться їхній аналіз. Аналогічно може виконуватися порівняльне вивчення параметрів при очному і телемедичному реальночасовому обстеженні пацієнта [16].

Порівняння діагностичної цінності цифрових зображень з різними характеристиками (розмір, роздільна здатність, кольоровість) [26].

Основні МОЕТ:

- порівняння якості діагностики по візуальних матеріалах в електронному виді і на твердих носіях;

- порівняння якості й обсягу обстеження пацієнта безпосереднім і віддаленим фахівцями;

- порівняння діагностичної цінності цифрових даних різної якості.

Статистичні методи: ROC-аналіз, характеристичні криві, порівняльні, якісні.

Методи оцінки моральної ефективності

Для вивчення ефективності телемедицини в тому числі використовують оцінку моральної ефективності чи задоволеності («satisfaction») пацієнтів і лікарів від проведених телемедичних процедур.

Для оцінки задоволеності пацієнта використовують різні анкети й опитування. Наприклад [11,18,19,22,29]: SF-36, Ware Specific Visit Questionnaire, Patient Enablement Instrument, Short Form-12 і т.д.

Для лікарів (абонентів і консультантів) розробляють спеціальні анкети. Як приклад, можна навести анкету-запитальник центру телемедицини Техаського університету (UTHSCSA) [25].

Основні моральні МОЕТ:

- анкетування з наступною статистичною обробкою результатів;

- інтерв'ю з протоколюванням і статистичною обробкою результатів.

Статистичні методи: Каппа-статистика, якісні.

Неклінічні МОЕТ

Методи оцінки економічної ефективності

Існують такі методи оцінки економічної ефективності телемедицини [15]:

- зниження витрат;
- одержання прибутку;
- рентабельність витрат;
- доцільність витрат.

Перші два методи розглядаються шляхом порівняння витрат, зокрема, на організацію консультації пацієнта в установі більш високого рівня традиційним способом і за допомогою телемедичної консультації. Інший розповсюджений спосіб оцінки - окупність витрат на заміну традиційної технології роботи телемедичною [5]. Рекомендується проводити економічний аналіз телемедичної діяльності з використанням класичних методів - методів мінімізації витрат, аналізу витрат і результативності, аналізу витрат і вигоди, аналізу витрат і корисності [12].

Запропоновано різні підходи до оцінки економічної ефективності телемедичних процедур. Наведемо кілька рішень, цілком прийнятних для використання в реальних наукових дослідженнях.

Собівартість телемедичної послуги може бути визначена в загальному випадку наступною формулою [9]:

$C=(ЗП_{мп}+ЗП_{iтп}+ЗП_{iп})$ x (1+СВ)+АУ+ЗІ+ВМ+ЗВУ+ПСО+Пр, де $ЗП_{мп}$ - зарплата медичного персоналу; $ЗП_{тп}$ - зарплата інженерно-технічного персоналу; $ЗП_{пп}$ - зарплата іншого персоналу (адміністративного, допоміжного); СВ - відрахування в соціальні фонди; АУ - амортизація устаткування; ЗІ - знос інвентаря; ВМ - вартість видаткових матеріалів; ЗВУ – загальні витрати установи; ПСО - послуги сторонніх організацій (провайдерів, консультативного центру); Пр - прибуток.

Методика оцінки і порівняння економічної ефективності телемедицини і стандартної форми медичного обслуговування [6-7].

Формула для визначення річних витрат на телемедицину:

$$T = Nt * Vt + Ct$$

де: T - річні витрати на телемедицину, Nt - кількість пацієнтів, яким проведені телемедичні процедури протягом року, Vt - змінні витрати на одного пацієнта, Ct - сукупні постійні витрати на телемедицину на рік.

Формула для визначення річних витрат на стандартне медичне обслуговування.

$$A = Na * Va + Ca$$

де: A - річні витрати на стандартне медичне обслуговування, Na - кількість пацієнтів, що одержали стандартне медичне обслуговування, Va - змінні витрати на одного пацієнта, Ca - сукупні постійні витрати на стандартне медичне обслуговування на рік.

За допомогою запропонованої методики можливе порівняльне фінансове вивчення телемедицини і довільної стандартної системи медичного обслуговування. Наприклад, асинхронного телеконсультування і система екстреної медицини (санавіації) [2].

Цілком адекватним методом є порівняння ціни й амортизаційних витрат на різні види устаткування [17].

Рентабельність вивчається у поєднанні з іншими кількісними і якісними характеристиками – якість і тривалість життя, клінічні показники і т.д. Тобто, проводиться не тільки порівняння витрат, але і «якісно-кількісна вигода» від їхнього використання.

А доцільність вивчається разом з іншими якісними характеристиками (наприклад, якість життя в сполученні з показниками клінічної ефективності). «Якісна вигода» використання витрат.

Основні економічні МОЕТ:

- визначення собівартості телемедичної послуги і порівняння її з аналогічною стандартною медичною послугою;

- порівняння вартості і витрат при використанні стандартної і телемедичної форм організації роботи, при експлуатації різних видів устаткування;

- оцінка і порівняння телемедичної і стандартної форми медичного обслуговування;

- комплексна оцінка економіко-якісної ефективності (доцільності);

- комплексна оцінка економіко-якісно-кількісної ефективності (рентабельності).

Рекомендуємо при проведенні економічних досліджень в галузі телемедицини проводити прогнозування фінансової ситуації.

Статистичні методи: порівняльний, якісні, Каппа-статистика

Методи математичного моделювання

Алгоритмізація і математичне моделювання телемедичних процедур для пошуку рішень з оптимізації тимчасових і фінансових складових [10].

Методи: теорія графів, мережні моделі, модель мереж Петрі, теорія розкладів і топологічного сортування.

Методи дослідження психологічного статусу

Важливим і цікавим аспектом є дослідження психологічного статусу різних учасників телемедичних процедур – пацієнта, консультанта, абонента, координатора, допоміжного персоналу (тест Люшера, тест Спілбергера-Ханіна, шкала тривожності, методика багатобічного дослідження особистості, багатофакторна оцінна шкала психосоціальних змін та ін.).

Статистичні методи: порівняльні, якісні.

Методи оцінки технологічної ефективності

Тестування устаткування. Наприклад, [24] провів дослідження устаткування для відеоконференцій шляхом передачі серій немедичних зображень.

Порівняння інформативності різних телемедичних систем (відеоконференцзв'язок, Інтернет, телефонний зв'язок) [13] – обсяги, швидкість передачі інформації, втрата якості, можливості реєстрації і т.д.

Статистичні методи: порівняльний, якісні, ROC-аналіз, характеристичні криві.

Методи оцінки організаційної ефективності

Для оцінки організаційної (менеджерської) ефективності телемедицини в порівнянні вивчають [15]:

- часовий параметр (тривалість медичної процедури, візиту, обходу, огляду і т.д.);

- кількість, тривалість, результативність транспортувань пацієнтів між медичними установами різного рівня і спеціалізації.

Статистичні методи: порівняльні.

Статистичні методи, застосовувані при дослідженні результатів МОЕТ

Якісний статистичний аналіз використовується у вивченні результатів опитувань і анкетувань, якості життя (знаковий критерій, порівняння часток і т.д.). Порівняльну статистику (критерії Фішера, Макнімара, Ст'юдента, регресії і т.д.) припустимо застосовувати для вивчення результатів практично будь-якого МОЕТ. Для дослідження узгодження між різними групами використовують kappa-статистику. Для оцінки точності діагностики застосовують т.зв. ROC-аналіз (Receiver operating characteristics (ROC) curve) чи метод побудови характеристичної кривої - залежності чутливості від імовірності хибно позитивних результатів. Побудова характеристичної кривої є найбільш сучасним і повним методом опису ефективності діагностичного тесту [1,14].

Таким чином, проаналізовані і класифіковані існуючі методи оцінки ефективності телемедицини. Наступним етапом даного дослідження припускаємо створення уніфікованої методики МОЕ телемедичних процедур для клінічної повсякденної практики.

Література

1. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988.- 245 с.

2. Владзимирский А.В. Клиническое телеконсультирование. Руководство для врачей.-Севастополь: Вебер, 2003.- 125 с.

3. Владзимирский А.В. Дорохова Е.Т. Деонтология в телемедицине// Укр.ж.телем.мед.телем.-2004.-Т.2. – №1.- С. 29-43.

4. Владзимирский А.В. Опыт использования телеконсультирования в клинической практике // Врач и информационные технологии.-2004.-№3.-С.54-59.

5. Григорьев А. Процесс, который пошел // Медицинский вестник.-2002.-№19.- http://www.medvestnik.ru/Gazeta/2002/19/p08-02.html.

6. Джеджелаева Е.И. Экономическое исследование проекта "Телемедицина на Северо-Западе России" // Телемедицина и проблемы передачи изображений.-Тез.докл.третьего ежегодного Московского международного Симпозиума по телемедицине. - М.: МАКС Пресс, 2000. - С.20-21.

7. Джеджелава Е. И. Особенности экономического анализа инвестиционных проектов в здравоохранении // Здравоохранение - 2000 . - № 11 .– С.39-46 .

8. Казаков В.Н., Климовицкий В.Г., Владзимирский А.В. Телемедицина.-Донецк: Типография ООО «Норд», 2002.-100 с.

9. Камаев И.А., Леванов В.М., Сергеев Д.В. Телемедицина: клинические, организационные, правовые, технологические, экономические аспекты.-Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001.- 100 с.

10. Колодежный А.В., Сарычев С.В. Математическая модель телемедицинской консультации // Укр.ж.телемед.мед.телемат.-2003.-Т.1. – №1.- С.61-64.

11. Оценка качества жизни SF-36.-http://www.weborto.net/SF-36/startup

12. Пивень Д.В. Клиническая и экономическая эффективность телемедицины во фтизиатрии / Аналитический вестник №24 (217). Профессия и здоровье (по итогам II Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»).-М., 2003. - С. 67-69.

13. Сердюков Ю.П. Современные технологии и информационное обеспечение в медицинском образовании.-http://www.mmm.spb.ru/МАРО/9/10.php.

14. Файнзильберг Л. С. Условия полезности диагностических тестов с позиции теории статистических решений // Проблемы управления и информатики.-2003, № 2.- С.100-111.

15. Aoki N., Dunn K., Johnson-Throop K.A., Turley J.P. Outcomes and methods in telemedicine evaluation // Telemed. J. E. Health. – 2003 Winter. – Vol. 9, № 4. – P. 393-401.

16. Bowman R.J., Kennedy C., Kirwan J.F., Sze P., Murdoch I.E. Reliability of telemedicine for diagnosing and managing eye problems in accident and emergency departments // Eye. – 2003 Aug. – Vol. 17, № 6. – P. 743-746.

17. Castillo-Riquelme M.C., Lord J., Moseley M.J., Fielder A.R., Haines L. Cost-effectiveness of digital photographic screening for retinopathy of prematurity in the United Kingdom // Int. J. Technol. Assess Health Care. – 2004 Spring. – Vol. 20, № 2. – P. 201-213.

18. Collins K., Walters S., Bowns I. Patient satisfaction with teledermatology: quantitative and qualitative results from a randomized controlled trial // J. Telemed. Telecare. – 2004, – Vol. 10, № 1. – P. 29-33.

19. Ellison L.M., Pinto P.A., Kim F., Ong A.M., Patriciu A. et al. Telerounding and patient satisfaction after surgery // J. Am. Coll. Surg. – 2004 Oct. – Vol. 199, № 4. – P. 523-530.

20. Eysenbach G. Towards ethical guidelines for dealing with unsolicited patient emails and giving teleadvice in the absence of a pre-existing patient-physician relationship systematic review and expert survey // J. Med. Internet Res. – 2000 Jan-Mar. – Vol. 2, № 1. – P. E1.

21. Grigsby J., Sanders J.H. Telemedicine: Where it is and where it's going // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129. – P. 123-127.

22. Mair F., Whitten P. Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1517-1520.

23. Scott W., Rosenbaum J., Ackerman S. Subtle orthopedic fractures: teleradiology workstation versus film interpretation // Radiology. – 1993. – Vol.187, № 3. – P.811-855.

24. Shiotsuki H., Okada Y., Ogushi Y., Tsutsumi Y., Kuwahira I., Kawai N., Yamauchi K. Evaluation of image qualities on the international standard video-conferencing // Tokai J. Exp. Clin. Med. – 2003 Dec. – Vol. 28, № 4. – P. 151-160.

25. UTHSCSA.-http://telemedicine.uthscsa.edu/PDF/ConsultSurvey.pdf

26. Vidmar D.A., Cruess D., Hsieh P. et al. The effect of decreasing digital image resolution on teledermatology diagnosis // Telemed. J. – 1999. – Vol. 5. – P. 375–383.

27. Vladzymyrskyy A.V. Experience of the use of teleconsultations in treatment of the patients with trauma and diseases of foot // The Journal of Foot Surgery (India).-Vol.XIX, N1. – 2004. – P. 50-52.

28. Vladzymyrskyy A.V. Our experience with telemedicine in traumatology and orthopedics // Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery (Ulus Travma Derg). – 2004. – № 10(3). – P.189-191.

29. Wallace P., Barber J., Clayton W., Currell R., Fleming K. et al. Virtual outreach: a randomised controlled trial and economic evaluation of joint teleconferenced medical consultations // Health Technol. Assess. – 2004 Dec. – Vol. 8, № 50. – P. 1-120.

30. Wirthlin D., Buradagunta S., Edwards R. et al. Telemedicine in vascular surgery: feasibility of digital imaging for remote management of wounds // J. Vasc. Surg. – 1998. – Vol. 27, № 6. – P. 1089-1100.

31. Whitlock W.L., Brown A., Moore K. et al. Telemedicine improved diabetic management // Mil. Med. – 2000. – Vol. 165. – P. 579–584.

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Господарський І.Я., Масик О.М.

СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ СУПРОВІДНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ СУПРОВІДНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ – Досліджений вплив хронічного гепатиту С на формування остеопенії за умови різних типів супровідної кріоглобулінемії. Виявлений зв'язок HCV-інфекції з розвитком остеопорозу, що залежить від тривалості гепатиту. У пацієнтів з супровідною кріоглобулінемією 3-го типу розвиток дистрофічних проблем у кістковій тканині залежить від інтенсивності позапечінкових проявів, а не ураження печінки.

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ – Исследовано влияние хронического гепатита С на формирование остеопении при различных типах сопутствующей криоглобулинемии. Выявлена связь HCV-инфекции с развитием остеопороза, который зависит от длительности гепатита. У пациентов с сопутствующей криоглобулинемией 3-го типа развитие дистрофических проблем в костной ткани зависит от интенсивности внепеченочных проявлений, а не от поражения печени.

BONE TISSUE STATE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AT DIFFERENT TYPES OF ACCOMPANYING CRYOGLOBULINAEMIA – The influence of chronic hepatitis C on osteopaenia forming at different type, of accompanying cryoglobulinaemia has been investigated. The relation between HCV-infection and osteoporosis development depending on hepatitis duration has been revealed. The development of dystrophic problems in bone tissue ot patients with the 3rd type of accompanying cryoglobulinaemia depend on extrahepatic signs intensity but not on hepatic leisure.

Ключові слова: хронічний гепатит С, кріоглобулінемія, остеопороз, цитокіни.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемия, остеопороз, цитокины.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinaemia, osteoporosis, cytokines.

ВСТУП Хронічні захворювання печінки і жовчних шляхів є важливою медичною проблемою, яка привертає увагу гастроентерологів, інфекціоністів, клінічних імунологів та фахівців інших спеціальностей, оскільки потребує комплексного підходу як до діагностики, так і до терапії. Останніми роками з'явилась інформація про те, що захворювання цієї групи, передусім – хронічні вірусні гепатити можуть зумовлювати формування деструктивно-дистрофічних процесів у кістковій тканині [1]. Так, печінка бере активну участь в обміні вітаміну D. Уже в кишках, за наявності жовчі, починається його засвоєння. При гострих та хронічних ураженнях печінки відзначається порушення виділення жовчі, що порушує обмін вітаміну D. Встановлено, що вітамін D_3 та його активні метаболіти є компонентом гормональної системи, яка регулює кальцієво-фосфорний гомеостаз і відіграє роль як у мінералізації кісткової системи, так і в запобіганні гіпокальціємії [2]. При захворюваннях печінки порушується біосинтез ферментів [1], що може призводити до дефіциту активних метаболітів вітаміну D_3. У випадку хронічного холестазу ця недостача є однією з ланок печінкової остеопатології [2]. Внаслідок впливу підвищених концентрацій білірубіну зменшується проліферація остеобластів [3, 4], тож гіпербілірубінемія, яка спостерігається при вірусних гепатитах, ще й безпосередньо сповільнює процеси ремоделювання кістки [2].

Тривалий запальний процес у хворих на хронічний гепатит С теж поглиблює прогресування остеопорозу. Одним з патогенетичних факторів, що сприяють цьому, може бути стимуляція функції остеокластів (кісткових макрофагів) за рахунок надмірного синтезу прозапальних цитокінів [5]. На патогенез остеопорозу при захворюваннях печінки, окрім цього, впливають ще й зовнішні чинники: малоактивний спосіб життя, неповноцінне харчування тощо [6].

МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ Нами був обстежений 31 хворий на хронічний гепатит С з тривалістю захворювання від 1 до 8 років, серед яких було 15 жінок і 16 чоловіків. До дослідження були залучені лише пацієнти з моно-HCV-інфекцією, без вказівок в анамнезі на зловживання алкоголем, використання наркотичних чи токсичних засобів, ознак цирозу печінки. З метою верифікації етіології хронічного гепатиту С використовували виявлення HCV-РНК з допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [7], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (pH=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за раніше запропонованою нами методикою гістерезисних кривих оптичної щільності [8].

Для кількісної оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили обстеження за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра LUNAR DPX-A. Визначали структуру кістки, а також розміри чотирьох поперекових хребців (L1 – L4): площу, висоту, ширину, відношення маса/ширина.

Досліджені абсолютні та відносні показники МЩКТ, параметри чотирьох верхніх поперекових хребців у 31 хворого на хронічний гепатит С за умови супровідної змішаної кріоглобулінемії та без неї. Для уникнення впливу фактора вікового остеопорозу обстежували лише пацієнтів віком від 20 до 45 років.

Групою порівняння були 16 здорових людей аналогічної вікової групи. МЩКТ чотирьох поперекових хребців у них становила (1,254±0,024) г/см^2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Усі хворі були розділені на 3 групи відповідно до наявності кріоглобулінемії та її типу. До 1-ї групи увійшли 10 осіб без супровідної кріоглобулінемії, до 2-ї – ще 10 з кріоглобулінемією 2-го типу, до 3-ї – решта 11 з кріоглобулінемією 3-го типу. Середній вік пацієнтів був зіставлюваним в усіх трьох групах. Середня тривалість хвороби була 4,2±1,2 у 1-й групі, 4,6±0,8 – у 2-й, 3,9±1,1 – у 3-й (P>0,05).

При аналізі показників мінеральної щільності поперекових хребців було встановлено, що МЩКТ у більшості хворих на хронічний гепатит С, навіть за відсутності супровідної патології і факторів, що сприяють остеопенічним змінам у кістках, відсутності у лікувальних схемах глюкокортикоїдів, була нижчою за норму як за абсолютними, так і за відносними показниками.

За Z-показником, у 5 пацієнтів 1-ї групи констатовано явний остеопороз, що становить 50,0 % обстежуваних, остеопенію – ще у 2 (20,0 %). При проведенні денситометрії у 2-й групі остеопороз виявлений у 7 пацієнтів (70,0 %), остеопенія – у 2 (20,0 %). За умови наявності супровідної кріоглобулінемії 3-го типу остеопороз встановлений у 9 хворих (81,8 %), остеопенія – у решти 2 (19,2 %). Таким чином, у 3-й групі не було жодного хворого без остеодефіциту.

Середня втрата кістковою тканиною поперекового відділу хребта мінеральної щільності у пацієнтів 1-ї групи скла-

ла (14,31±2,67) % в L1, (14,14±2,08) % в L2, (13,69±2,22) % в L3, (13,51±1,82) % в L4. Таким чином, дещо менше уражалися третій і четвертий поперековий хребці, але ця різниця між МЩКТ не була статистично достовірною (P>0,05). Показники МЩКТ для усіх чотирьох хребців суттєво відрізнялися від показників норми (P<0,05).

Втрата кістковою тканиною поперекового відділу хребта мінеральної щільності у пацієнтів 2-ї групи (з супровідною кріоглобулінемією 2-го типу) склала (17,18±2,43) % в L1, (16,89±2,00) % в L2, (15,61±1,23) % в L3, (15,51±1,11) % в L4. Показники МЩКТ для усіх чотирьох хребців суттєво відрізнялися від показників норми (P<0,05), проте різниця з аналогічними показниками у хворих без супровідної кріоглобулінемії (1-а група) не були достовірними (P>0,05).

Середня втрата кістковою тканиною поперекового відділу хребта мінеральної щільності у пацієнтів 3-ї групи склала (25,26±2,12) % в L1, (24,03±1,36) % в L2, (24,81±2,02) % в L3, (24,83±1,78) % в L4. Показники МЩКТ для усіх чотирьох хребців суттєво відрізнялися від показників норми (P<0,05), а також були достовірно нижчими, ніж аналогічні дані у пацієнтів з супровідною кріоглобулінемією 2-го типу і у хворих без кріоглобулінемії (табл. 1). Порівняння аналогічних даних за T- і Z-показниками також виявили істотну різницю (P<0,05).

Розміри поперекових хребців (площа, висота, ширина) у хворих 3-ї групи мали тенденцію до зменшення порівняно з аналогічними параметрами L1-L4 1-ї і 2-ї груп (P>0,05). Маса хребців і показник співвідношення маса/ширина у пацієнтів з кріоглобулінемією 3-го типу також статистично достовірно відрізнялися від аналогічних параметрів хворих на хронічний гепатит С з кріоглобулінемією 2-го типу або без неї (P<0,05).

Таблиця 1. Мінеральна щільність кісткової тканини четвертого поперекового хребця у хворих на хронічний гепатит С (M±m)

Група	МЩКТ, г/см²	T-показник		Z-показник	
		%	SD	%	SD
1-а, n=10	0,992±0,016*	86,11±1,21*	-1,33±0,12*	88,93±1,78*	-1,15±0,16*
2-а, n=10	0,952±0,021*	83,30±2,16*	-1,62±0,18*	85,86±2,00*	-1,31±0,18*
3-я, n=11	0,848±0,017*	72,72±1,62*	-2,73±0,15*	77,78±1,21*	-2,13±0,21*

Примітки: * - різниця з показниками норми достовірна (P<0,05); + - різниця з показниками 1-ї групи достовірна (P<0,05).

Характерно, що в усіх групах максимальні зміни спостерігали у перших двох поперекових хребцях, а показники мінеральної щільності кістки пересічно збільшувалися від L1 до L4, причому по показниках L1 спостерігали найбільший варіативний розмах даних, що, очевидно, було пов'язано з впливом інших факторів, наприклад, фізичного навантаження і перевантажень тощо. Саме тому ми вибрали четвертий поперековий хребець як маркерний для визначення змін і тенденцій у різних групах хворих залежно від тривалості гепатиту, клінічної маніфестації, наявності і типу супутньої кріоглобулінемії.

Отримані нами дані засвідчують, що МЩКТ четвертого поперекового хребця у хворих на хронічний гепатит С без супровідної кріоглобулінемії з тривалістю перебігу хвороби до 5 років була в межах від 0,957 до 1,084 г/см², у середньому склала (1,024±0,036) г/см² (P<0,05 порівняно з нормальним показником МЩКТ). Аналізуючи ці показники, можна сказати, що за T-критерієм остеопенічних змін у кістках хребта не виявлено у 40,0 % пацієнтів, за Z-критерієм - 60,0 %, лише в 1 діагностовано остеопороз. В осіб 1-ї групи з тривалістю хвороби від 5 років МЩКТ була в межах від 0,924 до 0,998 г/см², у середньому - (0,954±0,025) г/см² (P<0,05 щодо норми). T-критерій у величинах стандартного відхилення в усіх хворих був нижчим за норму: у 80,0 % пацієнтів виявлений явний остеопороз. За Z-критерієм, у 60,0 % пацієнтів виявлений остеопороз, у 20,0 % – остеопенія III ступеня, у решти 20,0 % - нижня межа норми. Таким чином, у хворих на хронічний гепатит С без супровідної кріоглобулінемії остеопенічні зміни формуються з часом, а їх вираження та глибина напряму залежать від тривалості хвороби. Таким чином, чим довше тривала хронічна HCV-інфекція, тим більше виражені остеопенічні зміни в кістках.

Наведені дані підтверджують висновки інших дослідників про те, що порівняно з піком кісткової маси в осіб певної статі та національності, а також з віково-етнічно-ваговим нормативом, відмічається поступове зниження мінеральної щільності кісткової тканини з наростанням тривалості хвороби [1]. У тих же дослідженнях відзначається схильність до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на хронічні вірусні гепатити із вираженою клінічною маніфестацією.

МЩКТ четвертого поперекового хребця у хворих на хронічний гепатит С з супровідною кріоглобулінемією 2-го типу за умови тривалості перебігу хвороби до 5 років була в межах від 0,948 до 1,123 г/см², у середньому склала (1,018±0,041) г/см² (P<0,05 порівняно з нормальним показником МЩКТ). Аналізуючи ці показники, можна сказати, що за T-критерієм остеопенічних змін у кістках хребта не виявлено у половини пацієнтів, тільки у 2 хворих діагностовано остеопороз. В осіб 2-ї групи з тривалістю хвороби 5 років і більше МЩКТ була в межах від 0,905 до 0,970 г/см², у середньому - (0,932±0,021) г/см² (P<0,05 щодо норми). T-критерій у величинах стандартного відхилення в усіх хворих був нижчим за норму: в усіх пацієнтів виявлений явний остеопороз. За Z-критерієм, у 80,0 % пацієнтів виявлений остеопороз, у 20,0 % – остеопенія III ступеня. Таким чином, у хворих на хронічний гепатит С з супровідною кріоглобулінемією 2-го типу остеопенічні зміни також формуються з часом, причому навіть швидше, ніж у пацієнтів без супровідної кріоглобулінемії. Таким чином, чим довше тривала хронічна HCV-інфекція з супровідною кріоглобулінемією 2-го типу, тим більше виражені остеопенічні зміни в кістках.

МЩКТ четвертого поперекового хребця у хворих на хронічний гепатит С з супровідною кріоглобулінемією 3-го типу за умови тривалості перебігу хвороби до 5 років була в межах від 0,804 до 0,923 г/см², у середньому склала (0,859±0,035) г/см² (P<0,05 порівняно з нормальним показником МЩКТ). Аналізуючи ці показники, можна сказати, що за T-критерієм остеопороз виявлений у 80,0 % пацієнтів, у 20,0 % хворих діагностовано остеопенію III ступеня. В осіб 3-ї групи з тривалістю хвороби 5 років і більше МЩКТ була в межах від 0,795 до 0,911 г/см², у середньому - (0,838±0,024) г/см² (P<0,05 щодо норми). T-критерій у величинах стандартного відхилення в усіх хворих був нижчим за норму: в усіх пацієнтів виявлений явний остеопороз. За Z-критерієм, у 83,3 % пацієнтів виявлений остеопороз, у 16,7 % – остеопенія III ступеня. Таким чином, у хворих на хронічний гепатит С з супровідною кріоглобулінемією 3-го типу остеопенічні зміни формуються протягом перших 5 років хвороби, а далі прогресують досить повільно. Характерно, що глибина остеодефіциту при цьому значно більш виражена, ніж у пацієнтів з кріоглобулінемією 2-го типу чи без супровідної кріоглобулінемії.

Враховуючи результати, отримані іншими дослідниками [9], у тих пацієнтів, в яких клінічний перебіг гепатиту характеризувався частими загостреннями, остеопенія і остеопороз повинні були б зустрічатися достовірно частіше, ніж у випадках гепатиту з мінімальним ураженням печінки. На думку авторів цих робіт, остеодефіцит у хворих з патологією печінки обумовлений кількома факторами - підвищеним рівнем білірубіну, який зменшує проліферацію остеобластів, порушенням обміну вітаміну К остеокальцину, гемостазу кальцію. Так, наприклад, доведене зменшення проліферації остеобластів під дією плазми, отриманої від хворих із жовтяницею [3]. Окрім того, патологія кісткової тканини посилюється порушенням всмоктування кальцію (зв'язування кальцію з жирами в просвіті кишечнику, утворення кальцієвих мил), адже лише вплив жовчних кислот дозволяє перевести кальцій у засвоювані сполуки

Наші попередні дослідження [10] свідчать, що хронічний гепатит С на тлі кріоглобулінемії 3-го типу перебігає загалом значно сприятливіше, ніж з кріоглобулінемією 2-го типу чи без неї. У першому випадку спостерігають значно нижчі показники сироваткового білірубіну, нормальну чи незначно підвищену активність печінкових трансаміназ і лужної фосфатази, меншу кількість загострень протягом року. Таким чином, максимальні розлади кісткового метаболізму у пацієнтів з кріоглобулінемією 3-го типу визначаються не глибиною порушення функції печінки, а іншими факторами.

Певне значення для розвитку остеодефіциту мають порушення гормонального балансу, обмеження рухової активності, дієтичні обмеження тощо. Проте навіть у комплексі перераховані вище фактори викликають суттєві остеопенічні зміни в кістковій тканині лише за порівняно тривалий час.

Іншими, значно більш важливими модуляторами проліферації остеобластів є прозапальні цитокіни, передусім – прозапальні цитокіни ТНФ-б та ІЛ-6 (табл. 2).

Таблиця 2. Взаємозв'язок між остеодефіцитом (L4) і рівнем прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гепатит С (M±m)

Група	Т-показник, SD	ІЛ-6, мкг/л	ТНФ-α, мкг/л
1-а, n=10	-1,33±0,12	8,9±1,2	75,0±2,8
2-а, n=10	-1,62±0,18	12,7±1,1	89,3±1,6*
3-я, n=11	-2,73±0,15*$^{+}$	18,6±0,8*$^{+}$	46,7±3,4*$^{+}$
Здорові люди	–	5,4±1,4*$^{+}$	21,2±1,8*$^{+}$

Примітки: * – достовірність різниці з показником у 1-й групі; $^{\pm}$ – у 2-й групі.

При зіставленні глибини остеодефіциту по четвертому поперековому хребцю за Т-показником і рівнів прозапальних цитокінів, можна вирахувати, що Т-показник чітко корелює з ІЛ-6 (r = 0,86), але не з ТНФ-б (r = (-0,19)). Як свідчать результати наших попередніх досліджень [11] і дані літератури [6], рівень ТНФ-б при хронічних гепатитах визначається передусім інтенсивністю запального процесу в печінці, а концентрація ІЛ-6 – вираженням позапечінкових проявів HCV-інфекції.

ВИСНОВКИ 1. Хронічний гепатит С сприяє формуванню остеодефіциту. 2. У хворих на хронічний гепатит С з супровідною кріоглобулінемією 2-го типу і без кріоглобулінемії остеопенічні зміни формуються протягом тривалого часу, а їх глибина визначається передусім тривалістю хвороби. 3. У випадку супровідної кріоглобулінемії 3-го типу остеодефіцит у більшості пацієнтів формується вже протягом перших 5 років хвороби. 4. Його вираження в таких осіб мало залежить від інтенсивності запального процесу в печінці та корелює з рівнем ІЛ-6, але не ТНФ-б.

Література

1. Скрипникова И.А. Профилактика и лечение остеопороза // Материалы итоговой конференции по остеопорозу. – Амстердам, 1996 – 315 с.

2. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 108 с.

3. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – К.: Блиц-Принт АО Издательство "Блиц-Информ", 1999. – 208 с.

4. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. – С.Пб.: ИКФ «Фолиант», 1999 – 104 с.

5. Pellicano R., Leone N., Maiocco I.A. Epatopatia cronica da HCV e crioglobulinemia. Lo spettro clinico associato // Minerva Med. – 1999. – V. 90, N 1-2. – P. 1-5.

6. Шульпекова Ю.О., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с 1-3-ростковой цитопенией в крови // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. и колопроктол. – 2001. – № 6. – С. 58-64.

7. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыроватке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1989. – 11. – 62-65.

8. Господарський І.Я. Спосіб діагностики типу кріоглобулінемії // Мед. хімія. – 2004. – № 4. – С. 81-83.

9. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза / / Русский медицинский журнал. – 1998. – № 4. – С.3-23.

10. Господарський І.Я. Кріопатії та імунний статус при хронічних гепатитах В і С // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 4. – С. 46-48.

11. Господарський І.Я. Зв'язок кріопатії з предикторами формування цирозу і первинного раку печінки у хворих на хронічний гепатит С // Одеський мед. журнал. – 2005. – № 3. – С. 68-71.

Сміян С.І., Барладин О.Р.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЮ І ВІТАМІНУ $Д_3$ – ІДЕОСУ В ЛІКУВАННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІНДУКОВАНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ ЗА УМОВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЮ І ВІТАМІНУ $Д_3$ – ІДЕОСУ В ЛІКУВАННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІНДУКОВАНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ ЗА УМОВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ – В статті наведена необхідність проведення превентивних і лікувальних заходів щодо остеодефіциту за умов бронхіальної астми. Доведено, що використання в комплексному лікуванні комбінованого препарату кальцію і вітаміну $Д_3$ дозволяє підвищити мінеральну щільність кісткової тканини на 2,94 % при остеопенії и на 2,82 % при остеопорозі при поєднаному застосуванні кальцитоніну.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА $Д_3$ – ИДЕОСА В ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОЙ ОСТЕОПЕНИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ – В статье показана необходимость проведения превентивных и лечебных мероприятий у больных с бронхиальной астмой и остеодефицитом. Доказано, что использование в комплексном лечении комбинированного препарата кальция и витамина $Д_3$ позволяет повысить минеральную плотность костной ткани на 2,94 % при остеопении и на 2,82 % при остеопорозе в сочетании с назначением кальцитонина.

THE EFFICACY OF CALCIUM AND VITAMIN D_3 FIXED COMBINATION IDEOS IN THE TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPENIA AT BRONCHIAL ASTHMA – The article reports on the necessity of prevention and treatment of osteodeficiency at patients with bronchial asthma. On a sample of 40 patients we have shown that the use of calcium and vitamin D_3 fixed combination (Ideos®) in complex treatment is associated with the rise of bone mineral density by 2,94 % at osteopenia, and by 2,82 % when combined with calcitonin at osteoporosis.

Ключові слова: бронхіальна астма, глюкокортикоїдіндукований остеопороз, остеопенія, денситометрія, мінеральна щільність кісткової тканини, препарати кальцію і вітаміну $Д_3$.

Ключевые слова: бронхиальная астма, глюкокортикоидиндуцированный остеопороз, остеопения, денситометрия, минеральная плотность костной ткани, препараты кальция и витамина $Д_3$.

Key words: bronchial asthma, glucocorticoid-induced osteoporosis, osteopenia, densitometry, mineral density of bone tissue, calcium and vitamin D_3 fixed combination.

ВСТУП Одними з провідних медикаментів, з точки зору патогенезу формувань остеопоротичних уражень кісткової тканини, їх профілактики, а також, враховуючи дані фармакологічного аналізу, залишаються препарати кальцію. Незважаючи на те, що роль дефіциту кальцію в генезі остеодефіциту вважають доведеною, ґрунтовні наукові дослідження його ролі в розвитку остеопорозу активно продовжуються як за умов глюкокортикоїдного остеопорозу (ГК ОП) так й при первинних остеопеніях (1,2,3). Тим більше на сьогодні доведено, що добова потреба у кальції та вітаміні $Д_3$ є сталою у здорових людей, а за умов використання ГК вона різко зростає. Так, за даними Насонова Є.Л. (4,5) добова потреба у вітаміні $Д_3$ у групі таких хворих зростає до 800 МО, тому поєднане застосування кальцію і вітаміну $Д_3$ вважається не тільки доречним, а й необхідним у наведених випадках.

Комплексні препарати кальцію характеризують як основні негормональні препарати, що застосовують для профілактики та лікування остеодефіцитних станів. Експертами Американського національного фонду вивчення остеопорозу сформовані рекомендації з застосування комплексних препаратів кальцію та вітаміну $Д_3$, згідно з якими констатовано, що дане лікування є як економічно вигідним так й ефективним, внаслідок того, що зменшує ризик виникнення переломів різної локалізації. Існує на ринку України багато таких препаратів, причому доза кальцію є більшменш сталою, яку можна поповнити залежно від режиму використання (одна чи дві таблетки на добу). З іншого боку більшість таких препаратів містять на добове застосування щонайбільше 400 МО вітаміну $Д_3$, що в окремих випадках є недостатнім, а збільшити дозу без збільшення дози кальцію неможливо.

Тому метою нашого дослідження було вивчити динаміку змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за умов застосування препарату кальцію і вітаміну $Д_3$ – ідеосу (1 таблетка містить 500 мг кальцію і 400 МО вітаміну $Д_3$) у хворих на бронхіальну астму (БА) з діагностованим ГК-індукованим остеодефіцитом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Мета була реалізована шляхом обстеження 40 хворих на БА, переважно з персистуючим перебігом. Більшість пацієнтів була середнього та похилого віку та з тривалістю захворювання більше 10 років. Всі хворі використовували ГК в дозі більше 7,5 мг на добу. В процесі дослідження методом двофотонної рентгенівської денситометрії (DPX-A, „Lunar" corp.) діагностували зміни МЩКТ в поперековому відділі хребта в грамах на сантиметри квадратні, порівняно з молодими здоровими особами відповідного віку та в одиницях стандартного відхилення. У всіх хворих діагностовано зміни, що відповідали явищам ОП за критеріями ВООЗ.

Для аналізу ефективності запропонованого лікування хворі були розподілені на 3 групи за методом використання лікувальних заходів. В I групу увійшли 15 пацієнтів, що отримували стандартну терапію (СТ) БА, в II і IV – по 10 хворих, які поряд з СТ застосовували ідеос по 1 таблетці двічі на день (10 пацієнтів були з остеопенією і 10 – з остеопорозом) і в III – 15, що перебували на лікуванні аналогічно II групі і додатково отримували кальцитонін лосося по 200 Од через день інтраназально. Дослідження тривало 3 місяці. Всі хворі, що брали участь в обстеженні, повністю його завершили.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ОБГОВОРЕННЯ За результатами попередніх досліджень встановлено, що високий відсоток (70,9%) остеодефіцитних станів за умов БА, зумовлений мультифакторіальною залежністю, гетерогенною структурою та асоціацією багатьох факторів ризику (віку, тривалості захворювання, наявності менопаузи, ятрогенного впливу ГК) і вимагає пошуку нових методів лікування та профілактики, чим і обгрунтована клінічна апробація комплексного препарату кальцію і вітаміну $Д_3$ – ідеосу в даній групі хворих.

Аналіз проведеного дослідження свідчив, що впровадження в комплексну терапію остеотропного лікування сприяє позитивному впливу на МЩКТ (рис.1).

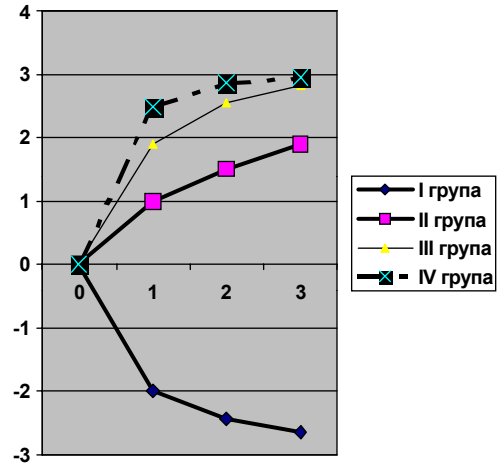


Рис.1 Динаміка показників МЩКТ (%) залежно від методу лікування.

Разом із тим, констатовано, що за умов використання СТ без урахування вихідного стану кісткової тканини відбувається значна втрата кісткової маси, що обумовлена асоціацією факторів ризику розвитку ОП, таких як остеонегативний вплив ГК-терапії, похилого віку, тривалої гіпоксії, гіподинамії та ін. Отримані дані доводять необхідність та доцільність медикаментозної корекції остеодефіцитних станів, оскільки існує неможливість усунення остеонегативних факторів. Як свідчить рисунок 1, найбільш ефективною була програма остеопротекції у хворих з остеопенією і монотерапією ідеосом. Даний факт можна пояснити наявністю ще не дуже глибоких змін МЩКТ, які підлягають корекції запропонованим методом. А вже за умов ОП монотерапії препаратами кальцію і вітаміном $Д_3$ недостатньо.

Тому, зіставляючи отримані результати щодо використання з метою лікування та профілактики ОП у хворих на БА комплексного препарату ідеосу, ми підкреслили можливість впливу на кісткову тканину солей кальцію та вітаміну $Д_3$, а також підтвердили ефективність та добру переносимість пацієнтами довготривалого призначення даного препарату. Останнє співзвучне з рядом попередніх досліджень, де було показано безпечність і ефективність комплексних препаратів кальцію та вітаміну $Д_3$ у людей різного віку. За тримісячний термін жоден з обстежених, що брав участь в клінічній апробації, самовільно не припинив його вживання і не відмовився від його застосування з будь-яких інших причин.

Для підтвердження наведених даних демонструємо два клінічних випадки. Клінічний випадок 1: хворий К., 36 років, хворіє на БА протягом 14 років. За даними денситометрії діагностований ОП з високим дефіцитом кісткової маси. Отримував СТ БА. За час спостереження констатована втрата кісткової маси в межах біля 3% за три місяці (рис.2). А за час спостереження в кабінеті денситометрії за 6 років захворювання втрати кісткової тканини становили близько 11%, незважаючи на те, що хворий деякий період використовував препарати кальцію (протягом 2001 року). Даний акцент свідчить про те, що остеотропні препарати необхідно застосовувати невизначено довго і, що короткочасні курси не відновлюють процесів ремодуляції.

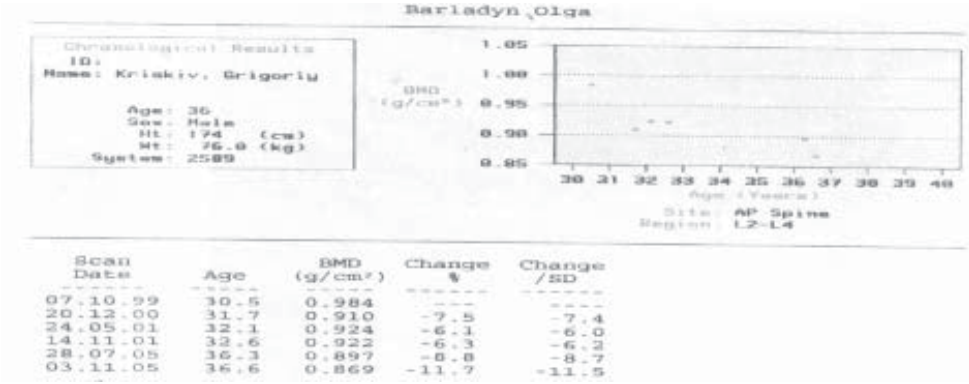


Рис.2. Денситограма хворого К.

Клінічний випадок 2: хвора Н., 64 роки, хворіє на БА 25 років, перебуває на СТ, нерегулярно використовувала остеотропну терапію протягом 6 років (в перші два роки спостереження в кабінеті денситометрії простежується позитивна динаміка приросту кісткової маси, потім без остеотропної терапії – різке зниження МЩКТ і далі вимальовується чітка залежність показників від факту вживання препаратів кальцію і кальцитоніну). Під час дослідження отримувала ідеос по 1 таблетці двічі на добу в поєднанні з кальцитоніном і демонструвала підвищення МЩКТ в межах 4,9% за 3 місяці (рис.3). Наведений приклад показово свідчить також про те, що за умов відміни препаратів кальцію на тлі ОП відбувається різке падіння МЩКТ і, що остеотропна терапія не володіє пролонгованим остеопротекторним впливом.

Незважаючи на те, що ефективність поєднаного застосування кальцитоніну та ідеосу є вищою, ніж за умов монотерапії ідеосом за умов ОП, ми вважаємо, що застосування даної терапії є обґрунтованим і спрямованим на збільшення кісткової маси на відміну СТ, через яку відбувається прогресивна її втрата з високим ризиком виникнення остеопоротичних переломів.

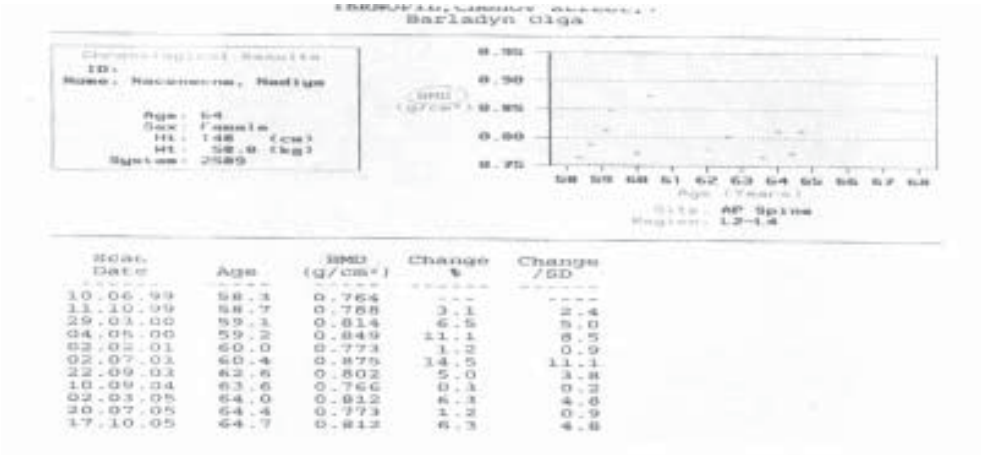


Рис.3. Денситограма хворої Н.

ВИСНОВКИ Таким чином, проведене дослідження дозволяє сформулювати наступні положення:

– стандартна терапія БА у хворих з діагностованим ГК-індукованим ОП не запобігає втраті кісткової маси, викликаючи ще більший остеодефіцит в межах 2,66 % за три місяці;

– застосування з метою остеотропної дії комбінованого препарату кальцію – ідеосу по 1 таблетці двічі і на добу як у ролі монотерапії так й в комплексі з кальцитоніном сприяє підвищенню МЩКТ з різними темпами приросту (від 1,9 до 2,94 % за три місяці відповідно), що має велике значення в профілактиці остеопоротичних переломів;

– з метою профілактики ОП за умов БА використання остеопротекції у вигляді монотерапії ідеосом є достатнім і ефективним у хворих з остеопенічними станами.

Література

1. Сміян С.І., Олійник О.В., Барладин О.Р. Хронічний обструктивний бронхіт та бронхіальна астма у дорослих // Проблеми остеопорозу.-Тернопіль: Укрмедкнига. – 2002. – С.335-347.

2. Buckley L., Leib E., Cartularo K. et al. Calcium and vitamin D supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol.125. – P. 961-968.

3. Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение глюкокортикоидиндукованного остеопороза у больных тяжелой астмой: комбинация препаратов кальция, альфакальцидола, кальцитонина / Пульмонология. – 2003. – №2 (13). – С.85-90.

4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Гукасян Д. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина $Д_3$ // Клиническая медицина.-1997.- №9. – С. 9-14.

5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Лечение глюкокортикоидиндуцированного остеопороза// Клиническая медицина.-1997.-№ 11.-С.14-19.

Бабінець Л.С.

РОЛЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА В ФОРМУВАННІ ПОЛІНУТРІЄНТНОЇ ТА ТРОФОЛОГІЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

РОЛЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА В ФОРМУВАННІ ПОЛІНУТРІЄНТНОЇ ТА ТРОФОЛОГІЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ – На основі дослідження копрокультури хворих на хронічний панкреатит за методикою Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської встановлено зниження росту біфідо- й лактобактерій, підвищення умовно патогенних мікроорганізмів (кишкової палички, ентеро- й цитробактеру), патогенної флори (золотистого стафілококу, дріжджових грибків, гемолітичних мікроорганізмів). В 44,4 % пацієнтів встановлено наявний дисбактеріоз кишечника: в 50,0 % - I ступеня, в 33,3 % – II ступеня, в 16,7 % – III ступеня. Полінутрієнтна і трофологічна недостатність (за рівнями загального білка, альбумінів крові, індексу маси тіла, окружності м'язів плеча та показників Т- і В-лімфоцитів), притаманна хворим на хронічний панкреатит, була більш глибокою в пацієнтів із супутнім дисбактеріозом. Анемічний синдром був більше виражений в пацієнтів з хронічним панкреатитом при наявності дисбактеріозу. В таких хворих виявлено достовірний залізодефіцит. При супутньому дисбактеріозі в пацієнтів з хронічним панкреатитом виявлено остеопенію III ступеня, тоді як у хворих з нормальною мікрофлорою кишечника - остеопенію II ступеня (за даними двофотонної денситометрії).

РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛИНУТРИЕНТНОЙ И ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ – На основании исследования копрокультуры больных с хроническим панкреатитом по методике Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской установлено снижение роста бифидо- и лактобактерий, увеличение условно патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, энтеро- и цитробактера), патогенной флоры (золотистого стафилококка, дрожжевых грибков, гемолитических микроорганизмов). У 44,4 % пациентов установлено наличие дисбактериоза кишечника: в 50,0 % - I степени, в 33,3 % – II степени, в 16,7 % – III степени. Полинутриентная и трофологическая недостаточность (за уровнями общего белка, альбуминов крови, индекса массы тела, окружности мышц плеча и показателей Т- и В-лимфоцитов), характерная для больных с хроническим панкреатитом, была более глубокой у пациентов с сопутствующим дисбактериозом. Анемический синдром был более выражен у пациентов с хроническим панкреатитом при наличии дисбактериоза. У таких больных был выявлен достоверный железодефицит. При сопутствующем дисбактериозе у пациентов с хроническим панкреатитом выявили остеопению III степени, в то время как у больных с нормальной микрофлорой кишечника - остеопению II степени (по данным двухфотонной денситометрии).

ROLE OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS IN FORMATION OF POLYNUTRIAL AND TROPHOLOGICAL INSUFFICIENCY AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS – On the basis of the coproculture at the patients with chronic pancreatitis studying by R.V. Epshteyn-Lytvak and F.L. Vilshansky methodics it has been investigated the lowering of the bifido- and lactobacteria growth, the increasing of conditionally pathogenic microorganisms (E. coli, Entero- and Citrobacter), pathogenic flora (Staphylococcus aureus, Candida albicans, haemolythical microorganisms). In the 44,4 % patients it has been determined the intestinal dysbacteriosis: in 50,0 % - I degree, in 33,3 % – II degree, in 16,7 % – III degree. The polynutrial and trophological insufficiency, insufficiency (by the levels of general protein and albumine of blood, index of body mass, circumference of the shoulder muscles and indexes of T- and B-lymphocytes) characteristic for the patients with chronic pancreatitis was deeper at the patients with the attendant dysbacteriosis. The anaemia syndrome has been deeper at the patients with the attendant dysbacteriosis. In such patients an iron-deficiency took place. At the patients with the attendant dysbacteriosis it has been manifested the osteopenia of the III degree, while at the patients with normal microflora – osteopenia of the II degree (by the data of Dual Energy X-Ray Absorptiometry).

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисбактеріоз, мікробіоценоз кишечника, трофологічна недостатність, полінутрієнтна недостатність, остеодефіцит.

Ключевые слова: хронический панкреатит, дисбактериоз, микробиоценоз кишечника, трофологическая недостаточность, полинутриентная недостаточность, остеодефицит.

Key words: chronic pancreatitis, dysbacteriosis, intestinal microbiocenosis, trophological insufficiency, polynutrial insufficiency, osteodeficiency.

ВСТУП Висока частота та існуюча тенденція до захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) зумовлюють медико-соціальне значення вивчення механізмів виникнення даної патології. Мікробіоценоз кишечника є одним із центральних механізмів регуляції метаболічних процесів в організмі людини, які відповідальні за ефективну реалізацію деяких життєво важливих функцій організму. До таких належить, зокрема, забезпечення повноцінного засвоєння харчових речовин [1, 3]. При наявності дисбіотичних змін у хворих на ХП ферментативна активність мікрофлори кишечника (МФК) стає одним з важливих патогенетичних чинників порушення всмоктування розвитку діареї. Як відомо, ешерихії, біфідо- й еубактерії виконують вітаміносинтезуючу функцію (беруть участь у синтезі й всмоктуванні вітамінів К, групи В, фолієвої й нікотинової кислот). За здатністю утворювати вітаміни, кишкова паличка переважає всі інші бактерії МФК, синтезуючи 9 вітамінів: тіамін, рибофлавін, нікотинову й пантотенову кислоти, піридоксин, біотин, фолієву кислоту, ціанокобаламін і вітамін К. Аскорбінову кислоту синтезують біфідобактерії. Біфідо- й лактобактерії мають антирахітичну дію: сприяють всмоктуванню кальцію, вітаміну Д. Кисле середовище в кишечнику покращує засвоєння заліза (антианемічна дія мікрофлори). МФК відносять до неспецифічних факторів захисту організму. Нормальна МФК бере участь у підтримці імунітету. Так, біфідо- й лактобактерії стимулюють лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, інтерферону, підвищують активність лізоциму. Отже, порушення стану МФК, а особ-

ливо виникнення дисбактеріозу кишечника (ДБК) часто викликають прояви синдрому полінутрієнтної недостатності (ПНН) й порушення трофологічного статусу (ТС). До таких відносять, зокрема, анемію, гіповітамінози, остеомаляцію та/або остеопороз, порушення згортання крові, гіпопротеїнемію, можливе зменшення маси тіла.

Мета дослідження – дослідити вплив стану мікробіоценозу кишечника на показники синдромів полінутрієнтної та трофологічної недостатності в хворих на хронічний панкреатит.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження були 27 пацієнтів з ХП з наявним ентеропанкреатичним синдромом після 10-14 днів лікування в гастроентерологічному відділенні. Вік хворих: від 18 до 69 років, чоловіків було 14, жінок - 13. Діагноз ХП верифікували згідно із загальноприйнятими критеріями [10]. Всім обстеженим проводили дослідження копрокультури на ДБК за методикою Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Ступінь тяжкості ДБК встановлювали згідно з загальноприйнятою класифікацією (Г.І. Кузнєцова, 1975; І.Б. Куваєва, К.С. Ладо, 1991) [3, 4]. ТС і ПНН оцінювали за допомогою наступних антропометричних і лабораторних показників. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

ІМТ = М / РІ, (1),

де М – маса тіла, кг; Р – ріст, м. За норму вважали ІМТ від 18,5 до 24,9 [2, 10]. Білковий статус організму оцінювали за станом соматичного та вісцерального пулів білка. Про соматичний пул судили за окружністю м'язів плеча (ОМП), що визначали за формулою:

ОМП = ОП - 0,314 Ч ШЖСТ, (2)

де ОМП – окружність м'язів плеча, см; ОП – окружність плеча, см; ШЖСТ - шкірно-жирова складка над трицепсом, мм. За норму вважали ОМП не менше 23 см у чоловіків і 21 см у жінок. Про вісцеральний пул білків судили за рівнями загального білка сироватки крові та альбуміну, а також визначенню кількості загальної популяції Т-лімфоцитів-CD3, зрілих В-лімфоцитів-CD72 [2]. Популяції лімфоцитів визначали за реакцією непрямої імунофлюоресценції, використовуючи панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних антигенів. Анемічний синдром оцінювали за кількістю еритроцитів крові, гемоглобіну, вмістом заліза в сироватці крові (ЗС), визначеними за загальноприйнятими методиками. Показники кісткової тканини (КТ) на предмет остеодефіциту (ОД) визначали на двофотонному рентгенівському денситометрі (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DXA) в поперековому відділі хребта. Аналізували наступні параметри: мінеральну щільність КТ (МЩКТ) поперекового відділу L1-L4 в г/смІ з точністю до 0,02 г/смІ; відносні показники – Т (peak bone mass) – МЩКТ стосовно здорових молодих людей 20-45 років в одиницях SD (standart deviations) і показник Т в % [8]. Контрольна група - 20 здорових осіб. Отримані результати оброблено за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета статистичних програм та оцінено за критеріями Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На основі отриманих даних дослідження копрокультури на ДБК в хворих на ХП всі пацієнти були поділені на дві групи: І група (15 хворих) – з показниками МФК в межах норми, ІІ група (12 хворих) – із супутнім ДБК. Необхідно зазначити, що в обидвох виділених групах хворих на ХП спостерігалось вірогідне стосовно загальноприйнятих нормативів зниження росту цукролітичної флори – біфідо- й лактобактерій, достовірне підвищення росту умовно патогенних мікроорганізмів (кишкової палички, ентеро- й цитробактеру), патогенної флори (золотистого стафілококу, дріжджових грибків, гемолітичних мікроорганізмів). В 12 пацієнтів (44,4 %) встановлено наявний ДБК: в 6 хворих (50,0 %) – І ступеня, 4 хворих (33,3 %) – ІІ ступеня, 2 хворих (16,7 %) – ІІІ ступеня. Слід зауважити, що в групі хворих на ХП з ДБК всі досліджувані параметри МФК були достовірно більш глибоко зміненими щодо аналогічних показників І групи.

В ході дослідження проаналізовані деякі показники синдрому ПНН і ТС, які подані в таблиці 1. Виявлено гіпоальбумінемію в обидвох групах хворих на ХП, особливо глибоким показник був у хворих із супутнім ДБК. Констатовано зниження рівня загального білка сироватки крові в ІІ групі стосовно І.

Таким чином, наявність ДБК у хворих на ХП поглиблює недостатність вісцерального пулу білка. Вважаємо важливим виявлення нами тенденції до зниження досліджуваних антропометричних показників (ІМТ та ОМП) в І і ІІ групах пацієнтів з ХП стосовно вікової норми і групи контролю до рівня трофологічної недостатності, однак в ІІ групі вони були дещо глибшими. Таким чином, при ХП страждає соматичний пул білків (скелетна мускулатура), особливо в хворих із ДБК. Про ПНН при ХП можна судити по наявності анемічного синдрому. За показниками еритроцитів і гемоглобіну крові в обидвох групах виявлено достовірне зниження, яке було більш глибоким в ІІ групі. Про залізодефіцит достовірно можна стверджувати лише в ІІ групі. Констатування анемічного синдрому при ХП, особливо при

Таблиця 1. Показники ПНН і ТС в хворих на ХП в групах порівняння за станом мікробіоценозу кишечника

Показник	Групи порівняння		
	Контрольна група (n=20)	І група (n=15)	ІІ група (n=12)
Загальний білок, г/л	84,33±2,58	69,38±2,21*	63,71±2,09**
Альбуміни, %	58,43±2,33	49,56±1,45*	48,31±1,07*
ОМП, см	32,78±3,61	18,32±2,72*	18,16±1,15*
ІМТ, кг/м²	24,98±2,71	18,53±1,20*	17,63±1,19*
Залізо, мкмоль/л	26,45±3,21	18,87±2,01*	14,25±2,41**
Еритроцити, 10^{12}/л	4,22±0,41	3,91±0,10*	3,05±0,24**
Гемоглобін, г/л	131,25±2,81	107, 25±3,21*	88,21±2,14**
CD3, %	65,21±2,80	53,61±2,41*	41,74±2,21**
CD72, %	10,12±1,04	7,69±0,47*	6,51±0,84*
МЩКТ, г/см²	1,226±0,051	0,809±0,064*	0,728±0,023*
Т, ум.од.	0,112±0,111	-1,913±0,219*	-2,161±0,129*
Т, %	101,23±3,26	78,27±2,18*	74,54±3,09*

Примітки: * - достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p<0,05$); ** - достовірна відмінність стосовно показників І групи ($p<0,05$).

супутньому ДБК є яскравим проявом наявності ПНН, пов'язаної з недостатністю таких нутрієнтів, як білок і залізо. Про ПНН свідчить також виявлення імунодефіциту за показниками Т- і В-лімфоцитів у всіх групах хворих на ХП. Відмічено достовірне поглиблення імунодефіциту в групі з супутнім ДБК. Наявність імунодефіциту можна пояснити не тільки зниженням вісцерального пулу білків при ХП, а також порушенням засвоєння багатьох вітамінів та мікроелементів, які, за даними літератури, є значущими для формування та нормальної діяльності імунної системи, зокрема жиророзчинних вітамінів Е, А, $Д_3$, цинку, селену, магнію та ін. [2, 3].

Яскравим свідченням порушення обміну нутрієнтів при ХП є формування супутнього остеодефіциту (ОД) [5, 8, 11]. За результатами нашого дослідження, у всіх хворих на ХП був наявний ОД, який за глибиною розподілявся наступним чином: в І групі – остеопенічний синдром ІІ ступеня, в ІІ групі – остеопенія ІІІ ступеня, причому показники в ІІ групі були більш глибокими, ніж в І групі. Таким чином, хворі з ХП із супутнім ДБК є більш проблемними з формування ПНН, імунодефіциту, ОД, порушення ТС.

ВИСНОВКИ 1. В хворих на хронічний панкреатит спостерігалось вірогідне зниження росту біфідо- й лактобактерій, достовірне підвищення росту умовно патогенних мікроорганізмів (кишкової палички, ентеро- й цитробактеру), патогенної флори (золотистого стафілококу, дріжджових грибків, гемолітичних мікроорганізмів). В 44,4 % пацієнтів встановлено наявний дисбактеріоз кишечника: в 50,0 % - І ступеня, в 33,3 % – ІІ ступеня, в 16,7 % – ІІІ ступеня. 2. Полінутрієнтна і трофологічна недостатність (за рівнями загального білка, альбумінів крові, індексу маси тіла, окружності м'язів плеча та показників Т- і В-лімфоцитів), притаманна хворим на хронічний панкреатит, була більш глибокою в пацієнтів із супутнім дисбактеріозом. 3. Анемічний синдром був більше виражений в пацієнтів з хронічним панкреатитом при наявності дисбактеріозу. В таких хворих виявлено достовірний залізодефіцит. 4. При супутньому дисбактеріозі в пацієнтів з хронічним панкреатитом виявлено остеопенію ІІІ ступеня, тоді як у хворих з нормальною мікрофлорою кишечника - остеопенію ІІ ступеня (за даними двофотонної денситометрії).

Перспективи подальших досліджень – вважаємо за доцільне дослідити залежність глибини змін мікробіоценозу кишечника в хворих на хронічний панкреатит і ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Література

1. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - № 1. - С. 66-70.

2. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клин. перспективы гастроэнтер., гепатол. - 2004. - №2. - С. 10-15.

3. Дегтярева И.И., Оседло Г.В., Скрыпник И.Н. Лечение заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы с сопутствующим дисбактериозом кишечника // Збірник наукових праць співробітників КМАПО. – 2000. – Випуск 9, кн.. 4. – С. 639-644.

4. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: Метод. рекомендації. - К.: Знання, 1999. - 22 с.

5. Дука Р.В. Стан травлення у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту // Медичні перспективи. – 2004. -№1. – С. 57-60.

6. Златкина А.Р. Современнные подходы к коррекции дисбактериоза кишечника // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - Т. 9, №3. - С. 64-66.

7. Ковальчук Л.Я., Сміян С.І., Бабінець Л.С. Вплив перенесених оперативних втручань на органах шлунково-кишкового тракту на формування трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит / / Шпитальна хірургія. – 2005. - №2. – С. 57-59.

8. Проблеми остеопорозу / За ред. проф. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 446 с.

9. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: Метод. рекомендации. - К.: Знання, 2000. - 31 с.

10. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. д.м.н., проф. Ю.М. Мостового. – 7-е вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2005. – 479 с.

11. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора й ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - Т. 7, №1. - С. 61-65.

12. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и „дисбактериоз кишечника": их место в современной гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - Т. 9, № 3. - С. 51-55.

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Мазур П.Є.

ПРО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Кременецьке медичне училище імені Арсена Річинського

ПРО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ – Антимікобактеріальна терапія хворих на вперше діагностований туберкульоз легень без бактеріовиділення та ускладнень в амбулаторних умовах виправдана, як за ефективністю лікування, так і економічною вигодою. Вибір організаційної форми лікування повинен відповідати стандартам лікування прийнятим в Україні і, разом з тим, бути строго індивідуальним.

О ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ – Антимикобактериальная терапия больных на впервые диагностированный туберкульоз лёгких без батериовыделения и осложнений в амбулаторных условиях оправдана, как по эффективности лечения, так и экономически. Выбор организационной формы лечения должен соответствовать принятым в Украине стандартам лечения, и в то же время быть строго индивидуальным.

ABOUT TREATMENT OF FIRSTLY DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS - Antimycobacterial therapy of firstly diagnosed lung tuberculosis patients without bacterial secretion and complications in ambulatory conditions is proved by efficiency of treatment and economically. The choice of the organizational form of treatment should correspond to the standards of treatment accepted in Ukraine, but at the same time it should be strictly individual.

Ключові слова: лікування, вперше діагностований туберкульоз легень.

Ключевые слова: лечение, впервые диагностированный туберкулёз лёгких.

Key words: treatment, firstly diagnosed lung tuberculosis.

ВСТУП Антимікобактеріальна терапія є основним методом лікування хворих на туберкульоз різної локалізації. Завдяки вилікуванню хворих ліквідуються джерела інфекції та поліпшується епідеміологічна ситуація з туберкульозу. Хіміотерапія проводиться в спеціалізованих протитуберкульозних закладах і складається з двох етапів – основного курсу та реабілітації. Основний курс хіміотерапії – це тривале безперервне комбіноване лікування антимікобактеріальними препаратами хворих, який включає в себе інтенсивну та підтримувану фази лікування і проводиться з урахуванням диспансерної категорії обліку хворого та його індивідуальних особливостей. Основний курс лікування проводять препаратами І ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, піразинамід, етамбутол), а за наявності стійкості чи непереносимості цих препаратів використовують режими хіміотерапії із застосуванням препаратів ІІ ряду чи ре-

зервних. Це дає змогу значно підвищити ефективність лікування, досягнути припинення бактеріовиділення у 95-100 % і загоєння каверн у 90-92 % хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [1, 2].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ При антимікобактеріальній терапії необхідно дотримуватися певних принципів: 1. Лікування потрібно починати на ранніх стадіях розвитку туберкульозу, безпосередньо після його виявлення. 2. Оптимальна тривалість основного курсу – від 6 до 18 місяців. 3. Лікування повинно бути безперервним, оскільки перерви в прийманні антимікобактеріальних препаратів призводять до розвитку медикаментозної стійкості МБТ. 4. Традиційно лікування багатоетапне (стаціонарне + санаторне + амбулаторне), спочатку (2-3 місяці) в стаціонарі проводиться інтенсивне, щоденне, 3-5 протитуберкульозними препаратами; на другому етапі (4-8 місяців), коли популяція МБТ різко зменшується, можливе продовження лікування двома препаратами щоденно чи інтермітуючим методом. 5. Хіміотерапія повинна бути комбінована (3-5 протитуберкульозних препаратів, зокрема ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин або піразинамід чи етамбутол), оскільки це запобігає розвитку медикаментозної стійкості МБТ. 6. Контрольована хіміотерапія здійснюється під контролем медичного персоналу. 7. Лікування повинно бути комплексним, тобто поєднання комбінованої антимікобактеріальної терапії з патогенетичними засобами, а при необхідності і хірургічним втручанням.

Для лікування хворого на туберкульоз легень слід застосовувати найбільш ефективний режим хіміотерапії, який відповідає типу туберкульозного процесу, клінічній формі, поширеності процесу, ускладненням, наявності порожнин розпаду, бактеріовиділення, супровідній патології, а також чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів і їх переносимості. Основним критерієм ефективності лікування хворих на туберкульоз легень є припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду.

За даними світової літератури найефективнішими вважаються режими ВООЗ, які виправдали себе у різних країнах світу і застосовуються у нас, оскільки вони передбачені й чинним наказом МОЗ України.

При вперше діагностованих малих формах туберкульозу без виділення МБТ після двомісячного інтенсивного лікування трьома антимікобактеріальними препаратами (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин або піразинамід), ще протягом 4-х місяців призначають два препарати щоденно або в інтермітуючому режимі. Основний курс лікування триває 6 місяців.

При вперше діагностованому деструктивному туберкульозі легень лікування протягом перших 2 місяців проводиться чотирма препаратами, в подальшому, до загоєння каверни, трьома хіміопрепаратами. Опісля - двома хіміопрепаратами протягом 2-4 місяців. Основний курс антимікобактеріальної терапії триває 6-8 місяців.

Слід відмітити, що у хворих з реактивацією специфічного процесу і резистентністю МБТ в інтенсивній 3-місячній фазі лікування, застосовують 5 антимікобактеріальних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин (2 місяці), піразинамід та етамбутол). Після ефективно закінченої початкової фази лікування приступають до фази продовження 2-3 препаратами (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід або етамбутол) протягом 4-6 місяців.

Антимікобактеріальна терапія хворих на хронічні форми туберкульозу легень строго індивідуальна (4-6 препаратів) з урахуванням різних чинників, передусім чутливості мікобактерій до препаратів, їх переносимості, ускладнень і супровідної патології тощо. Середня тривалість лікування18-24 місяці [1, 2].

За останнє десятиріччя концепція лікування вперше діагностованих хворих лише в стаціонарних умовах переглянута, оскільки характер туберкульозного процесу, соціальна структура та інтелект хворих різний. Чимало хворих ведуть асоціальний спосіб життя, є алкоголіками і наркоманами, негативно впливають на інших хворих, серед яких є люди розумової праці, особи з вищою і середньою спеціальною освітою. Отже, спостерігається виражена диференціація хворих на дисциплінованих, які прагнуть вилікуватися і тих, які навіть у лікарняних і санаторних умовах не дотримуються режиму, не виконують порад і призначень лікаря. За цих умов госпіталізація всіх вперше виявлених хворих на туберкульоз є недоцільною. Це співзвучно із зарубіжними авторами, які віддають перевагу амбулаторному лікуванню [3, 4]. До того ж, стаціонарне лікування в декілька разів дорожче за амбулаторне, яке за ефективністю не поступається стаціонарному чи санаторному. Головне, щоб хворі в домашніх умовах дотримувалися рекомендованого режиму, регулярно приймали протитуберкульозні препарати і вірили у вилікування. Адже багато хворих не можуть пережити тривогу розлуки зі своєю сім'єю, звичною для них домашньою обстановкою і працею. Тривале стаціонарне лікування робить хворих пасивними, безініціативними у швидкому видужанні. Застосування сучасних режимів хіміотерапії при неускладненому туберкульозі легень дозволяє дуже скоро, протягом 2-4 тижнів, добитися припинення бактеріовиділення. Отже, небезпечним для контактів є хворий-бактеріовиділювач до виявлення захворювання і на початку лікування [2]. За цих умов госпіталізація за епідеміологічними мотивами виправдана лише у випадках масивного бактеріовиділення і медикаментозної стійкості.

У світовій практиці амбулаторне лікування вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень набула поширення і тому воно розглядається як пріоритетний метод [3, 4].

Підтвердженням на користь лікування в амбулаторних умовах є: задовільні матеріально-побутові умови хворого, сімейний комфорт, бажання вилікуватись; запобігання психологічній травмі тривалого розлучення з сім'єю і домашньою обстановкою; профілактика перехресної внутрішньолікарняної інфекції та внутрішньолікарняного зараження медикаментозно стійкими МБТ; значно менша вартість лікування; запобігання негативного впливу від асоціальних пацієнтів і, навіть, деградації особистості в умовах тривалого стаціонарного чи санаторного лікування.

Доказом доцільності амбулаторного лікування хворих на вперше виявлений туберкульоз легень при від'ємній бактеріоскопії харкотиння, за нашими спостереженнями, є те, що ефективність лікування не нижча, ніж лікування у стаціонарних умовах; менша частота побічних реакцій і кращий психоемоційний і функціональний стан хворих, які перебували вдома. Підтвердженням цього слугують результати дослідження у двох репрезентативних груп хворих (по 30 осіб) на вперше діагностований туберкульоз при від'ємній бактеріоскопії. І група пацієнтів лікувалася стаціонарно, ІІ – амбулаторно. Мотивом для амбулаторного лікування була відмова від стаціонарного лікування чи його неможливість через сімейні та інші обставини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз спостереження і оцінка результатів лікування в обох групах хворих проводилась до, через 4 і 8 місяців хіміотерапії. З'ясувалося, що ефективність лікування в обох групах хворих була однаковою. Проте у хворих І групи констатована дещо повільніша позитивна динаміка специфічного процесу з більш вираженими залишковими змінами. У одного хворого І групи на місці інфільтрату сформувалася туберкульома. Побічні реакції у хворих І та ІІ груп спостерігалися відповідно у 7 і 5 осіб. Найбільш очевидною виявилась динаміка показників функції зовнішнього дихання (ЖЄЛ, $ОФВ_1$ і $ОФВ_1$/ЖЄЛ), що показано в табл. 1.

Таблиця 1. Показники функції зовнішнього дихання у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в процесі хіміотерапії (%)

Показники ФЗД	Групи	Період дослідження		
		до лікування	через 3-4 місяці	через 8 місяців після завершення лікування
ЖЄЛ	I	76,08 ± 2,08	80,37 ± 2,56	76,75 ± 1,74
	II	77,31 ± 2,18	82,86 ± 1,79	82,95 ± 1,65*
$ОФВ_1$	I	75,25 ± 1,99	78,87 ± 2,01	76,35 ± 2,53
	II	74,87 ± 2,17	77,32 ± 1,62	77,95 ± 1,88
$ОФВ_1$/ЖЄЛ	I	77,16 ± 1,95	80,06 ± 2,36	78,33 ± 2,44
	II	76,45 ± 2,19	81,13 ± 1,76	80,05 ± 1,96

З таблиці 1 видно, що після завершення основного курсу лікування основні показники функції зовнішнього дихання виявилися вищими, передусім ЖЄЛ ($p < 0,05$). Це є доказом того, що помірна фізична праця, домашня обстановка позитивно впливають на репаративні процеси з меншими залишковими змінами, і як наслідок, покращення функції зовнішнього дихання, передусім за рестриктивним типом.

З показниками функції зовнішнього дихання корелювали зміни зі сторони серцево-судинної системи. До лікування скарги в обох групах хворих були подібними, зокрема, на біль в ділянці серця скаржилися по два хворих I і II груп, задишка спостерігалася відповідно у 2 і 3 осіб, біль в правому підребер'ї та приглушені серцеві тони у - 3 і 4 хворих, тахікардія відмічена у 4 осіб I і 2 пацієнтів – II групи.

В процесі хіміотерапії згадані скарги і симптоми зникли, проте у 3 осіб I і 1 II групи появилися скарги зі сторони серцево-судинної системи, що було зумовлено побічною дією хіміопрепаратів.

Динаміка електрокардіографічних показників проявлялась зростанням тривалості зубця P, інтервалу P-Q, ширини комплексу QRS та інтервалу R-R, що було результатом сповільнення частоти серцевих скорочень внаслідок ліквідації туберкульозної інтоксикації. Закономірно змінювалась амплітуда зубців ЕКГ: збільшувалися зубці P_I, R_I і зменшувались P_{III}, R_{III}, T_{III}, P_{aVF} і T_{aVF}. Хіміотерапія сприяла зростанню зубців P, R і T в I стандартному і зменшенню – в III і aVF відведеннях, що вказувало на переміщення електричної вісі серця вліво і підтверджувалося зменшенням кута б. Ці зміни були найбільш виражені на 3-4 місяцях хіміотерапії, що слід розцінювати як позитивний вплив лікування, яке сприяло розсмоктуванню патологічного процесу в легенях, покращенню циркуляції в малому колі кровообігу.

Разом з тим, через 8 місяців антимікобактеріальної терапії намітилася тенденція до зростання амплітуди зубців P_{III} і P_{aVF} порівняно з 3-4 місяцями лікування, що могло бути результатом репаративних і метатуберкульозних процесів у легенях. Крім цього, зниження сумарного вольтажу зубців $R_I+R_{II}+R_{III}$ і $T_I+T_{II}+T_{III}$, а також збільшення кількості хворих з низьким вольтажем необхідно розцінювати як негативний вплив хіміопрепаратів на міокард, зниженням його скоротливої здатності. Зауважимо, що ці негативні зміни були більш виражені у хворих I групи. Це є доказом позитивної сторони лікування в амбулаторних умовах, до того ж, економічною вигодою, сприятливою домашньою обстановкою, корисною фізичною працею, а також відсутністю "нездорового" впливу інших хворих.

ВИСНОВКИ Антимікобактеріальна терапія в амбулаторних умовах може бути основною організаційною формою лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень без бактеріовиділення та ускладнень. Обґрунтованим кроком до цього є денний стаціонар, який охоплює все більшу кількість хворих. Проте, вибір організаційної форми лікування повинен бути строго індивідуальним, залежно від характеру туберкульозного процесу, бактеріовиділення, соціального положення і матеріального стану хворого та його відношення до лікування.

Література

1. Стандарти діагностики і лікування туберкульозу // Методичні рекомендації / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. – К., 2004. – 67 с.

2. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу / Фещенко Ю.І., Мельник В.М. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.

3. Etkind S.C. The Role of the Public Health Department in tuberculosis // Tuberculosis. The Medical Clinics of North America. – 1993. – Vol. 77, № 6. – P. 1303-1314.

4. 4. Nardell E.A. Environmental control of tuberculosis // Tuberculosis. The Medical Clinics of North America. – 1993. – Vol. 77, № 6. – P. 1315-1334.

Марущак М.І.

ОСТЕОПОРОЗ І ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ОСТЕОПОРОЗ І ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ – Обстежено 75 пацієнтів віком від 40 до 70 років із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) різних стадій на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС), в яких не було тяжкої супровідної патології, що могла б спричинити зміни в кістковій тканині. Мінеральна щільність кісткової тканини зменшується в представників обох статей, причому в міру прогресування серцевої недостатності збільшується глибина ураження кісткової тканини. Найбільшу кількість випадків остеопенії та остеопорозу зареєстровано в трикутнику Варда.

ОСТЕОПОРОЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – Обследовано 75 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) разных стадий на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), у которых не было тяжелой сопутствующей патологии, что могла бы спровоцировать изменения в костной ткани. Минеральная плотность костной ткани уменьшается у представителей обеих полов, причем по мере прогрессирования сердечной недостаточности увеличивается глубина поражения костной ткани. Наибольшее число случаев остеопении и остеопороза зарегистрировано в треугольнике Варда.

OSTEOPOROSIS AND CHRONIC HEART FAILURE – 75 patients in the age from 40 till 70 years with chronic heart failure of different stages against a background of ischemic heart disease without severe contaminant pathologies that could provoke changes in a bone tissue are surveyed. The mineral density of the bone tissue decreases at both men and women, and in process of progressing intimate insufficiency depth of defeat of the bone tissue increases. The greatest number of cases of osteopenic changes and osteoporosis are registered in Ward's triangle.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, минеральная плотность костной ткани, остеопороз.
Key words: chronic heart failure, bone mineral density, osteoporosis.

Прикро відмітити, що Україна перебуває у стані глибокої демографічної кризи, яка зумовлена депопуляцією, старінням населення та зменшенням середньої тривалості життя. Поступово старіє все населення Землі. Так, в Європі до 2010 року осіб, старших 60 р., буде більше, ніж молодих у віці до 20 р., а в 2020 р. вони будуть складати вже 25 % всього населення [6].У зв'язку із загрозливими масштабами цієї тенденції Комітетом ВООЗ 2000-2010 рр. оголошені Декадою хвороб кісток і суглобів. Основною метою цієї програми є розробка стратегії щодо покращення якості життя людей з остеопорозом і його ускладненнями, підвищення знань у цій галузі.

На сьогодні остеопороз вважається мультифакторним захворюванням, яке реалізується на багатьох рівнях: молекулярному, клітинному і всього організму. Перші два механізми мають генетичне підгрунтя і пов'язані з порушенням регуляції транскрипційних нуклеарних факторів, що кодують медіатори, які беруть участь в процесі ремоделювання кісткової тканини [2, 4]. Головним клітинним процесом у патологічній кістковій резорбції є остеокластна активність. Внаслідок деяких захворювань баланс між кістковою резорбцією остеокластами і кістковим утворенням остеобластами зміщується в сторону кісткової резорбції, що веде до підвищеного ризику переломів [4].

Дослідження останніх років показують, що при остеопорозі зменшується кількість кісткової маси, змінюється ультраструктура і фізико-хімічні властивості кісткового матриксу. Так, при остеопорозі зменшується товщина шару компактної речовини і трабекул внаслідок збільшення глибини резорбції на ендостальній поверхні, відбувається розрідження і перебудова губчастої речовини за рахунок подовження фази реверсії процесу ремоделювання і зниження швидкості кісткоутворення [2, 9].

Враховуючи епідемічні масштаби цього захворювання, актуальним є вивчення нових станів, які зумовлюють схильність до остеопорозу та підвищений ризик переломів. Метою нашого дослідження було вивчити зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проксимального відділу стегнової кістки у пацієнтів з ХСН на фоні ІХС.

З метою кількісної оцінки МЩКТ використовували "золотий стандарт" у визначенні щільності кісткової тканини [3] – дані двофотонної рентгенівської денситометрії (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DEXA фірми LUNAR) проксимального відділу правої стегнової кістки з вибірковою оцінкою кісткової щільності в окремих зонах (шийка стегна, ділянка Варда, великий вертлюг). Вибірку контрольної групи здійснювали із загальної денситометричної бази здорових осіб, створеної в лікувально-діагностичному центрі ТДМУ[7, 8]. Оцінку змін МЩКТ проводили згідно з критеріями ВООЗ [10]. Для аналізу цифрових даних користувалися загальностатистичними методиками. Було обстежено 75 пацієнтів віком від 40 до 70 років із ХСН різних стадій (за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка) на фоні ІХС, в яких не було тяжкої супровідної патології, що могла б спричинити зміни в кістковій тканині. У 32 осіб діагностовано ХСН I ст. (42,7 %), з них 13 жінок і 19 чоловіків, у 40 – ХСН II-А ст. (53,3 %), з них 17 осіб жіночої статі, 23 – чоловічої, і в 3 – ХСН II-Б ст. (4,7 %): 2 жінки і 1 чоловік.

Із таблиць 1 і 2 видно, що в представників обох статей відбувається зменшення МЩКТ, причому в міру прогресування серцевої недостатності збільшується глибина ураження кісткової тканини. Потрібно відмітити, що частота нормальної МЩКТ серед хворих на ХСН більша у чоловіків, ніж у жінок. Найбільшу кількість випадків остеопенії та остеопорозу зареєстровано в трикутнику Варда, що є підтвердженням проблемності зони шийки стегна щодо можливості переломів. За даними більшості авторів, цей показник є оптимальним для оцінки системних змін МЩКТ [10].

Статистичний аналіз денситомограм обстежених хворих (табл. 3 і 4) показав, що найбільше показники знижу-

Таблиця 1. Частота змін мінеральної щільності кісткової тканини у жінок на ХСН (n= 32)

Стан МЩКТ	ХСН I ст., n= 13			ХСН II-А ст., n= 17			ХСН II-Б ст., n= 2		
	NECK	WARDS	TROCH	NECK	WARDS	TROCH	NECK	WARDS	TROCH
Нормальна	9	6	12	7	4	12	-	-	-
Остеопенія:	4	7	1	7	7	5	1	-	1
I ст.	4	2	1	1	2	3	-	-	-
II ст.	-	4	-	4	3	-	-	-	1
III ст.	-	1	-	2	2	2	1	-	1
Остеопороз				3	6	-	1	2	-

Таблиця 2. Частота змін мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків на ХСН (n= 43)

Стан МЩКТ	ХСН I ст., n= 19			ХСН II-А ст., n= 23			ХСН II-Б ст., n= 1		
	NECK	WARDS	TROCH	NECK	WARDS	TROCH	NECK	WARDS	TROCH
Нормальна	15	8	19	15	7	20	-	-	-
Остеопенія:	4	11	-	8	12	2	1	-	1
I ст.	4	4	-	5	2	1	-	-	-
II ст.	-	5	-	1	7	1	-	-	1
III ст.	-	2	-	2	3	-	1	-	-
Остеопороз	-	-	-	-	4	1	-	1	-

Таблиця 3. Показники денситомограми проксимального відділу правої стегнової кістки пацієнтів з ХСН I ст. (M±m)

Відділ стегнової кістки	Жінки, n=13			Чоловіки, n=19		
	BMD, г/см^2	Young Adult		BMD, г/см^2	Young Adult	
		%	T, ум. од.		%	T, ум. од.
NECK	0,90±0,05	92±4	-0,73±0,04	1,01±0,04	95±4	-0,42±0,01
WARDS	0,76±0,06	83±4	-1,24±0,05	0,83±0,01	87±3	-1,01±0,02
TROCH	0,82±0,07	95±3	0,28±0,03	0,97±0,03	107±6	0,58±0,01

Таблиця 4. Показники денситограми проксимального відділу правої стегнової кістки пацієнтів з ХСН II-А ст. (M±m)

Відділ стегнової кістки	Жінки, n=17			Чоловіки, n=23		
	BMD, г/см^2	Young Adult		BMD, г/см^2	Young Adult	
		%	T, ум. од.		%	T, ум. од.
NECK	0,80 ±0,02	81±2	-1,54±0,03	0,93±0,01	88±1	-1,01±0,02
WARDS	0,63±0,01	69±1	-2,22±0,02	0,73±0,01	76±2	-1,76±0,05
TROCH	0,77±0,05	97±4	-0,19±0,01	0,93±0,03	101±4	0,05±0,04

ються в ділянці шийки і трикутника Варда, що підтверджує дані про першочергові зміни в губчастій кістковій тканині. Відмічено статевий диморфізм у хворих на ХСН: показники МЩКТ (BMD), стандартизовані відхилення МЩКТ пацієнта від середнього популяційного показника ідентичної раси, статі та віку (Young Adult) значно нижчі у пацієнтів жіночої статі. Це можна пояснити тим, що у більшості обстежених жінок була менопауза. А як відомо, з початком менопаузи втрата кісткової тканини становить 2-7 % щороку на відміну від звичайної втрати після 35-40 років (0,2-0,5 % на рік), причому найбільш інтенсивно цей процес відбувається в перші 5 років менопаузи [1].

Дефіцит кальцію в кістковій тканині при ХСН можна пояснити наступним чином. Перш за все, це схожість між механізмами розвитку остеопорозу і ХСН на фоні ІХС атеросклеротичної етіології, оскільки обидва процеси пов'язані з втягненням у процес моноцитарних клітин, які диференціюються в різних випадках, то в "пінисті" клітини, то в остеокласти, котрі зумовлюють кісткову резорбцію. З іншого боку, при ХСН можливий застій у великому колі кровообігу, що зумовлює порушення кальцієвого гомеостазу шляхом набряку слизової оболонки дванадцятипалої кишки і початкового відділу порожньої кишки, що порушує абсорбцію кальцію. Неабияку роль відіграє гормональний статус, тому жінки частіше хворіють в період менопаузи, коли виключається протекторний вплив естрогенів, які знижують резорбцію кісткової тканини.

ВИСНОВКИ 1. МЩКТ зменшується в представників обох статей, причому в міру прогресування серцевої недостатності збільшується глибина ураження кісткової тканини. 2. Частота нормальної МЩКТ серед хворих на ХСН більша у чоловіків, ніж у жінок. 3. Найбільшу кількість випадків остеопенії та остеопорозу зареєстровано в трикутнику Варда. 4. Відмічено статевий диморфізм у хворих на ХСН: показники МЩКТ значно нижчі у пацієнтів жіночої статі.

Література

1. Данильченко Л.І. Швидкість втрати кісткової маси у хворих на менопаузальний остеопороз // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 3(71). – С. 43-45.

2. Дорох Е.А., Никитина Л.И., Кисель Е.М. Остеопороз: некоторые аспекты современной диагностики // Медицинские новости. – 2000. - № 2. – С. 42-44.

3. Жилкин Б.А., Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И. Особенности строения пластинчатой кости позвонков человека при возрастной инволюции и остеопорозе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 4. – С. 476-480.

4. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 1. – С.43-46.

5. Королюк И.П., Шехтман А.Г. Остеопороз: современное состояние проблемы и методы лучевой диагностики // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2005. - № 1. – С.48-55.

6. Марова Е.И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 8-12.

7. Сміян С.І., Масик О.М., Жулкевич Н.І., Корильчук Н.І., Бабінець Л.С. Показники мінеральної щільності кісткової тканини у здорових жителів України (на прикладі Тернопільської області) за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії. Повідомлення І: жіноче населення // Проблеми остеології. – 2000. – Т.3, № 4. – С. 9-16.

8. Сміян С.І., Масик О.М., Жулкевич Н.І. Показники мінеральної щільності кісткової тканини здорових чоловіків за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії // Проблеми остеології. – 2002. – № 2. – С. 9-16.

9. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management // New-York. – P. 327.

10. Kanis J.A., the WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report // Osteoporosis Int. – 1994. – № 4. – P. 368-381.

Кульчиковська О.М.

ЛЕГЕНЕВІ КРОВОТЕЧІ І КРОВОХАРКАННЯ

Вінницький медичний коледж ім.акад. Д.К.Заболотного

ЛЕГЕНЕВІ КРОВОТЕЧІ І КРОВОХАРКАННЯ – В статті поданий аналіз лікування хворих з легеневими кровотечами на тлі гнійно-деструктивних захворювань легень. Встановлена залежність між локалізацією, поширеністю та тривалістю захворювання і ступенем легеневої кровотечі.

ЛЕГОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ И КРОВОХАРКАНЬЕ – В статье представлен анализ лечения больных с легочными кровотечениями на фоне гнойно-деструктивных заболеваний легких. Установлена зависимость между локализацией, распространением и длительностью заболевания и степенью легочного кровотечения.

THE LUNG HAEMORRHAGE AND HAEMOPHTHYSE – The results of the treatment of patients with lung haemorrhages due to the purulative necrotic diseases were analysed in the article. The relation between the location, spreading, duration of disease and the severity of lung haemorrhage was revealed.

Ключові слова: кровохаркання, кровотеча, ускладнення, лікування.

Ключевые слова: кровохарканье, кровотечение, осложнение, лечение.

Key words: haemophthyse, haemorrhage, complications, treatment.

ВСТУП Кровохаркання і легеневі кровотечі нерідко зустрічаються в практиці лікаря-клініциста, особливо пульмонолога. В літературі є одна монографічна робота Д.Л. Яблукова "Бронхолегеневі кровотечі і кровохаркання в клініці туберкульозу і внутрішніх хвороб" (1967).

В клініці грудної хірургії кровохаркання і легеневі кровотечі найчастіше виникають при гострих і хронічних абсцесах, гангрені легень, бронхоектатичній хворобі, кістах, злоякісних новоутвореннях, туберкульозі легень. Дуже рідко кровотечі виникають при актиномікозі і ехінококозі легень.

За даними Л.П. Семеновой (1960 р.) легеневі кровотечі зустрічаються при гнійних захворюваннях легень і пухлинах легень у 24,7 і 37,5 % відповідно. Серед хворих ,оперованих з приводу легеневих кровотеч (18,1 %) складали хворі з гнійними захворюваннями легень (Уткін з співавт, 2003 р.), кровотечі виникли під впливом патологічного процесу на грунті ерозії в фокусі деструкції.

В діагностиці легеневих кровотеч, крім самого факту присутності крові в харкотинні, важливе значення має визначення джерела кровотечі. Особливі труднощі представляють двобічні кровотечі, які виявляються бронхоскопічним методом дослідження.

При гнійних захворюваннях консервативна терапія дає перманентний ефект, а перша значна легенева кровотеча є показанням до хірургічного втручання. За останні десятиліття не зменшується тенденція до зниження легеневих кровотеч, проте клінічні критерії (вікові, генез і фокальність джерела, тривалість основного захворювання тощо), на тлі яких виникає це ускладнення, вимагає додаткового дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В клініці госпітальної хірургії за період з 1985 по 2004 рр. лікувалось 400 хворих з деструкціями легень. Було проведено комплексний аналіз за віком, ступенем кровотечі, рівнем гнійної інтоксикації, локалізацією патологічного процесу, змінами коагулограми та безпосередніми результатами консервативного і хірургічного лікування.

З 400 хворих у 269 діагностувались гострі абсцеси легень. Легеневі кровотечі і кровохаркання спостерігались у 42 із 80 хворих, з множинними абсцесами – 19, з 20 хворих з гангренозними абсцесами – 5, з 4-х хворих з обмеженою гангреною легень – 2, з 8-ми хворих з поширеною гангреною легень – 5, з 19-ти хворих з двобічними абсцесами легень – 3. Таким чином, з 400 хворих з деструкцією легень у 76 (19 %), були легеневі кровотечі (див. табл. 1).

За віком ці хворі розподілялись наступним чином: з 26 хворих від 11 до 20 років кровотеча спостерігалась у 4-х хворих (25,4 %); 21-30 років з 50-ти хворих – у 7-ми хворих (17 %); 31-40 років з 97-ми хворих – у 15 хворих (16 %); 41-50 років з 100 хворих – у 26 хворих (26 %); 51-60 років з 63 хворих – у 11-ти хворих (17,4 %); 61-70 років з 43 хворих – у 12-ти хворих (27,9 %); 71 і більше років з 6-ти хворих – 1 хворий (16,6 %).

Таблиця 1. Розподіл хворих за гострими абсцесами легень, ускладненими легеневою кровотечею і кровохарканням залежно від виду абсцесу

Вид абсцесу	Всього	Одинокі абсцеси	Множинні абсцеси	Гангренозні абсцеси	Обмежена гангрена	Поширена гангрена	Двостор. абсцеси легень
Загальна кількість хворих	400	269	80	20	4	8	19
З них кровотеч і кровохаркань	76	42	19	5	2	5	3
%	19	15,6	23,7	25	50	62,5	15,9

Таблиця 2. Розподіл хворих за гострими абсцесами легень, ускладнених легеневими кровотечами і кровохарканням залежно від віку

Вік хворого	**11-20**	**21-30**	**31-40**	**41-50**	**51-60**	**61-70**	**70 і більше**
Загальна кількість	26	50	97	100	63	43	6
Легенева кровотеча і кровохаркання	4	7	15	26	11	12	1
%	15,4	17	16	26	17,4	27,9	16,6

Ступінь легеневої кровотечі визначався за *Стручковим (*1982*).* Кровотечі I ступеня (крововтрата до 100 мл) відмічені у 69-ти хворих (одноразові - 30, багаторазові – 39); кровотечі II ступеня (крововтрата до 500 мл) - у 9-ти хворих (одноразова – 2, багаторазова -7) ; кровотечі III ступеня (крововтрата більше 500 мл) – у 4 хворих (масивна -1, блискавична – 3).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Враховуючи ступінь гнійної інтоксикації, виділяємо три категорії хворих. У хворих з легким ступенем відмічається субфебрильна температура. В ряді випадків виражена загальна слабкість, іноді відсутній апетит, лейкоцитів до $10x10^9$/л, зсув лейкоцитарної формули вліво, як правило, помірний; при гнійній інтоксикації середньої тяжкості у хворих спостерігалась фебрильна температура, різко виражена загальна слабкість, значно знижений апетит, з'являється анемія (гемоглобін знижений до 80 г/л, кількість еритроцитів знижується до $3x10^{12}$/л, лейкоцитів $10x10^9$/л, більш значний зсув лейкоцитарної формули вліво). Розвивається токсична дистрофія печінки, що клінічно виявляється у збільшенні зсуву функціональних проб в бік утворення грубодисперсних білків. З боку нирок виявляється картина токсичного нефриту. В аналізі сечі з'являється білок, велика кількість лейкоцитів, свіжих еритроцитів, інколи циліндри.

Тяжкий ступінь гнійної інтоксикації визначається загальним станом хворого, гектичним розмахом температури, різко вираженою м'язовою слабкістю, схудненням. В аналізі крові – високий лейкоцитоз (>$15x10^9$/л), різкий зсув лейкоцитарної формули вліво до значної появи юних форм лейкоцитів. Кількість еритроцитів знижується до 2-$1,5x10^{12}$/л, гемоглобін до 60-50 г/л, кольоровий показник в нормі, іноді знижується до 0,7, дистрофія печінки виражена сильніше. В аналізі сечі більша кількість білка, еритроцитів, лейкоцитів.

За ступенем гнійної інтоксикації з 198 хворих легкого ступеня кровохаркання і легенева кровотеча спостерігалась у 24 пацієнтів (12,1 %), середньої тяжкості із 101 – 31 (30,7 %), тяжкого ступеня з 98 – 21 (21,4 %).

За локалізацією - із 225 хворих з ураженням правої легені кровотеча відмічалась у 44 (29,5 %), з 158 хворих з лівобічним ураженням – 28 (18,3 %), із 19 хворих з двобічними абсцесами легень, легенева кровотеча або кровохаркання мало місце у 3-х (15,7 %).

Частіше джерелом кровотечі була нижня частка справа – 18 проти 12 в верхній частці, зліва 11 проти 7 в верхній частці. Питома вага хворих з легеневими кровотечами і кровохарканням, у яких уражена вся легеня: справа – 14, зліва – 11.

Із 76 хворих з легеневими кровотечами і кровохарканням 20 (26,3 %) прооперовано. З них 14 (70 %) одужали (повне одужання), померло - 4 (20 %), виписано без змін - 2 (10 %). З 56 хворих, які лікувалися консервативно, повне одужання відмічено у 35 (62,5 %), покращення – у 14 (25 %), погіршення – у 1 (1,8 %), померло – 5 (8,9 %), виписано без змін – 1 (1,8 %).

Група хворих з хронічними абсцесами легень нараховувала 46, з них кровотечу відмічено у 19 (41,3 %). Розподіл за віком: від 11 до 20 років кровотеча спостерігалась із 4 пацієнтів – 1 (25 %); від 21 до 30 років із 4 хворих – 1 (25 %); від 31 до 40 років із 12 – 8 (66,6 %); 41-50 років із 10 – 4 (40 %); 51-60 років з 11 – 6 (54,4 %). Кровотеча I ступеня – 6 хворих (34,4 %) – одноразова, у 15 була багаторазова. Кровотеча II ступеня – 3 (багаторазова), кровотеча III ступеня не спостерігалась.

Із 15 хворих з легким ступенем гнійної інтоксикації легеневa кровотеча або кровохаркання спостерігалась у 6 (40 %) пацієнтів, середньої тяжкості з 22 була у 11 (50 %) хворих, тяжкого ступеня із 9 хворих була у 2 (22,2 %). За локалізацією з 28 хворих з правобічним ураженням легенева кровотеча і кровохаркання спостерігались у 11 (39,2 %), з ураженням лівої легені із 15 хворих – у 7 (46,6 %), у 3-х хворих з двобічною локалізацією вогнище легеневої кровотечі відмічене у 1 (33,3 %). Як і при гострих абсцесах, найчастіше вогнищем кровотечі була права нижня частка: у 8 хворих із 15 (53,3 %), зліва з 10 була у 5 (50 %), при ураженні лівої легені: справа легенева кровотеча спостерігалась у 3 хворих, зліва з 2 хворих була у 2.

З 16 прооперованих хворих легенева кровотеча спостерігалась у 6 (37,4 %) пацієнтів, із них – 5 (31,6 %) одужали, 1 – помер від супровідної патології. З 30 неоперованих легенева кровотеча спостерігалась у 13 (43,3 %) хворих, з них 11 (36,7 %) виписані із стаціонару з покращенням, 1 – з погіршенням, 1 – без змін. Наводимо клінічний випадок.

Хворий Т., 25 років, 1986 року народження, переведений з терапевтичного відділення місцевої лікарні з симптомами профузної легеневої кровотечі в торакальне відділення. Сім років лікувався амбулаторно і в стаціонарі з приводу туберкульозу легень, в харкотинні інколи не виявляли туберкульозної палички. При поступленні вкрай тяжкий стан, глибокий колапс, різка блідість шкіри, пульс на периферійних артеріях не визначається, АТ 40/0 мм. рт. ст., серцеві тони глухі, з частотою до 150 в хв. В легенях з обох сторін на фоні помірно ослабленого дихання вислуховуються рясні різнокаліберні вологі хрипи, дихання 45 за хв. Для уточнення локалізації джерела кровотечі, хворому вирішено провести бронхоскопію під ЕТН. При підготовці до останньої процедури настала зупинка дихання і серцевої діяльності. Реанімація успішна, після якої проведена бронхоскопія. Джерелом кровотечі визначена нижня частка лівої легені. Протягом всього часу (реанімація, бронхоскопія) хворому внутрішньовенно переливались одногрупна ЕМ, СЗП, серцеві і гемостатичні препарати. Після бронхоскопії терміново хворому виконана торакотомія. На операційному столі була зупинка серця. Повторні реанімаційні заходи ефективні. Проведена лобектомія. Верхня частка, яка залишилась, заповнила плевральну порожнину. Після дренування грудна клітка зашита наглухо. Гемодинаміка стабільна, артеріальний тиск 110/70 мм. рт. ст., дихання 24 за 1 хв, самостійне. Зіниці помірно розширені, на світло не реагують. Хворий не прокидається після наркозу. Запідозрено декортикацію мозку в результаті тривалої гіпоксії мозку. Дегідратаційна терапія виявилась неефективною. Через 3 години хворому вирішено виконати гіпотермію. Внутрішня температура тіла знижена до 32^{0}С. По ходу охолодження проводилась корегуюча терапія порушення кислотно-лужного стану, водно-електролітного балансу. Через добу хворий переведений з гіпотермії в нормотермію, через 2 години опритомнів, став адекватним. В наступні дні у хворого був значний головний біль. Післяопераційний стан тяжкий. На фоні крововтрати хворий переніс двобічну пневмонію, рана загоювалась вторинним натягом. Завдяки старанному догляду стан хворого покращувався і через 6 тижнів після операції виписаний додому, а через півроку повернувся на своє місце роботи.

Успішна резекція нижньої частки лівої легені, яка виконана після 2-разової клінічної смерті хворого, на фоні легеневої кровотечі, дозволила врятувати хворого. Макроскопічно і мікроскопічно у хворого верифікована бронхоектатична хвороба з хронічною пневмонією.

ВИСНОВКИ 1. Частота легеневих кровотеч збільшується з віком, особливо після 20-30 років. 2. Відмічена пряма залежність частоти легеневих кровотеч і кровохаркань від ступеня гнійної інтоксикації, яка відображає активність запального процесу і є взаємозалежними процесами. 3. Легенева кровотеча в більшості випадків при різних захворюваннях легень спостерігалась частіше зліва, при чому з нижніх відділів легені, найбільш часто джерелом легеневої кровотечі була нижня частка. Така локалізація кровотечі пояснюється незадовільним дренуванням лівої легені порівняно з правою, недостатнім кровопостачанням і вентиляцією базальних відділів легені. 4. Частою причиною легеневих кровотеч і кровохаркань є неспецифічні гнійні захворювання легень, на другому місці стоять пухлини легень, потім туберкульоз легень. 5. Хворі з легеневими кровотечами повинні госпіталізуватися в ургентному порядку в торакальне або пульмонологічне відділення з наступним детальним обстеженням і адекватним лікуванням. 6. Лікування легеневих кровотеч починається із застосування консервативних методів терапії, при неефективності останньої протягом 4-6 годин потребує хірургічне лікування.

Література

1. Результати хірургічного лікування хворих на туберкульоз, ускладнений легеневими геморагіями/ Л.А. Грищук, І.Т. П'яточкіна, В.Д. Рудик, Ю.В. Довбуш // Шпитальна хірургія. Тернопіль, 2004. - №3. – С. 57-59.

2. Рентгенендоваскулярні втручання в діагностиці і лікуванні легеневих кровотеч і кровохаркання // О.Н. Мироненко, Н.А. Шаповалов, В.В. Валуйський та ін. // Практична медицина. – 2002.- №2. – С. 117-118.

3. Овчинников А.А. Кровохарканье и легочное кровотечение // Медицинская помощь. – 2002. - №5. – С. 3-12.

4. Уткин М.М., Свиридов С., Сергеев И. Легочные кровотечения: проблема свёртываемости или гемодинамики? // Врач. – 2003. - №9. – С. 30-32.

5. Консервативная терапия легочных кровотечений /М. М. Уткин, Ф.А. Батыров // Российский медицинский журнал. – 2001. - №4. – С. 19-21.

6. Легочное кровотечение (диагностика, дифференциальная диагностика, лечение) /О.Д. Николаева // Журнал практичного лікаря: спеціалізоване інформаційне видання. - 2004. - №4. – С. 14-16.

7. Легочное кровотечение – отдаленный результат эмболизации бронхиальных артерий / Ю.Ф. Некрасов, П.К. Яблонский, В.П. Молодцова // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2003. - №5. – С. 88-91.

8. Диагностика и рентгеноваскулярная хирургия в комплексе гемостатических мероприятий при лечении легочных кровотечний. /В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьев, И.А. Криворучко, и др. // Врачебная практика.- 2003. - №1. – С. 45-49.

Ільницька Л.А., Шумлянський І.В., Вовчок В.В., Сабадишин Р.О.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРИНДОПРИЛУ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського, Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр ім. В.Поліщука

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРИНДОПРИЛУ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ – З метою оцінки клінічної ефективності периндоприлу та вивчення його впливу на добовий профіль артеріального тиску, кардіогемодинаміку, вуглеводний та ліпідний обмін проведено обстеження 43 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом до та після 16 тижнів лікування. В результаті проведеного дослідження встановлено, що периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск, попереджує процеси ремоделювання міокарда, покращує діастолічну функцію ЛШ та є метаболічно нейтральним препаратом.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИНДОПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – С целью оценки клинической эффективности периндоприла, а также изучения его влияния на суточный профиль артериального давления, кардиогемодинамику, углеводный и липидный обмен проведено обследование 43 больных с эссенциальной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом до и после 16 недель лечения.

В результате проведенного исследования установлено, что периндоприл эффективно снижает артериальное давление, предупреждает процессы ремоделирования миокарда, улучшает диастолическую функцию левого желудочка и является метаболически нейтральным препаратом.

RESEARCH OF PERINDOPRIL EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME – With the aim of evaluation of perindopril clinical efficiency and study of its influence on blood pressure daily profile, cardiohemodynamics, carbohydrate and lipid metabolism the examination of 43 patients with essential arterial hypertension and metabolic syndrome before and after 16 weeks of treatment was carried out. In the result of carried out examination it turned out that perindopril is effective in decompression of blood preassure, in adominishing of myocard remodelating processes, in improvement of diastolic function of left ventricle and it is metabolically neutral drug.

Ключові слова: інгібітор АПФ периндоприл, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, кардіогемодинаміка, ліпідний та вуглеводний обмін.

Ключевые слова: ингибитор АПФ периндоприл, артериальная гипертензия, метаболический синдром, кардиогемодинамика, липидный и углеводный обмен.

Key words: ACE inhibitor perindopril, arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiohemodynamics, carbohydrate and lipid metabolism.

ВСТУП Метаболічний синдром (МС) останніми роками привертає до себе увагу кардіологів, ендокринологів, лікарів загальної практики, зважаючи на значну поширеність у популяції (25-35%) та вагоме клінічне значення [1]. Зниження фізичної активності і високовуглеводний характер харчування є основними причинами того, що захворюваність на МС набуває характеру епідемії.

Основою для виділення МС послужили дослідження, які довели наявність патогенетичного зв'язку ожиріння, есенціальної гіпертензії, порушень ліпідного обміну та інсулінорезистентності [2]. Надзвичайно тяжко знайти єдину першопричину у патогенезі МС, настільки тісно вони пов'язані та взаємообумовлені. Якщо первинним є абдомінальне ожиріння, вторинно розвиваються артеріальна гіпертензія (АГ); інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, викликаючи порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Інсулінорезистентність, як першопричина, призводить до розвитку абдомінального ожиріння, порушення обміну, дисфункції ендотелію та АГ.

У ряді випадків артеріальна гіпертензія може бути первинною ланкою у патогенезі МС. Тривала, нелікована або погано лікована АГ викликає погіршення периферійного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну, і як наслідок, викликає відомі ефекти з боку ендотелію, порушення обмінних процесів, призводить до ураження органів – мішеней. Основним проявом ураження серця при АГ є розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яку не можна розглядати виключно як компенсаторну реакцію. Наявність ГЛШ суттєво погіршує прогноз, сприяє розвитку ішемії міокарда, серцевої недостатності, порушень серцевого ритму та раптової смерті [4]. Довготривалі проспективні дослідження виявили залежність ризику ускладнень не тільки від вираженості ГЛШ, але й характеру ремоделювання лівого шлуночка.

Виділення провідних ланок патогенезу МС дозволяє визначити пріоритетні напрямки медикаментозної терапії у цієї категорії хворих. Першочерговим завданням у лікуванні МС є зменшення маси тіла хворого, що досягається модифікацією стилю життя, застосуванням низькокалорійних дієт і підвищенням фізичної активності [3]. Однак, не у всіх випадках при МС вдається досягти належного контролю артеріального тиску, тільки зменшуючи масу тіла. Більшість пацієнтів вимагають призначення антигіпертензивної терапії. Основною вимогою до гіпотензивних препаратів, що застосовуються у хворих з МС, повинна бути їх метаболічна нейтральність. Недопустимо використання препаратів із негативним впливом на вуглеводний та ліпідний обміни. Однією з важливих умов антигіпертензивної терапії є досягнення цільових рівнів АТ: <140/90 мм.рт.ст., а для хворих з цукровим діабетом - < 130/85 мм.рт.ст., оскільки саме при досягненні цих показників спостерігається найменше число серцево-судинних ускладнень. Поліпшенню прогнозу хворих на АГ сприяє також регрес гіпертрофії лівого шлуночка [5].

Зважаючи на вищевикладене, найбільш повно цим вимогам відповідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Більшість сучасних представників цього класу дозволяють контролювати артеріальний тиск протягом 24 годин при одноразовому прийманні, не порушуючи добового ритму, зменшуючи ризик серцево-судинних ускладнень [6]. Застосування ІАПФ попереджає розвиток дисфункції ендотелію, має нефропротективну дію, а також підвищує чутливість тканин до інсуліну. Одним із представників класу ІАПФ є периндоприл, який має певні переваги для призначення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і метаболічним синдромом, цукровим діабетом II типу. Периндоприл належить до ліпофільних препаратів, проходить біотрансформацію у печінці до активної сполуки периндоприлату. Важливою особливістю препарату є те, що він не знижує артеріального тиску у осіб з нормальним його рівнем. Периндоприл – препарат тривалої дії, що дозволяє приймати його 1 раз на добу. Він забезпечує рівномірну гіпотензивну дію протягом доби, не змінюючи природного ритму коливань артеріального тиску, не викликаючи постуральної гіпотонії і компенсаторного збільшення частоти серцевих скорочень [7]. Висока афінність до тканин міокарда, ендотелію судин, ниркових канальців і клубочків забезпечує органопротективну дію периндоприлу. Хороша гіпотензивна активність і переносимість препарату була підтверджена у ряді багатоцентрових досліджень [6-10].

Метою нашого дослідження було оцінити клінічну ефективність периндоприлу та його вплив на внутрішньосерцеву гемодинаміку, ліпідний та вуглеводний обмін у хворих на есенціальну гіпертензію з метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 43 хворих (25 чоловіків та 18 жінок) на помірну есенціальну артеріальну гіпертензію, з надлишковою масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) становив (33,1±1,4 кг/м^2). Середній вік пацієнтів скла-

дав 53,2±4,7 роки. Тривалість захворювання становила 9,2±2,6 роки. У дослідження не включали пацієнтів із вторинною артеріальною гіпертензією, перенесеними інфарктом міокарда та гострим порушенням мозкового кровообігу, вадами серця, фібриляцією передсердь, хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Пацієнтам проводили вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень (ЧСС), добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, доплер-ЕХО-КГ, визначення рівня загального холестерину, тригліцеридів, б та в – ліпопротеїнів, глюкози, креатиніну, калію.

Контроль АТ здійснювався щоденно в перші 2 тижні спостереження, згодом – кожні 7 днів до закінчення терміну дослідження. Добовий моніторинг АТ був проведений на початку і після закінчення дослідження за допомогою апарату Schiller BR-102 (Швейцарія). Оцінювали середній добовий систолічний (САТс) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТс), середній денний та нічний систолічний та діастолічний артеріальний тиск, індекс перевантаження тиском.

ЕХО-КГ виконували на ультразвуковій системі "Aloka-680-EX" (Японія) у М- і В- режимах. Визначали наступні показники: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП, см), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР, см), кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР, см), товщину задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (ТЗС, см); товщину міжшлуночкової перетинки у діастолу (ТМШП, см). Визначали кінцево-систолічний (КСО, см^3) та кінцево-діастолічний (КДО, см^3) об'єми лівого шлуночка за формулою "площа-довжина", з наступним розрахунком ударного об'єму (УО, см^3), фракції викиду (ФВ, %), хвилинного об'єму крові (ХОК, л/хв). Розраховували фракцію укорочення передньозаднього розміру (ФУ, %), швидкість циркулярного вкорочення (Vcf, окр/с); масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) за формулою L.Teicholz; індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), г/м^2) та відносну товщину стінок (ВТС) лівого шлуночка за формулою:

$$ВТС = \frac{(ТЗС + ТМШП)}{КДР}$$

При дослідженні діастолічної функції визначали: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е(см/с); максимальну швидкість у систолу передсердь А (см/с), інтеграл швидкості-часу раннього діастолічного наповнення ІЕ, інтеграл швидкості- часу в систолу передсердь ІА, час сповільнення раннього діастолічного наповнення DT (с). Розраховували Е/А, ІЕ/ІА, час ізоволюмічної релаксації (IVRT,с). У всіх пацієнтів був зареєстрований вихідний "гіпертрофічний" тип діастолічного трансмітрального кровотоку.

Хворі були розділені на 2 групи залежно від геометричної моделі лівого шлуночка:

І група – з концентричним ремоделюванням ЛШ (ММЛШ не збільшена, ВТС≥0,45) – 22 хворих (51,2%);

ІІ група – з концентричною гіпертрофією (ММЛШ збільшена, ВТС ≥ 0,45) – 21 хворий (48,8%).

Оскільки для розрахунку маси міокарда ЛШ була застосована формула L.Teicholz, то за граничне значення ІММЛШ приймали 80 г/м^2 [4].

Добове моніторування АТ, ЕХО-КГ, визначення рівня глюкози та ліпідограму проводили після 5-7-денного безмедикаментозного періоду та після 16 тижнів терапії інгібітором АПФ периндоприлом (препарат "Престаріум" виробництва "Серв'є", Франція). Лікування розпочинали з дози 2 мг/д, титруючи її до 4 мг/д протягом 2 тижнів, а при задовільному та незадовільному ефекті через 4 тижні терапії збільшували до 8 мг/д. За хороший ефект вважали досягнення цільового рівня АТ≥140/90 мм рт. ст.

Отримані результати дослідження оброблялись за методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Exel 97, з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз показників вимірювання АТ показав, що через 4 тижні від початку приймання препарату хороший ефект спостерігався у 23 хворих (53,5%), задовільний (зниження діастолічного АТ на 10 мм рт.ст.) – у 7 (16,3%). У 1 пацієнта з'явились побічні дії у вигляді свербіжу, висипання на шкірі, у зв'язку із чим препарат був відмінений, хворий був виключений із дослідження. Пацієнтам із незадовільним (зниження діастолічного АТ менше ніж на 10 мм рт.ст.) та задовільним клінічним ефектом доза була збільшена вдвічі (до 8 мг/д). Трьом пацієнтам із цієї категорії ще через 4 тижні приймання доза була знижена до вихідної (4 мг/д) у зв'язку із появою головного болю, сухого кашлю та підвищення рівня креатиніну > 180 мкмоль/л. Середня доза периндоприлу становила 5,5±0,6 мг/д.

У кінці курсу хороший ефект був досягнутий у 35 пацієнтів (83,3%), задовільний – у 7 (16,7 %).

При аналізі добового моніторування АТ відмічено, що наприкінці курсу лікування середньодобовий систолічний АТ знизився від (165,7±3,4) до (138,6±2,9), мм рт.ст. ($p<0,05$); середньодобовий діастолічний АТ – від (105,3±1,8) до (88,2±2,3) мм рт.ст. ($p<0,05$). Нормалізація АТ, що спостерігалась у 23 хворих через 4 тижні від початку терапії периндоприлом, зберігалась у подальшому протягом 12 тижнів. Це свідчить про відсутність розвитку толерантності до препарату при його систематичному прийманні. Епізодів гіпотонії у процесі лікування відмічено не було. У більшості хворих при регулярному прийманні периндоприлу спостерігалась нормалізація добового профілю артеріального тиску. Так, у пацієнтів з недостатнім зниженням систолічного та діастолічного АТ у нічний період ("non-dipper") або переважанням нічного АТ над денним ("night-peaker") приймання препарату сприяв більш значному зниженню АТ у нічний час порівняно з його зниженням у денний період. У хворих з нормальним добовим профілем АТ ("dipper") лікування периндоприлом суттєвого впливу на добові індекси систолічного та діастолічного АТ не здійснювало.

Аналіз змін кардіогемодинаміки після проведеної терапії периндоприлом у І та ІІ групах хворих виявив наступне (табл.1). Як у І, так і ІІ групі хворих виявилась тенденція до зменшення ТЗС та ТМШП, однак ці зміни були недостовірними. До кінця 16-го тижня лікування у ІІ групі достовірно зменшились КДР і КДО, що обумовлено зменшенням перед- і постнавантаження на ЛШ. Відповідно у цій групі зменшився ІММЛШ з (96,71±2,27) до (85,08±2,05) г/м^2, $p<0,05$. Отже, регрес гіпертрофії ЛШ у хворих ІІ групи відбувся за рахунок гемодинамічного розвантаження серця, зменшення розмірів його порожнини. У пацієнтів І групи спостерігалась тенденція до зменшення ІММЛШ, однак ці зміни були недостовірними, що може бути обумовлено нормальним вихідним його значенням. Приймання периндоприлу не супроводжувався суттєвою динамікою показників скоротливої здатності ЛШ – фракція викиду до та після лікування у І групі склала (64,85±3,22) та (66,78±1,76)%, у ІІ групі – (59,43±3,60) та (65,01±2,83)% відповідно. Застосування периндоприлу не супроводжувалось статистично достовірною зміною ЧСС.

Інгібітори АПФ не мають будь-яких якостей, які могли б обмежити їх використання при діастолічній дисфункції ЛШ. Їх висока ефективність пов'язана, перш за все, із зменшенням гіпертрофії міокарда і покращенням його еластичних характеристик. За вираженістю цього ефекту ІАПФ не мають собі рівних, що пов'язано як з їх прямим впливом на міокард внаслідок блокади локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, так і з опосередкованим – за рахунок зниження артеріального тиску і зменшення навантаження на лівий шлуночок [9, 10,11].

Нормалізація артеріального тиску при терапії периндоприлом тривалістю 16 тижнів супроводжувалась змінами показників раннього діастолічного наповнення (збільшенням

Таблиця 1. Зміни показників кардіогемодинаміки у I та II групах хворих до та після терапії периндоприлом

Показники	I група		II група	
	до лікування n = 22	після лікування n = 22	до лікування n = 21	після лікування n = 20
ТЗС, см	1,19±0,02	1,14±0,02	1,23±0,02	1,20±0,01
ТМШП, см	1,21±0,02	1,16±0,02	1,27±0,02	1,24±0,02
КДР, см	4,61±0,11	4,70±0,11	5,32±0,11	4,81±0,12*
КДО, $см^3$	97,39±2,74	102,17±2,43	135,94±2,87	108,55±3,02*
ІММ ЛШ, $г/м^2$	79,42±3,14	77,09±1,89	96,71±2,27	85,08±2,05*
ФВ, %	64,85±3,22	66,78±1,76	59,43±3,60	65,01±2,83

Примітка: * - різниця між показником до і після лікування достовірна.

швидкості Е) та систоли передсердь (зменшенням швидкості А), і як наслідок – збільшенням Е/А із 0,61±0,11 до 0,93±0,09 (p<0,05) у першій групі, із 0,52±0,08 до 0,98±0,09 (p<0,05) у другій групі. Більш виражені позитивні зміни параметрів трансмітрального кровотоку відмічались у хворих другої групи, вони були пов'язані із зміною тривалості IVRT та швидкості А. Це свідчить про зменшення навантаження об'ємом на ЛШ при системній вазодилатації, викликаній периндоприлом. З цими змінами узгоджується достовірне зменшення КДР та КДО, а також ІММЛШ.

Встановлено, що периндоприл не здійснював негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін (табл. 2). Так, відмічалась тенденція до зниження рівня загального холестерину з (7,91±0,84) до (6,23±0,79) ммоль/л; тригліцеридів з (1,93±0,43) до (1,80±0,37) ммоль/л при достовірному підвищенні рівня б – ліпопротеїнів з (0,74±0,10) до (1,02±0,09) ммоль/л, p<0,05. Отримані результати узгоджуються з даними літератури про метаболічну нейтральність інгібіторів АПФ та їх позитивний вплив на ліпідний обмін.

Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного обміну та глюкози до та після терапії периндоприлом

Показник	До лікування n = 43	Після лікування n = 42
Холестерин, ммоль/л	7,91±0,84	6,23±0,79
Тригліцериди, ммоль/л	1,93±0,43	1,80±0,37
α – ліпопротеїни, ммоль/л	0,74±0,10	1,02±0,09 *
Глюкоза, ммоль/л	5,82±0,49	5,61±0,67

Примітка: * - різниця між показником до і після лікування достовірна.

ВИСНОВКИ 1. Застосування периндоприлу у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом протягом 16 тижнів виявило хорошу переносимість препарату; обумовило досягнення цільових рівнів артеріального тиску у 83% пацієнтів; сприяло нормалізації порушеного добового профілю артеріального тиску.

2. Інгібітор АПФ периндоприл попереджує процеси ремоделювання міокарда, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка. При тривалому його прийманні (16 тижнів) спостерігається достовірне зменшення ІММЛШ у пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ за рахунок гемодинамічного розвантаження. Відмічений позитивний вплив на діастолічну функцію ЛШ, що виявилось у збільшенні Е/А, зменшенні DT та IVRT.

3. Периндоприл не здійснює негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін, не підвищуючи рівня глюкози, загального холестерину, тригліцеридів. В результаті 16-тижневого приймання препарату відмічене достовірне підвищення рівня б – ліпопротеїнів.

Література

1. Kuczmazski R.J., Flegal K.M., Campbell S.M., Johnson C.L. Increasing prevalence of overweight among US adults // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 205-211.

2. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 374-381.

3. Chobanian A.V., Barkis G. L. et al. The Seventh Report of the Joint National Commitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 19. – P. 2560-2572.

4. Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію // Методичні рекомендації. – К., 2002. – 24 с.

5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможности обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии // Кардиология. – 1998. – №5. – С.80-85.

6. Randomised trial of a perindoprill-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1039.

7. The European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease investigators // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.

8. Brady A. ASCOT – 14 % reduction in all-cause mortality with amlodipine/perindopril // Br. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 12. – P. 91-93.

9. Anderson A., Morgan O., Morgan T. et al. Effectiveness of blood pressure coutrol with once daily administration of enalapril and perindopril // Am. J. Hypertension. – 1994. – № 7. – P. 371-373.

10. Чазова И.Е. Российская многоцентровая програма ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике // Consilium medicum. – 2002 (4). – N3. – С. 125-129.

9. Белоусов Ю.Б., Ханина Н.Ю., Упницкий А.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вопросы патогенеза, диагностики, лечения // Клиническая медицина. - 2001. - №2. - С. 17-20.

10. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Дисфункція міокарда та принципи патогенетичного лікування хронічної серцевої недостатності // Лікування і діагностика. - 1999. - №2-3. - С. 16-23.

11. Cleland J.G.F., Tendera M., Adamus J. et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure in CHF study // Eur. J. Heart Failure. – 1999. – Vol. 3. – P. 211-217.

Ковальчук М.Т.

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ (АД) – патологія, що розглядається, є дуже актуальною проблемою дерматології, педіатрії, алергології, імунології. За даними епідеміологічних досліджень у різних країнах на АД страждає від 10 до 28 % дітей і кількість хворих постійно збільшується. Поки що причина цього явища невідома. Важливість проблеми і в тому, що АД розвивається в ранньому віці, швидко набуває хронічного характеру, що призводить до зниження соціальної адаптації та інвалідизації дітей. Впродовж останніх десятиріч відбулися певні зміни в клінічній характеристиці АД, а саме, почастішали випадки переходу гострих форм у хронічні. На основі власних спостережень, узагальнення даних, опублікованих у літературних джерелах, автор пропонує власний аналіз сучасних даних стосовно патогенезу, чинників розвитку АД у дітей, епідеміології, діагностики, класифікації, клініки, перебігу, підходів до лікування та профілактики рецидивів цієї поширеної патології. Пропонована узагальнена інформація допоможе практичним лікарям сформувати цілісне уявлення про сучасний стан проблеми АД.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (АД) – патология, которая рассматривается, является актуальной проблемой дерматологии, педиатрии, аллергологии, иммунологии. По данным эпидемиологических исследований в разных странах АД страдает от 10 до 28 % детей и количество больных постоянно увеличивается. Пока что причина этого явления неизвестна. Важность проблемы и в том, что АД развивается в раннем возрасте, быстро набирает хронического характера, что приводит к снижению социальной адаптации и инвалидизации детей. На протяжении последних десятилетий состоялись изменения в клинической характеристики АД, стали частыми случаи перехода острых форм в хронические. На основе собственных наблюдений, обобщения данных, опубликованных в литературных источниках, автор предлагает собственный анализ современных данных, касаясь патогенеза, факторов развития АД у детей, эпидемологии, диагностики, классификации, клиники, течения, подходов к лечению и профилактики рецидивов этой распространенной патологии. Предложенная обобщенная информация поможет практическим врачам сформулировать целостное представление о современном состоянии проблемы АД.

ATOPIC DERMATITIS – Atopic dermatitis (AD) as a pathology that is considered is very actual problem of dermatology, pediatry, allergology and immunology. According to epidemiologic investigation data 10-28 % children in different countries suffer from AD and these figures constantly increase. A cause of this phenomenon is still unknown. Importance of the problem is also young age of the disease beginning and early chronization of children. It results in social desadaptation and invalidization of children. AD clinical features changes such as more frequent transformation of acute forms in to chronic ones were happened during the last decades. On the basis of our observations and previously published scientific data the author offers the own analysis of modern data about pathogenesis, progression factors of AD in children, epidemiology, diagnostics, classification, clinical features, course, treatment and relapse prophylaxis of this spread pathology. The proposed summarized information will help to practitioners to form total conception about modern state of AD problem.

Ключові слова: атопічний дерматит, патогенез, клініка, лікування.

Ключевые слова: атопический дерматит, патогенез, клиника, лечения.

Key words: atopic dermatitis, pathogenesis, clinics treatment.

АД – одна з найбільш актуальних проблем наукової і практичної дерматології. Вона обумовлена значним поширенням цієї патології, тенденцією до збільшення кількості випадків АД, резистентністю до лікування і відсутністю радикальних методів терапії. Це проблема не тільки дерматологічна, а й педіатрична та алергологічна. АД може призводити до обмеження соціальної, психологічної та фізичної активності хворих [1, 3, 5, 25, 30, 32, 33].

Визначення. Атопічний дерматит (АД) – це хронічна хвороба, яка розвивається в дітей із генетичною схильністю до атопії, в основі якої лежить хронічне запалення шкіри, що порушує природну реакцію шкіри на зовнішні і внутрішні подразники та проявляється вираженим свербежем, віковою динамікою змін на шкірі, що характеризуються еритемою, папульозно-везикулярним висипанням, ексудацією, а згодом сухістю шкіри, лущенням, ліхеніфікацією, екскоріаціями, що мають поширений або обмежений характер [23,24].

Епідеміологія. Поширеність АД серед дітей розвинутих країн складає 10-28 %, а в структурі алергічних хвороб частка АД дорівнює 50-75 %. Впродовж останніх десятиріч спостерігають прогресуючий ріст захворюваності на АД [5,19,27]. Так, в європейських країнах у популяції дітей, народжених до 1960 року, поширеність АД коливалась у межах 1,4-3,1 %, у дітей, народжених після 1970 року – сягнула 20,4 %. Дослідження поширеності АД з різних причин ще недосконалі, тому, як вважають, ці показники занижені в 10-20 разів. Тяжкі форми АД суттєво знижують якість життя хворого та його сім'ї, сприяють формуванню психосоматичних зрушень, а в 40-50 % дітей, що страждають на АД, в подальшому розвивається бронхіальна астма, поліноз або алергічний риніт.

Чинники ризику розвитку АД. Вважають, що провідними чинниками ризику розвитку АД є ендогенні (спадковість, атопія, гіперреактивність шкіри), а екзогенні чинники сприяють маніфестації хвороби. Атопічні хвороби (поліноз, харчова алергія, бронхіальна астма) частіше виявляють по лінії матері (60-70 %), рідше – по лінії батька (18-22 %). За наявності атопічних хвороб у обох батьків ризик розвитку АД у дитини складає 60-80 %, у одного з батьків – 45-50 %.

Загальновизнано, що основою розвитку АД є генетично детермінована (мультифакторійний полігенний тип успадкування) своєрідність імунної відповіді організму на зовнішні алергени. Особливістю такого генотипу є поляризація імунної відповіді з переважанням активування Th2, що супроводжується гіперпродукцією загального IgE та специфічних IgE-антитіл [1,3,24].

До екзогенних чинників, що сприяють розвитку та загостренню АД, належать харчові та інгаляційні алергени. Для дітей першого року життя найчастішими харчовими алергенами є білки коров'ячого молока, злаків, яєць, риби і морських продуктів, сої, шоколад, какао, кава, гриби, мед, морква, помідори, полуниці, малина, суниці, смородина, виноград, горіхи, селера. До середньої алергенної активності відносять апельсини, персики, абрикоси, банани, зелений перець, горох, кукурудзу, гречку. Слабку алергенну активність мають зелені та жовті яблука й груші, біла черешня, аґрус, кабачки, кисломолочні продукти тощо. З віком чутливість дітей, хворих на АД, до харчових алергенів знижується, проте збільшується чутливість до інгаляційних алергенів, а згодом розвивається полівалентна алергія. Найчастішими інгаляційними алергенами є пилкові алергени під час цвітіння трав, кущів, дерев, кліщові алергени, що знаходяться у домашньому та бібліотечному пилу. У віці 5-7 років формується також сенсибілізація до епідермальних алергенів (шерсті собак, кролів, котів, овець) [3,5,10].

Бактерійні, грибкові, лікарські, вакцинальні алергени в більшості випадків виступають в асоціації із перерахованими вище алергенами в ролі тригерів (чинників, що мають переважно провокуючий вплив за рахунок посилення окремих ланок механізму алергії) [25].

До неалергенних чинників, що сприяють загостренню АД, відносять психоемоційні навантаження, зміни метеоситуації, тютюновий дим, харчові добавки. Механізм впливу цих чинників достеменно нез'ясований.

Окрім цього, у розвитку АД мають значення нераціональне вигодовування дітей раннього віку, порушення догляду за шкірою з використанням засобів, що призначені для дорослих (мила, шампуні, креми, лосьйони), які сприяють пересушуванню шкіри, розвиткові алергійних реакцій. Синтетичні мийні засоби можуть потрапляти в організм через дихальні шляхи, шляхом контакту із білизною.

Патогенез АД досить складний, поліфакторний за умови провідної ролі імунних зрушень. У хворих на АД розвивається хронічне алергійне запалення шкіри. В патогенезі АД можна виділити такі ланки:

· проникнення антигенів в організм внаслідок порушення цілісності біологічних мембран;

· презентація антигену макрофагами на молекулі головного комплексу гістосумісності II класу та експресія антигенів клітинами Лангерганса, кератиноцитами, лейкоцитами;

· активація Т-лімфоцитів, посилене диференціювання Tho у Th2, Т-клітини пам'яті мігрують у шкіру з їхньою експресією на кератиноцитах, клітинах Лангерганса, ендотеліоцитах;

· активація синтезу й секреції цитокінів-інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13), які беруть участь у розвитку запалення;

· збільшення продукції загального IgE і специфічних IgE-антитіл;

· фіксація IgE їхніми Fc-фрагментами до специфічних рецепторів на мембранах опасистих клітин і базофілів; при повторному контакті з алергеном його впізнають фіксовані на опасистих клітинах антитіла, відбувається активація опасистих клітин і звільнення медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну, кінінів, які обумовлюють розвиток ранньої фази алергічної відповіді); відбувається також синтез простаноїдів, тромбоксанів, лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів, які беруть участь у формуванні пізньої фази алергічної відповіді;

· збільшення експресії молекул клітинної адгезії на поверхні лейкоцитів, ендотеліальних клітин, що сприяє міграції лейкоцитів, еозинофілів і сприяє розвитку хронічного алергічного процесу;

· інфільтрація шкіри лімфоцитами, еозинофілами, опасистими клітинами, нагромадження у вогнищах запалення нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів.

В результаті названих механізмів реалізується алергічне запалення з переважною локалізацією у шкірі [1,3,22,23,24,25,30].

Діагностичний алгоритм АД. У ньому виділяють обов'язкові та додаткові критерії.

1. Обов'язкові критерії:

· свербіж;

· типова морфологія й локалізація висипання (у дітей на обличчі і розгинальних поверхнях кінцівок; у дорослих – ліхеніфікація, екскоріації на згинальних поверхнях кінцівок);

· хронічний рецидивний перебіг.

2. Додаткові критерії:

· сухість шкіри (ксероз);

· іхтіоз (сухість) долонь;

· локалізація висипання на кистях і ступнях;

· хейліт (запалення слизової оболонки губ);

· екзема сосків;

· початок хвороби у ранньому дитячому віці;

· рецидивний кон'юнктивіт (алергійний);

· еритродермія;

· суборбітальні складки Дені-Моргана;

· підвищена сприйнятливість до інфекційних уражень шкіри;

· кератоконус (конічне випинання рогівки ока);

· передні субкапсулярні катаракти;

· тріщини за вухами;

· реакція негайного типу при шкірному тестуванні;

· високий рівень IgE у сироватці крові.

Зазначені критерії, запропоновані робочою групою членів Американської академії, Американського коледжу й Об'єднаної Ради з алергії, астми та імунології.

Вікові стадії розвитку АД. Виділяють такі вікові стадії розвитку АД.

1. Малюкова стадія – у дітей віком від 2-3 місяців до 3 років. Вибіркова локалізація висипання – обличчя, за винятком носо-губного трикутника, рідше шкіра верхніх і нижніх кінцівок, тулуб, сідниці. Елементи висипання: еритема, набряклість, мікровезикули, ексудація (мокнення), кірочки, лущення, тріщини на окремих ділянках зазначеної вище локалізації. Дермографізм, червоний або змішаний, свербіж різної інтенсивності. Патоморфологічні зміни в основному в епідермісі: спонгіоз, акантоз, паракератоз.

2. Дитяча стадія – у віці від 3 до 12 років. Переважна локалізація висипки на згинальних поверхнях кінцівок, шиї, ліктьових та підколінних (згинах) ямках, тильній поверхні кистей. Елементи висипки: еритема різної вираженості, ліхеніфікація як наслідок постійного розчухування; папули, бляшки, екскоріації, геморагічні кірочки, тріщини на долонях, пальцях, підошвах, шкіра суха, лущиться, гіперпігментація повік, поява складки Дені-Моргана під нижньою повікою. Свербіж різної інтенсивності, дермографізм білий або змішаний. Патоморфологічні зміни в дермі переважають над змінами в епідермісі: в останньому акантоз, рідко спонгіоз, в дермі – проліферація й набрякання ендотелію судин, інфільтрати з лімфоцитів, опасистих клітин, моноцитів, фібробластів, еозинофілів.

3. Підліткова стадія – у віці від 12 до 18 років. Локалізація висипки на обличчі (періорбітальна, періоральна), шиї ("декольте"), ліктьових згинах, тильна поверхня кистей, зап'ястя. Елементи висипки: ліхеноїдні папули, ліхеніфікація, екскоріації, геморагічні кірочки. Свербіж виражений, невротичні реакції, порушення сну. Дермографізм білий, стійкий. Патоморфологічні зміни в шкірі як у дитячій стадії.

За поширеністю процесу на шкірі виділяють такі **форми АД.**

1. Обмежений АД: вогнища ураження у ліктьових і підколінних згинах або на кисті чи зап'ясті, або на передній поверхні шиї. Свербіж помірний. Інші ділянки шкіри незмінені.

2. Поширений АД (більше 5 % площі шкіри): локалізація – шия, передпліччя, зап'ястя, кисті, ліктьові та підколінні ямки, рідше груди, спина. Поза вогнищами ураження шкіра має землисто-сіре забарвлення, іноді висівкоподібне лущення. Свербіж інтенсивний.

3. Дифузний АД: найтяжча форма, що характеризується ураженням всієї шкіри за винятком долонь і носо-губного трикутника. Свербіж виражений, в ділянці спини і кінцівок скальпуючий, що призводить до глибоких розчухів, які залишають після себе депігментовані рубчики.

Звичайно ж, бувають і перехідні форми.

Лікування повинно бути тривалим, комплексним з урахуванням даних анамнезу та відповідних обстежень. Основне завдання – зменшити або усунути свербіж, запальні зміни на шкірі, по можливості корекція супровідної патології. Однак, навіть з урахуванням сучасних даних про АД, лікування не завжди дає бажані результати (резистентність АД до лікування, невиконання хворим і батьками настанов лікаря тощо).

Прогноз. Дані стосовно повного одужання хворих на АД різні (17-30 %). У більшості хворих АД триває впродовж усього життя. Несприятливими чинниками щодо одужання є: атопічні хвороби (особливо бронхіальна астма) у матері чи обох батьків, початок стійкої висипки у віці 1-3 місяців, поєднання АД із бронхіальною астмою, звичайним іхтіозом та інші. Спонтанні ремісії у незначної кількості хворих можливі у віці 2-3 років чи пізніше під час статевого дозрівання.

Дієтологічні рекомендації. Усунення харчових алергенів із раціону дитини, а у випадках грудного вигодовування теж із раціону матері. Тривалість усунення із раціону харчових алергенів визначається індивідуально і повинна тривати не менше 6-12 місяців.

Контроль за довкіллям.

1. Матраци, подушки використовувати у щільних пластикових конвертах, білизну необхідно щотижнево кип'ятити, подушки із синтетичних матеріалів із двома пошивками.

2. В кімнаті не повинно бути багато м'яких меблів, килимів.

3. Регулярне ретельне прибирання кімнат, особливо видаляти пил із місць його найбільшого нагромадження, використовувати пилососи, прибирання проводити в час відсутності хворої дитини.

4. Підтримання у квартирі низької вологості, що зменшує вірогідність розмноження кліщів домашнього пилу.

5. В дитячій кімнаті не повинні знаходитись телевізор, комп'ютер (у них підвищена концентрація домашнього пилу).

6. Не використовувати одяг із вовни та хутра тварин, не відвідувати місця, де перебувають тварини.

7. В період цвітіння трав, кущів, дерев обмежити прогулянки у вітряну та сонячну погоду.

8. Не проводити лікування фітопрепаратами у хворих з алергією до пилку, не використовувати рослинні косметичні засоби (мило, шампуні, креми).

9. Не бажані інтенсивні фізичні навантаження (посилене потіння, а піт є подразнюючим чинником, уникати гарячих ванн).

10. По можливості оберігати дитину від психоемоційних стресів.

Фармакотерапія

Загальна терапія

1. Антигістамінні препарати зменшують негативні впливи гістаміну. Показанням для їх застосування є загострення АД і виражений свербіж [1,2,15,23]. Особливістю антигістамінних препаратів першого покоління (димедрол, перитол, дипразин, супрастин, тавегіл, феністил, фенкарол) є те, що вони легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і справляють седативний ефект. Фенкарол і перитол ще мають антисеротонінний ефект. Димедрол, дипразин (піпольфен) використовують рідше у зв'язку із ризиком розвитку побічних ефектів.

Антигістамінні препарати другого покоління (астемізол, лоратадин (кларитин), зіртек, терфенадин)) не мають седативної дії, їх дія починається швидко і є тривалою, вони гальмують алергічні реакції і мають протизапальні властивості. Їх не рекомендують дітям до дворічного віку (крім кларитину).

Вивчення ефективності препарату телфаст у хворих на АД тільки починається.

2. Мембраностабілізуючі препарати. Кетотифен (задитен) проявляє свій ефект після 2-4 тижнів його застосування, а тривалість курсу лікування 3-4 місяці.

Налкром рекомендують у гострій і підгострій стадіях АД у комбінації з антигістамінними препаратами, тривалість курсу лікування від 1,5 до 6 місяців [2,18,31].

3. Вітаміни. Рекомендують тільки вітамін B_{12} (кальцію пантотенат) і вітамін B_6 (піридоксин), хоча краще переноситься його ферментна форма піридоксальфосфат; бета-каротин, який підвищує стійкість мембран лізосом та мітохондрій, стимулює імунну систему та регулює перекисне окислення ліпідів.

4. Імуномодулятори не призначають у випадках звичайного неускладненого АД. Хворим на АД, який поєднується з полінозом, рекомендується призначати вілозен (екстракт тимусу) [26]. Використання пептичного імунокоректора імунофану у хворих на АД призводить до швидшої і тривалішої клінічної ремісії, нормалізації показників В-системи імунітету порівняно з традиційною терапією [25]. Використання імуналу і веторону, що мають імуностимулювальну та адаптаційну дію, у пацієнтів з АД сприяє підвищенню терапевтичного ефекту, зменшенню числа рецидивів й корекції імунологічних показників. Внутрішньовенне введення людського імуноглобуліну є ефективне в комплексному лікуванні АД і дозволяє зменшити клінічні прояви, рівень Ig E та дозу системних глюкокортикоїдів у стероїдзалежних хворих на АД [29].

5. Ферменти. Застосування ферментного препарату "Вобензим" у хворих на АД сприятливо впливає на відновлення порушень травлення і всмоктування [14,15,18,31].

6. Сорбенти, ферментні препарати. Застосування ентеросорбентів у період загострення АД сприяє ще й елімінації імунних комплексів [9,22].

7. Антибіотики показані у випадках розвитку піодермічних процесів та неефективності зовнішньої антибактеріальної терапії.

8. Кортикостероїди використовують короткими курсами у надзвичайно тяжких випадках АД, добова доза в розрахунку на преднізолон складає 0,8-1 мг/кг/добу [20,21,28].

За наявності показань використовують і інші групи препаратів з метою корекції виявленої патології. Не рекомендують широко використовувати інвазивні методи лікування (плазмаферез, гемосорбція), а також інфузійну терапію.

Місцева терапія

Вона є невід'ємною частиною комплексного лікування АД, а у випадках обмежених форм навіть єдиною та основною. Основу місцевої терапії на сучасному етапі складають глюкокортикостероїдні мазі, креми, лосьйони.

Загальні правила застосування топічних кортикостероїдів.

1. Їх не використовують для профілактики АД.

2. Перевагу віддають препаратам із високою ефективністю та безпечністю, що мають пролонговану дію (застосування 1 раз на добу).

3. Лікування починають із призначення препаратів, які мають сильну протизапальну дію впродовж 3-5 днів, а надалі використовують препарати слабшої дії.

4. Перевагу віддають коротким інтермітуючим курсам, не застосовують тривале безперервне використання.

5. Фторовмісні кортикостероїди не застосовують дітям перших років життя, а також на шкіру обличчя, шиї, складок, аногенітальні ділянки.

Найуживанішими є такі топічні стероїдні препарати: адвантан, елоком, апулеїн [3,4,6,7,8,13,16]. У випадках, ускладнених бактерійною чи дріжджовою інфекцією, показаний тридерм [11], а на обмежені ліхеніфіковані ділянки – бетасалік, преднікарб.

Ефективно діє на стафілококові ускладнення бактробан (мупіроцин) [12].

Первинна профілактика АД передбачає попередження сенсибілізації дитини, особливо в сім'ях, де є випадки алергічних хвороб.

Вторинна профілактика передбачає попередження маніфестації хвороби, її загострень у сенсибілізованих дітей.

Література

1. Атопический дерматит: Руководство для врачей / Под. ред. Т.В. Проценко: – Донецк: Мединфо, 1998. – 108 с.

2. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. – М., 2001. – С. 47-49.

3. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – М.: Медицина, 1999. – 240 с.

4. Билая И.Н. Особенности течения и лечения атопического дерматита при наличии сопутствующей патологии // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 1999. – № 2. – С. 71-73.

5. Бойко С.Ю. Удосконалення методів лікування атопічного дерматиту з урахуванням деяких показників амінокислотного обміну: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – К., 1996. – 22 с.

6. Бочаров В.А. Синдром нейроэндокринных нарушений при атопической болезни // Дерматология и венерология. – 1997. – № 1. – С. 31-33.

7. Данилов С.И., Пирятинская В.А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов // Русский мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 6. – С. 34.

8. Данилов С.И., Пирятинская В.А., Лилаева А.М. Элоком – эффективность и безопасность в дерматологической практике // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 5. – С. 53-54.

9. Зайцева Н.Е., Пьянкова А.В. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта у детей с атопическим дерматитом // VII Український з'їзд дерматовенерологів (7-9 вересня 1999 р.): Тези доповідей. – К., 1999. – С. 7-8.

10. Казмірук В.Є., Плахотна Д.В. Імунні зрушення та клінічні особливості перебігу атопічних і псевдоатопічних алергічних захворювань шкіри у дітей // Журнал дерматологии и венерологии. – 2001. – № 3. – С. 41-44.

11. Калюжная Л.Д. Тридерм в лечении атопического дерматита // VII Український з'їзд дерматовенерологів (7-9 вересня 1999 р.): Тези доповідей. – К., 1999. – С. 24.

12. Калюжная Л.Д., Руденко А.В., Мурзина Э.А., Волощук Е.М. Аутофлора кожи больных с атопическим дерматитом // Український медичний журнал. – 1999. – № 4(12). – С. 13-19.

13. Коржова Т.П., Степаненко В.І., Сологуб Л.В., Пуришкіна О.Д. Раціональні підходи до місцевої глюкокортикоїдної терапії хронічних дерматозів з урахуванням потенційної активності препаратів // Журнал дерматологии и венерологии. – 2001. – № 3. – С. 3-6.

14. Короткий Н.Г., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Григорьева Е.Б. Патогенетическая роль нарушений гормональной регуляции, полостного, пристеночного пищеварения и всасывания при атопическом дерматите у детей и их коррекция препаратом системной энзимопатии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – №1. – С. 12-17.

15. Короткий Н.Г., Шарова Н.М., Тихомиров А.А. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей в зависимости от его клинико-патогенетических вариантов // Там же. – 2000. – № 6. – С. 28-35.

16. Кривошеев Б.Н., Криницына Ю.М., Ефремова Е.Г. и др. Сравнительная оценка терапевтической эффективности элокома у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 2. – С. 48-51.

17. Кривошеев Б.Н., Криницына Ю.М., Ефремова Е.Г. и др. Сравнительная оценка терапевтической эффективности элокома у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 2. – С. 48-51.

18. Лавриненко О.О. Комплексна корегуюча терапія хворих на атопічний дерматит немовлят і дітей раннього віку з урахуванням змін імунного статусу та системи ліпопероксидації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 1999. – 20 с.

19. Мурзина Э.А. Обґрунтування шляхів корекції аутофлори шкіри дітей, хворих на атопічний дерматит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2002. – 20 с.

20. Никитин Д.А., Монахов К.Н., Смирнова В.Е. Секреция кортизола у больных атопическим дерматитом // Актуальные вопросы дерматовенерологии. – Днепропетровск–Хмельницкий, 1996. – С. 185.

21. Никитин Д.А., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Влияние терапии бетаметазоном на секрецию тестостерона у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 2. – С. 18-19.

22. Санкова І.Г. Клініко-імунологічна характеристика дітей з різними формами атопічного дерматиту та їх реабілітація в амбулаторно-поліклінічних умовах: Автореф. дис. ... канд.. мед. наук. – Харків, 1999. – 22 с.

23. Скрипкин Ю.К., Шеклакова М.Н., Маслюкова С.А. Атопический дерматит // Русский мед. журн. – 1999. – Т. 7, № 14. – С. 13-19.

24. Суворова К.Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии // Русский мед. журн. –1998. – № 6. – С. 14-17.

25. Трофимова И.Б., Мишурис Л.А., Гевондян В.С., Гевондян Н.М. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 2. – С. 9-13.

26. Фролов В.М., Гюллинг Э.В., Батарчуков А.В. и др. Вилозен в лечении больных атопическим дерматитом, сочетающимся с поллинозом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – № 3. – С. 37-39.

27. Хантов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний в России // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 5.

28. Hanifin J., Sai S., Chan S.C. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis // Dermatol. – 1996. – № 1. – P. 9-19.

29. Jolles S., Hughes J., Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature // Br. J. Dermatol. – 2000. – V. 142, № 3. – P. 551-554.

30. Lapidus C.S., Kerr P.E. Social impact of atopic dermatitis // Med. Health. R. I. – 2001. – V. 84, № 9. – P. 294-295.

31. Marone G. Milestones in the biology and pharmacology of histamine H1-receptor antagonist // Allergy. – 1997.– V. 52, Suppl. 34. – P. 7-13.

32. Ohya Y., Williams H., Steptoe A. et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. – 2001. – V. 117, № 4. – P. 852-857.

33. Williams H.C. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis // Dermatol. Clin. – 1995. – V. 13. – P. 649-657.

Захараш А.Д.

ІМУНОПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ З ОЗНАКАМИ ХОЛЕСТАЗУ

Івано-Франківський державний медичний університет

ІМУНОПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ З ОЗНАКАМИ ХОЛЕСТАЗУ – У роботі проведено визначення цитокінового профілю 48 хворих на хронічний гепатит (15 з них – з холестазом). На фоні специфічних для холестазу проявів спостерігається збільшення рівня ІЛ-1β, ІЛ-6, TNF-α, INF-γ і зменшення ІЛ-2, ІЛ-4 у крові. Морфологічними і морфометричними дослідженнями гепатоцитів на біопсійному матеріалі від 5 хворих встановлено, що площа гепатоцитів та ядер зменшується, співвідношення між площею гепатоцитів та ядер змінюється на користь частки цитоплазми. Гепатоцити та їх ядра деформовані. При погіршенні стану протизапальної ланки цитокінового профілю при хронічному холестатичному гепатиті такі морфометричні відхилення можна трактувати як зменшення робочої паренхіми печінки, які пов'язані з активацією прозапальних цитокінів.

ИММУНОПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПРИЗНАКАМИ ХОЛЕСТАЗА – В работе проведено определение цитокинового профиля 48 больных хроническим гепатитом (15 из них с холестазом). На фоне специфических проявлений холестаза наблюдается увеличение уровня ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α, INF-γ и уменьшение ИЛ-2, ИЛ-4 в крови. Морфологическими и морфометрическими исследованиями гепатоцитов на биопсийном материале от 5 больных установлено, что площадь гепатоцитов и их ядер уменьшается, соотношение между площадью гепатоцитов и ядер изменяется в пользу цитоплазмы, гепатоциты и их ядра деформированы. При ухудшении состояния противовоспалительного звена цитокинового профиля при хроническом гепатите с холестазом установленные морфометрические отклонения можно трактовать как уменьшение рабочей паренхимы печени, которые связаны с активацией противоспалительных цитокинов.

IMMUNO-PATHOHISTOLOGICAL PARALLELS OF CHRONIC HEPATITIS WITH CHOLESTASIS SIGNS – The cytokine type of 48 patients suffering from chronic hepatitis (15 of them with a cholestasis) was determined. The increased level of pro-inflammatory interleukines IL-1β, IL-6, TNF-α, INF-γ and decreased level of anti-inflammatory cytokines IL-2, IL-4 in a blood were observed against a background of specific cholestasis manifestations. Morphological and morphometric study of 5 patient's liver biopsy material showed that hepatocytes and their nuclei profile square decreases. Their relationship changes in favour of cytoplasm. The hepatocytes and their nuclei strained. This morphological and morphometric data point out of liver working parenchyma decrease, concerned with pro-inflammatory cytokines activation.

Ключові слова: хронічний гепатит, холестаз, цитокіни, морфометрія гепатоцитів.

Ключевые слова: хронический гепатит, холестаз, цитокины, морфометрия гепатоцитов.

Key words: chronic hepatitis, cholestasis, cytokines, morphometry of hepatocytes.

ВСТУП У літературі останніх років з'явились дослідження з вивчення впливу цитокінів на розвиток захворювань печінки [2]. Такі дослідження переважно виконані при вірусних гепатитах В і С, тоді як невірусні захворювання печінки, які супроводжують прогредієнтний перебіг і розвиток класичного цирозу печінки залишаються маловивче-

ними [6], зокрема хронічний гепатит криптогенної етіології з холестазом. При холестазі в гепатоцитах проявляються глибокі порушення біохімічних процесів і зменшення кількості детоксикуючих речовин, що призводить до цитолізу гепатоцитів [3].

Якщо в аналізі імунного статусу хворих при хронічних запальних процесах печінки досягнуті певні результати, то в аналізі стану гепатоцитів така оцінка обмежується встановленням індексу гістологічної активності запального процесу за Knodell і оцінкою некрозозапальної активності (система METAVIR), опираючись на біопсію печінки [11]. Водночас даних за об'єктивну оцінку стану гепатоцитів з допомогою доказових морфометричних методів трапляється мало. Зокрема останніми роками зроблена спроба визначити площу ядер гепатоцитів і дати їм належне пояснення при регенерації печінки [1].

Метою дослідження було визначити вміст цитокінів при хронічному гепатиті невірусної (криптогенної) етіології і показати при цьому морфологічний і морфометричний статус гепатоцитів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для реалізації поставленої мети було обстежено 48 хворих на хронічний криптогенний гепатит (невірусної етіології), з яких 15 мали клінічні ознаки холестазу (ХГх) і 33 слугували контролем (ХГ). Серед них було 42 чоловіки і 6 жінок. Вік пацієнтів – від 27 до 65 років, у середньому 47,00±4,06 років у групі хворих на ХГх і 44,48±2,25 років у пацієнтів з ХГ. Холестаз у обстежених хворих був підтверджений комплексом характерних позитивних діагностичних критеріїв (жовтяничність шкіри, шкірний свербіж, гіпохолічний кал, підвищення в крові рівня прямого і кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази).

Визначення ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, IFN-γ та TNFα проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові. Отримані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу (аналізатор "StatFax 303 Plus") за допомогою реагентів "ПроКон" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія).

Паралельно вивчали біопсійний матеріал печінки 5 хворих на хронічний гепатит з холестазом. Контролем слугували шматочки печінки 3 чоловіків-добровольців без клінічних, біохімічних та лабораторних проявів пошкодження печінки. Зрізи, забарвлені гематоксиліном і еозином, підлягали оригінальному морфометричному дослідженню за допомогою аналізатора зображень на базі програмного забезпечення UTHSCSA Image ToolT. Визначали такі показники: площу профілю гепатоцитів та їх ядер, співвідношення між площею профілю ядра і площею профілю гепатоциту, коефіцієнт форми гепатоциту та його ядра. Для кожного випадку було виміряно 500-600 одноядерних гепатоцитів, в ядрі яких визначалось ядерце. Цифровий матеріал обробляли методами варіаційної статистики (програма "Statistica" for WindowsT для персонального комп'ютера).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Нами встановлено, що рівень ІЛ-1β, який є основним медіатором місцевих запальних реакцій і гострофазової відповіді організму, в обстежених нами хворих на ХГх був підвищений на 58,2 %, порівняно зі здоровими і досягав 44,82±1,60 пг/мл (норма 28,33±0,49 пг/мл, $p<0,05$). У контролі виявлено незначне його підвищення (30,14±0,77 пг/мл, $p>0,05$). Це свідчить за виражене пошкодження тканин печінки на тлі холестазу і активації її макрофагів. При гепатиті С вміст ІЛ-1β корелює з прогресуючим пошкодженням печінки [12].

Рівень ІЛ-6, який має характеристики, схожі з ІЛ-1β, стимулює і посилює запальні процеси [11], був значно підвищений при ХГх до 110,67±2,27 пг/мл, при ХГ до 40,22±4,14 пг/мл (норма 12,18±1,65 пг/мл, $p<0,05$). З літератури відомо, що підвищення вмісту ІЛ-6 збігається із збільшенням індексу гістологічної активності при гепатиті С [13] і має високі рівні в хворих з обтураційною жовтяницею різного генезу [9].

TNF-α є первинним медіатором запалення, виконує, переважно, сильно виражену прозапальну дію. У хворих на ХГх ми виявили підвищення рівня TNF-α на 51,2 %, який досяг 153,38±5,48 пг/мл (у здорових 104,32±8,63 пг/мл, $p<0,05$). При ХГ цей показник підвищився в меншому ступені (на 16,9 %, 121,94±2,11 пг/мл). В.Т.Ивашкин, С.Н.Маммаев, Е.А.Лукина и др. [4] стверджують, що незалежно від причини TNF-а є пусковим у розвитку запальних реакцій у печінці. Його надлишок порушує функції мітохондрій гепатоцитів, викликає їх дистрофію, пригнічує жовчоутворення і призводить до розвитку холестазу.

Даних за клінічне значення INF-γ при захворюваннях печінки людини на сьогодні обмаль. У хворих на ХГх рівень INF-γ становив 128,2 ±1,45 пг/мл, при ХГ – 112,18±3,15 пг/мл, при нормі 34,56±1,28 пг/мл. Л.С.Приймяги и др.[8] показали, що рівень INF-γ корелює з цитолітичним синдромом.

У цитокіновому профілі організму не менш важливе значення посідають протизапальні цитокіни ІЛ-2 та ІЛ-4. Ми встановили, що при ХГх вміст ІЛ-2 зменшується на 33,1 % і досягає 115,00±1,52 пг/мл (норма 178,20±10,52 пг/мл. $p<0,05$; при ХГ цей показник має вищі значення – 133,25±1,49 пг/мл. А.А.Корочкіна та ін. [5] вказують на те, що при гепатиті С рівень ІЛ-2 зменшується.

ІЛ-4 також належить до антизапальних цитокінів-лімфокінів і за умов норми присутній у біологічних середовищах здорових людей у мінімальній кількості. У обстежених нами хворих на ХГх рівень ІЛ-4 був знижений до 11,98±0,30 пг/мл (норма 16,32±0,44 пг/мл, $p<0,05$), що свідчить про низькі можливості інгібування продукції прозапальних цитокінів.

При дослідженні морфологічної картини біопсійного матеріалу ми виявили в печінці запальні і некротичні зміни гепатоцитів та ознаки холестазу з розростанням епітелію жовчних проток у печінкових тріадах. Жовчні канальці розширені. Цитоархітектоніка печінкових часточок не порушена. Частина гепатоцитів печінкових балок у стані гідропічної дистрофії, набряклі з прозорою цитоплазмою. Інші були зморщені і формували ацидофільні тільця. Ще певна кількість була некротизована (фокальний некроз гепатоцитів), але ступінчасті некрози були відсутні. У портальних трактах і по ходу печінкових балок визначалась лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Портальні зони розширені за рахунок набряку сполучної тканини.

Морфометричне дослідження показало, що в середньому площа профілів гепатоцитів та їх ядер значно зменшується: відповідно до 123,42 ± 36,74 мкм^2 ($p<0,05$) і 22,30 ± 5,47 мкм^2 ($p<0,05$). Співвідношення між площею ядра і цитоплазми досягає 0,19 ± 0,003 ($p< 0,05$). Контури гепатоцитів та їх ядер стають менш округлими і характеризуються збільшенням коефіцієнтів форми клітини і ядра відповідно до 1,25 ± 0,07 ($p<0,05$) і 1,18 ± 0,06 ($p<0,05$).

Розглядаючи окремо представництво гепатоцитів з площею різних розмірів, ми зауважили, що найбільша кількість з них (77,8 %) мають площу від 80,0 до 160,0 мкм^2, тоді як у нормі – від 100,0 до 250,0 мкм^2 (85,32 %). Приблизно такі самі відношення ми встановили при визначенні площі ядра. 85,6 % ядер мали площу від 15 до 30 мкм^2 (норма – 78,44 % площу від 20,0 до 50,0 мкм^2). При ХГх зміщуються акценти при визначенні співвідношення площі ядра і площі клітини. Коливання досягають 0,05 – 0,30 (77,8 %), тоді як за умов норми 0,1-0,30 (66,6 %).

Контури гепатоциту змінюються, збільшується кількість деформованих клітин, показник форми клітин коливається від 1,15 до 1,45 (63,4 %). При цьому певна кількість клітин деформована в значному ступені і має коефіцієнт форми від 1,45 до 2,0 (17,4 %). Таких клітин у нормі не виявляється, цей показник у нормі не перебільшує 1,20. Форма ядра також виявляє значну ступінь деформації, що характеризується збільшенням коефіцієнта їх форми до 1,50.

Таким чином, у морфологічній картині ХГх ми виявили дрібні за розмірами зморщені та великі за розмірами набряклі гепатоцити. При патогістологічному аналізі тяжко оцінити зміни ядер гепатоцитів. Кількісний аналіз показав, що пошкодження ядер полягає в зменшенні їх площі та значній деформації, що є характерним для зморщення ядер. При ХГ ми виявили переважаюче зменшення об'ємів ядра, порівняно з об'ємом цитоплазми гепатоцитів.

На підставі одержаних нами результатів ми згодні з дослідниками, які наголошують на тому, що морфометричне дослідження усуває вплив суб'єктивного фактора при оцінці морфологічних змін [10]. На противагу авторам, які стверджують, що для оцінки стану гепатоцитів найбільш значущими є три параметри: площа і периметр ядра та ядерно-цитоплазматичне співвідношення [7], ми схильні до думки, що в характеристиці гепатоцитів, не менш важливими є показники площі і форми клітини та ядра.

ВИСНОВКИ 1. Цитокіновий профіль у хворих на ХГх має більш виражені особливості, порівняно з хворими на ХГ без холестатичних проявів – спостерігається збільшення рівня прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-6, TNF-α, INF-γ) і зменшення протизапальних (ІЛ-2, ІЛ-4) інтерлейкінів. **2.** На тлі погіршення стану протизапальної ланки цитокінового статусу при ХГх встановлені морфологічні і морфометричні відхилення у сукупності можна трактувати як зменшення робочої паренхіми печінки, які пов'язані з активацією прозапальних цитокінів.

У перспективі подальших досліджень захворювань печінки запропонований морфометричний підхід є об'єктивним і суттєвим доповненням до якісної характеристики стану гепатоцитів та стану імунної системи хворих на ХГх.

Література

1. Автандилов Г.Г., Байрамкулов М.Д. Плодометрическая диагностика функционального состояния гепатоцитов в области воздействия плазменного луча // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. - 2004. - №1.- С.2-6.

2. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №5(19). – С.15-19.

3. Губергриц Н.Б. Внутрипеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №2(12). –С.12-18.

4. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Иммунология.-2001. - №1. - С.46-49.

5. Корочкина А.А., Собчак Д.М., Михайлова Е.А., Монакова Э.А. Показатели цитокиновой регуляции имунного ответа у больных хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. – 2003. - №9. – С.49-53.

6. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Дюфалак (лактулоза) в лечении дисбиоза кишечника при неалкогольном стеатогепатите // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – №1. – С.24-29.

7. Пименова Е.Л., Богатырев В.Н., Чистякова О.В. и др. Использование компьютерного image-анализа для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы и гиперплазии гепатоцитов // Клин. и лаб. диагностика. – 2002. - №8. – С.35-37.

8. Приймяги Л.С., Тефанова В.Т., Талло Т.Г. и др. g-INF и ИЛ-10 у больных с острой и хронической формами гепатитов В и С // Медицинская иммунология. - 2003. - Т.5, № 3-4. – С.439-440.

9. Стасенко А.А., Скумс А.В., Дронов А.И. Содержание интерлейкина-6 в сыворотке крови и протоковой желчи у больных с обтурационной желтухой различного генеза // Клінічна хірургія. – 2002. - №3. – С.21-23.

10. Щербинина М.Б., Баринов И.В., Будзак И.Я. Диагностические возможности и реальное использование в клинике пункционной биопсии печени // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - №3(17). – С.27-31.

11. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при вирусном гепатите С // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.- 2002. - №1. – С.9-16.

12. Larrea E., Garcia N., Qian C. et al.Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response in chronic hepatitis // Hepatology. – 1996. – V. 23. – P. 210-217.

13. Oyanagi Y., Takahashi N., Matsui S. et al. Enhanced expression of interleukin-6 in chronic hepatitis C // Liver. – V. 19. – P. 464-472.

Бакалець О.В.

КРІОГЛОБУЛІНЕМІЯ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗАХ І ВПЛИВ НА НЕЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

КРІОГЛОБУЛІНЕМІЯ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗАХ І ВПЛИВ НА НЕЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ – Практично у всіх хворих на алергічні дерматози (АД) незалежно від інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) виявлено наявність кріоглобулінемічного синдрому. Рівень кріоглобулінемії (КГЕ) залежить від тривалості інфекційного процесу (у хворих з анти-ЦМВ Ig M він значно нижчий). Противірусна терапія переважно впливає на імунне запалення в субендотеліальних посткапілярних венулах, антиалергічне лікування – на активацію комплементу та дегрануляцію опасистих клітин.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЁ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ – Практически у всех больных аллергическими дерматозами (АД) независимо от инфицирования цитомегаловирусом (ЦМВ) выявлено наличие криоглобулинемического синдрома. Уровень криоглобулинемии (КГЕ) зависит от длительности инфекционного процесса (у больных с анти-ЦМВ Ig M он значительно ниже). Противовирусная терапия в основном влияет на иммунное воспаление в субэндотелиальных посткапилярных венулах, антиаллергическое лечение – на активацию комплемента и дегрануляцию тучных клеток.

INFLUENCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION FOR CRYOGLOBULINEMIA AT ALLERGIC DERMATOSIS – Practically at all patients with allergic dermatosis (AD) regardless of infecting by cytomegalovirus (CMV) was revealed the presence of cryoglobulinemia syndrome. The level of cryoglobulinemia (CGE) depends on duration of infectious process (in patients with anti-CMV Ig M it is considerably lower). Antiviral therapy mainly influences on immune inflammation in subendothelial postcapillary veins, antiallergic therapy – on activating of complement and degranulation of mast cells.

Ключові слова: кріоглобулінемія, цитомегаловірус, алергічний дерматоз.

Ключевые слова: криоглобулинемия, цитомегаловирус, аллергический дерматоз.

Keywords: cryoglobulinemia, cytomegalovirus, allergic dermatosis.

ВСТУП Зараз відомо багато хвороб, які пов'язані зі змінами у Т- і В-системі імунітету, з порушенням метаболізму або синтезу імуноглобулінів, з явищами автоімунітету, гіперчутливістю, через які значно підвищується вміст кріоглобулінів (КГ) у крові [5, 11]. У 1974 р. J.C. Brouet et al. запропонували класифікацію КГЕ за компонентами кріопреципітату: I тип містить моноклональні імуноглобуліни (парапротеїни) одного класу – частіше Ig M, рідше Ig G або Ig A; типи II і III складаються із суміші імуноглобулінів – моноклонального Ig Mk (тип II) і поліклонального Ig M (тип III) з властивостями ревматоїдного фактора та відповідного антигену – частіше поліклонального Ig G [4, 7]. I тип кріоглобулінемії виявляють при лімфопроліферативних захворюваннях, II тип – майже виключно при HCV-інфекції, III тип характерний для багатьох вірусних, бактерійних, автоімунних і пухлинних захворювань [1, 2, 5].

Разом з тим, відсутня єдина думка про механізм кріопреципітації, остаточно нез'ясована роль КГ в організмі (у здорових осіб вони також присутні у крові), немає єди-

ного трактування отриманих експериментальних результатів. Все це, у свою чергу, утруднює вибір ефективної терапії.

Метою дослідження було вивчити кріоглобулінемічний синдром при алергічних дерматозах (АД), виявити вплив на нього цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) та специфічного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 84 хворих віком 23-59 років, серед яких було 25 чоловіків і 59 жінок. 56 осіб мали хронічну рецидивну ідіопатичну кропив'янку, 28 – інші хронічні алергодерматози (кропив'янку, спричинену дією низької температури, сонячну кропив'янку, атопічний дерматит, алергічний дерматит, набряк Квінке, екзему, дермографічну кропив'янку). Тривалість захворювання коливалась від 1 міс. до 10 років – (28,9±6,5) міс. Крім АД, у 8-ми пацієнтів діагностовано нормохромну анемію, в 1-го – синдром Рейтера, в 1-го – медикаментозну алергію на кшталт набряку Квінке на антибіотики пеніцилінового ряду, в 2-х – варикозну хворобу поверхневих вен обох гомілок, в 1-го – хронічний гепатит С, у 2-х жінок в анамнезі були самовільні викидні.

Наявність і ступінь кріоглобулінемії в сироватці крові оцінювали за методикою Н.А. Константинова та А.Ю. Кірсанова, яка базується на здатності КГ утворювати преципітати (КП) при 4 °С і повністю розчинятись при 37 °С, що і відрізняє КП від „нормальних" імуноглобулінів, які не мають кріовластивостей. Обрахунок результатів проводиться спектрофотометрично при довжині хвилі 500 нм за різницею оптичних щільностей $DOD=OD_4 - OD_{37}$, де OD_4 і OD_{37} – оптичні щільності розчинів у веронал-мединаловому буфері (pH 8,6), інкубованих протягом 1 год при температурах 4 та 37 °С відповідно [5].

Для виявлення цитомегаловірусного інфікування досліджували кількість специфічних до ЦМВ імуноглобулінів класів М і G у сироватці крові, користуючись методом твердофазного ензимного імуноаналізу ELISA на тест-системах UBI MAGIWELL™. Методом полімеразної ланцюгової реакції вели пошук ДНК ЦМВ у сироватці крові та слині. Перевагою цього методу є можливість виявляти ранні стадії патологічного процесу, латентну та персистуючу інфекцію.

Лікування проводили загальною неспецифічною гіпоалергенною дієтою за А.Д. Адо до 1 міс. з поступовим розширенням раціону та антигістамінним препаратом лоратадин по 120 мг 1 раз на добу протягом 14 днів. Противірусну терапію здійснювали ацикловіром по 200 мг 4 рази на добу курсом 12 днів та імуномодулятором гропринозином з розрахунку 50 мг/кг 30 днів поспіль.

Оскільки зміни показників кріоглобулінемії були ідентичними у хворих з хронічною ідіопатичною кропив'янкою та іншими хронічними алергодерматозами, їх об'єднали в одну групу і порівняння результатів проводили між хворими на АД (з цитомегаловірусною інфекцією та без неї, до лікування та через 1 міс. після нього) і здоровими людьми (8 чоловіків й 16 жінок віком 18 – 46 років).

Отримані дані обробляли за допомогою програмного продукту „Microsoft Excel" з використанням методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу. Достовірність різниць середніх показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У 62 (73,8 %) хворих на АД виявлено антитіла Ig M та (або) Ig G до ЦМВ у титрі, який відповідає наявності інфекції. В той час серед 24 здорових людей серопозитивними були 10 осіб (41,7 %), серонегативними – 14 (58,3 %).

У групі серопозитивних хворих ДНК ЦМВ було виявлено в 52,4 % (у 35,1 % – у слині, у 9,4 % – у крові та у 7,9 % – і у крові, і у слині). Серед серонегативних хворих ДНК ЦМВ було виявлено лише в 1 пацієнта в крові.

Всіх хворих на АД було поділено на чотири групи: 1-а – серонегативні до ЦМВ, 2-а, 3-а та 4-а – хворі, в яких було виявлено відповідно Ig M, Ig G чи Ig M та Ig G до ЦМВ у концентраціях, що відповідають наявності інфекції.

До лікування частота КГЕ у хворих на АД була майже однаковою. Але виявлено істотну різницю в її рівні. Так, порівняно зі здоровими людьми показник DOD був вищим у хворих 1 – 4-ої груп, відповідно у 8,3, у 4,0, у 7,3 та у 6,3 раза. Причому цей показник у хворих, в яких виявлено лише Ig M до ЦМВ, був нижчим у 1,9 раза, ніж у серонегативних до ЦМВ хворих, та відповідно у 1,7 і у 1,4 раза нижчим порівняно з хворими, в яких виявлено лише Ig G та Ig M і Ig G до ЦМВ (табл.1).

Таблиця 1. Кріоглобулінемія у хворих на АД до лікування

Показник	Здорові люди, n = 24	Хворі			
		1-а група – серонегативні до ЦМВ, n = 22	2-а група – з Ig M до ЦМВ, n = 12	3-а група – з Ig G до ЦМВ, n = 31	4-а група – з Ig M і G до ЦМВ, n = 19
Кількість хворих з КГ	0	18	11	28	17
Частота КГ, %	0	81,8	91,7	90,3	89,5
ΔOD, ум.од.	20,0 ± 5,0	166,9 ± 9,9 * ### •	88,0 ± 6,1 *	146,3 ± 15,9 *##	125,6 ± 15,6 *#

Примітки: * – $p<0,001$ порівняно із здоровими; # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно із хворими на АД, в яких виявлено Ig M до ЦМВ; • – $p<0,05$ порівняно із хворими на АД, в яких виявлено Ig M і Ig G до ЦМВ

За даними деяких авторів, у багатьох випадках КГЕ виявляють наявність гепатотропних, лімфотропних вірусів або їх поєднання. У 90 % всіх випадків, що раніше вважали есенціальними, знаходять HCV, HBV, віруси інфекційного мононуклеозу, ЦМВІ, герпесу тощо [4, 8]. Причому необхідна тривала персистенція вірусу, перш ніж виникне специфічна імунна відповідь з надлишковою продукцією імуноглобулінів-кріобілків, чому і віддається вирішальна роль у патогенезі КГЕ [1, 4, 10].

Більшість клінічних ознак є наслідком порушення кровотоку у зв'язку із кріопреципітацією в капілярах шкіри. Цьому сприяє стаз, гідростатичний тиск і охолодження в субендотеліальних посткапілярних венулах – основному місці пошкодження судин. Розвиток імунного запалення відбувається через поглинання комплементу та втягнення лейкоцитів (лейкокластичний васкуліт). Причому холодова кропив'янка може бути асоційована з активацією комплементу та дегрануляцією опасистих клітин [1, 5, 6, 8, 9].

Для виключення припущення, що у хворих на АД кріоглобулінемічний синдром може бути наслідком інфікування вірусами гепатитів, всі хворі були обстежені на наявність Hbs-Ag та HCV-Ab Ig M. Серед серопозитивних на ЦМВ хворих було виявлено Hbs-Ag в 1-ї особи, HCV-Ab Ig M в 2-х осіб, але ДНК ВГВ і РНК ВГС в крові методом полімеразної ланцюгової реакції виявлено не було. У серонегативних до ЦМВ хворих маркерів ВГ виявлено не було.

У дорослої людини при свіжому інфікуванні спочатку з'являються антитіла класу Ig M, які досягають максимуму до 2 міс. і мінімуму до 10 міс., змінюючись на Ig G [3]. Зважаючи на це, можна припустити, що рівень КГЕ зростає залежно від тривалості інфекційного процесу, що збігається з вищеописаними поглядами на механізм утворення КГ при вірусному інфікуванні.

Неоднозначними були зміни КГЕ через 1 міс. після лікування. Всіх пацієнтів було поділено на 3 групи: серонегативні до ЦМВ, серопозитивні до ЦМВ хворі, в лікуванні яких використовували противірусну терапію, та серопозитивні, які цієї терапії не отримували.

У серонегативних хворих, які отримували традиційне протиалергічне лікування, частота КГЕ зменшилась на 6,8 %. Істотно знизилась і кількість кріопреципітатів (у 1,6 раза), хоча залишалась вищою, ніж у здорових людей (табл. 2).

З цього випливає, що базова антиалергічна терапія зменшує утворення кріопреципітатів у пацієнтів без вірусного інфікування. Тобто, коли основною патогенетичною ланкою їх утворення є активація комплементу та дегрануляція опасистих клітин.

У хворих на АД, в яких було виявлено антитіла до ЦМВ і в лікування використовували противірусну терапію, частота КГЕ зменшилась на 3,3 %, а рівень її знизився практично у 2 рази ($p<0,001$), хоча у 4,2 раза був вищим ніж серед здорових (табл. 2).

У серопозитивних до ЦМВ хворих, які не отримували специфічного противірусного лікування, частота КГЕ незначно зросла, збільшилась і кількість кріопреципітатів у 1,6 раза і була вищою у 13,5 раза порівняно зі здоровими людьми (табл. 2).

Це свідчить про те, що при виборі тактики лікування кріоглобулінемічного синдрому за наявності вірусного процесу основну роль необхідно відводити противірусній терапії, а всі інші методи є симптоматичними.

Слід зауважити, що динаміка лабораторних показників КГЕ відповідала змінам клінічної картини АД. Так, у групі серопозитивних до ЦМВ хворих після лікування з

Таблиця 2. Порівняльний аналіз кріоглобулінемії у хворих на АД до і після лікування

Досліджувана група		Кількість хворих з КГ	Частота КГ, %	ΔOD, ум.од.
Здорові люди, n = 24		0	0	20,0 ± 5,0
Серонегативні хворі	До лікування, n = 22	18	81,8	166,9 ± 9,9 *#
	Після лікування, n = 16	12	75,0	104,3 ± 14,8 *◊
Серопозитивні хворі	До лікування, n = 62	56	90,3	165,2 ± 10,9 *•◊
	Після лікування противірусними препаратами, n = 23	20	87,0	83,6 ± 9,8 *◊
	Після лікування без противірусних препаратів, n = 19	17	94,7	271,0 ± 24,3 *

Примітки: * – $p<0,001$ порівняно із здоровими; # – $p<0,01$ порівняно із серонегативними хворими на АД після лікування; • – $p<0,001$ порівняно із серопозитивними хворими на АД після противірусного лікування; ◊ – $p<0,001$ порівняно із серопозитивними хворими на АД без противірусного лікування

використанням противірусного та імуномодуляційного препаратів (ацикловір і гропринозин) у 8 осіб (33,9 %) зникли субфебрилітет, виражена загальна слабість, втомлюваність, біль у голові, уртикарні елементи на шкірі, свербіння. У 6 хворих (26,4 %) цієї групи відмічено зменшення частоти рецидивів, їх тривалості, висипання на шкірі займали меншу площу, зменшувалась потреба в базисній терапії. У групі серопозитивних осіб, які не отримували противірусної терапії, істотних змін у клінічній картині через 1 міс. після лікування не було. У групі серонегативних пацієнтів покращення спостерігалось у 53,8 % випадків.

ВИСНОВКИ 1. У всіх хворих на АД виявлено кріопреципітати в сироватці крові незалежно від наявності цитомегаловірусної інфекції. 2. У хворих на АД, в яких виявлено лише Ig M до ЦМВ, рівень КГЕ був нижчим, порівняно зі серонегативними до ЦМВ, у 1,9 раза та відповідно у 1,7 та 1,4 раза порівняно з тими, в кого виявлено лише анти-ЦМВ Ig G та анти-ЦМВ Ig M і Ig G. 3. Після лікування у серонегативних і серопозитивних до ЦМВ хворих, в лікуванні яких використовували противірусний засіб, зменшились частота та рівень КГЕ, відповідно в 1,6 та 2 рази. У хворих, інфікованих ЦМВ, які не отримували противірусного лікування, рівень КГЕ, навпаки, зростав у 1,6 раза. 4. Після противірусного лікування в 60,3 % серопозитивних до ЦМВ хворих відмічено клінічне покращення, в групі серонегативних – в 53,8 %, тоді як у серопозитивних пацієнтів, які не одержували противірусного лікування, істотного покращення відмічено не було.

Література

1. Вермель А.Е. Криоглобулины и криоглобулинемия // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 14-18.
2. Господарський І.Я. Кріопатії та імунний статус при хронічних гепатитах В і С // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – С. 46-47.
3. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. – М.: – Медицинская книга, 2001. – 81 с.
4. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю., Тэгай С.В., Коротчаэва Ю.В., Милованова С.Ю. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 11-15.
5. Константинов Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.
6. Brungger A., Brulisauer M., Mitsuhashi Y. et al. Cryofibrinogenemic purpura // Arch. Dermatol. Res. – 1987. –№ 279. – P. 24-29.
7. Edvard C., Franklin M.D. The role of cryoglobulins and immune complexes in vasculitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 1980. – Vol. 66, № 4. – P. 269-273.
8. Galli M. Viruses and cryoglobulinemia // Clin. Exp. Rheumatol. – 1995. – № 13. – P. 63-70.
9. Jantunen E., Soppi E., Neittaanmaki H., Lahtinen R. Essential cryofibrinogenaemia, leukocytoclastic vasculitis and chronic purpura // J. Intern. Med. – 1993. – Vol. 234, № 3. – P. 331-333.
10. Musset L., Diemert M.C., Taibi F. et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting // Clin. Chem. – 1992. – Vol. 38, № 6. – P. 798-802.
11. Oliver M., Coton T., Ragot C. et al. Cryoglobulinemia // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 521-528.

Бугай Б.Г.

ЧАСТОТА І ХАРАКТЕР БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В ПРОЦЕСІ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЧАСТОТА І ХАРАКТЕР БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В ПРОЦЕСІ ЇХ ЛІКУВАННЯ – Встановлено, що частота і характер бронхолегеневих уражень, асоційованих з хронічними запальними захворюваннями гепатобіліарної системи, залежать від етіології останніх і нівелюються спільними терапевтичними заходами, передусім противірусного спрямування.

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ИХ ЛЕЧЕНИЯ – Установлено, что частота и характер бронхолегочных поражений, ассоциированных с хроническими воспалительными заболеваниями гепатобилиарной системы, зависят от этиологии последних и нивелируются общими терапевтическими мероприятиями, прежде всего противовирусного направления.

FREQUENCY AND FEATURES OF BRONCHOPULMONARY LESIONS AT CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE PROCESS OF THEIR TREATMENT - It was established that frequency and features of bronchopulmonary lesions associated with chronic inflammatory diseases of hepatobiliary system depend on etiology of the last ones and it was proved that they are eliminated by common therapeutic measures and by antiviral therapy first of all.

Ключові слова: гепатобіліарна система, гепатопульмональна патологія, синдром легеневої гіпертензії.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, гепатопульмональная патология, синдром легочной гипертензии.

Key words: hepatobiliary system, hepatopulmonary pathology, pulmonary hypertension syndrome.

ВСТУП Ще в 1962 р. було помічено, що в хворих з хронічними запальними захворюваннями (ХЗЗ) гепатобіліарної системи (ГБС) можуть мати місце так званий "печінковий кашель" та задуха – "печінкова астма" [5]. Феномен бронхіальної астми у хворих з патологією ГБС, як свідчать багаторічні спостереження, обумовлений, певною мірою, гепатохолецистоґенною алерґією [11], що може мати мікробне походження [9] і ускладнювати перебіг захворювань.

У процесі дослідження хворих з гепатопульмональною патологією відмічено дисбаланс у системі ендокринного (гормони репродуктивної сфери та тимусні фактори) нагляду за реалізацією імунної відповіді та реґенерацією бронхіального епітелію, що відкриває перспективи корекції цих порушень з допомогою плацентарного гормону як екстраімунного імунокоректора [12].

Гепатолегеневий синдром – наслідок клінічного взаємозв'язку дисфункції печінки і розширених легеневих судин, що може бути результатом порушень артеріальної оксиґенації. Було виявлено, що від 45 до 69 % кандидатів на трансплантацію печінки мали ці порушення. Клінічні ознаки гепатолегеневого синдрому: захворювання печінки, збільшення альвеолоартеріального ґрадієнту при диханні, ознаки внутрішньолегеневого розширення судин та легеневої гіпертензії, що виявляється з допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) [18].

Синдром легеневої гіпертензії з кровохарканням на ґрунті бронхолегеневого васкуліту та ідіопатичний легеневий фіброз (фіброзивний альвеоліт) розглядаються як наслідки HBV-інфекції [12, 13].

Запальна ексудація в альвеоли та інтерстиціальну тканину спричиняє метаплазію альвеолярного епітелію та замісну проліферацію з наступним утворенням колаґенових волокон. Процес має проґредієнтний характер і закінчується фіброзом міжальвеолярних і внутрішньочасточкових перетинок, перибронхіальної тканини та плеври. Можливі плеврити як окремий прояв полісерозиту. При хронічній HBV-інфекції можуть уражатися залози трахеобронхіального дерева з наступною їх деструкцією, що призводить до дезорганізації мукоциліарного транспорту аж до його повної неспроможності. Маркери HBV-інфекції (HBsAg, HBV-ДНК) знаходять імуногістохімічним методом та з допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в клітинах бронхіальних слизових залоз [12]. У цьому зв'язку дискутується питання про можливу роль HBV-інфекції в розвитку легеневих ґрануломатозів, зокрема, саркоїдозу [2, 4, 8, 12-14, 18].

Імунна відповідь на HCV, вірус Епштейна-Бара та герпес-віруси, що належать до лімоцитотропних вірусів, створює сприятливі умови для розвитку алергійних реакцій та автоімунних процесів, в тому числі - стосовно орґанів дихання [19]. Ці ураження, як і при HBV-інфекції, належать до імуноклітинного та імунокомплексного ґенезів. Провідну роль у цьому відіграє позапечінкова реплікація вірусу С (периферійні мононуклеарні клітини, клітини кісткового мозку, переважно В-лімфоцити) [3].

В розвитку ХЗЗ ГБС, крім „чисто гепатотропних вірусів", беруть участь й інші віруси, зокрема цитомеґалії. Допускаються їх асоціації, в тому числі з хламідіями, що можуть бути причиною розвитку бронхіальної астми [6, 16, 17].

Таким чином, встановлення факту реплікації вірусів гепатитів В і С поза печінкою стало одним з найважливіших відкриттів останніх років, що дозволило відмовитися від уявлення про гепатоцит, як єдине місце розмноження цих вірусів. Реплікація цих вірусів може відбуватися в клітинах багатьох орґанів і систем [1, 2, 6, 7, 10, 15, 20]. При цьому в 40-45 % хворих, поряд з печінковими, спостерігаються різноманітні позапечінкові прояви, що можуть домінувати в клінічній картині і визначати проґноз захворювання [21].

Мета роботи – вивчити частоту і характер бронхолегеневих патологічних проявів у хворих з ХЗЗ ГБС в процесі їх лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Протягом тривалого часу (понад 15 років) нами проводилися спостереження та аналіз результатів клініко-лабораторного моніторингу 640 (240 чоловіків і 400 жінок) хворих працездатного віку з різними формами хронічних запальних захворювань гепатобіліарної системи (табл. 1). Зокрема, хронічний гепатит (ХГ) був виявлений у 308 хворих, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) мала місце у 108, а хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) – у 226 пацієнтів.

Таблиця 1. Розподіл хворих за нозологічними формами та середньостатистичними значеннями віку

Група хворих	n	Чоловіки			Жінки		
		n	%	середній вік	n	%	середній вік
ХГ	308	156	51	38,7±2,7	152	49	41,7±2,7
ЖКХ	106	29	27	50,5±4,5	77	73	49,8±2,3
ХНХ	226	55	24	44,7±2,4	171	76	45,6±2,1
Всього	**640**	**240**		**44,6±3,1**	**400**		**45,1±2,2**
%	**100**	**38**			**62**		

З метою верифікації діагнозу, крім клінічних, застосовували широкий спектр лабораторно-інструментальних обстежень, серед яких провідними були біохімічні (білірубін, амінотрансферази, α-амілаза, осадкові проби, білок, білкові фракції, кальцій, магній, фосфор і т.д.) та імунологічні аналізи крові. З допомогою останніх визначали показники клітинної (в тому числі з моноклональними антитілами) та гуморальної ланок імунітету, а також неспецифічні фактори захисту. Для визначення маркерів вірусних гепатитів В і С використовували ПЛР та імуноферментний аналіз крові (ІФА). Традиційно послуговувались також УЗД черевної та плевральної порожнин, езофагогастродуодено- і колоноскопією. Крім того, проводились спеціальні дослідження орґанів дихання: рентґенологічні (в тому числі комп'ютерна томографія), аналізи харкотиння, плеврального вмісту, функції зовнішнього дихання, бронхоскопія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як з'ясувалося в результаті спостережень, на загал, частота поєднаних бронхолегеневих уражень при трьох найважливіших нозологічних формах патології печінки і жовчовивідних шляхів виявилася відносно невисокою (31,87 %). Проте, диференційований підхід виявив суттєві розбіжності частотних характеристик цих асоціацій (табл. 2). Найчастіше вони зустрічалися в хворих на ХГ, найрідше – при ХНХ, а при ЖКХ з ознаками хронічного калькульозного холециститу було констатовано проміжну частоту поєднаних уражень з бронхолегеневими захворюваннями, серед яких, в свою чергу, найрідше виявляли плеврит і найчастіше – пневмофіброз.

Таблиця 2. Частота бронхолегеневих проявів при різних формах хронічних запальних захворювань гепатобіліарної системи

Поєднані ураження бронхолегеневої системи	Нозологічні форми і кількість хворих							
	ХГ n=308		ЖКХ n=106		ХНХ n=226		**Разом n=640**	
	n	%	n	%	n	%	**n**	**%**
Плеврит	10	3,25	1	0,94	1	0,44	**12**	**1,88**
Пневмонія	13	4,22	3	2,83	3	1,33	**19**	**2,97**
Бронхіальна астма	28	9,09	9	8,49	4	1,77	**41**	**6,41**
Хронічний бронхіт	38	12,34	7	6,60	8	3,54	**53**	**8,28**
Пневмофіброз	59	19,16	9	8,49	11	4,87	**79**	**12,34**
Всього	**148**	**48,05**	**29**	**27,36**	**27**	**11,95**	**204**	**31,87**

Виявилося, що частота найпоширеніших бронхолегеневих нозологічних форм у хворих з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) у два рази перевищує таку серед хворих ХГ (n=108), в яких маркерів вірусів В і С не було знайдено. Вони, власне, склали своєрідну групу порівняння. Говорити про певні особливості частотних характеристик захворювань дихальної системи залежно від типу вірусу (В чи С) загалом не доводиться, хоч показники ці значно вищі, ніж в інших групах хворих. Але наявність одночасно цих двох вірусів є вагомим фактором ризику для ще частішого розвитку бронхолегеневої патології (табл. 3).

Показники кратності змін (співвідношення цифрових значень у відсотках при ХВГ і ХГ) для окремих бронхолегеневих захворювань були наступними: плеврит – 4,84, пневмонія – 1,80, бронхіальна астма – 3,24, хронічний бронхіт – 2,39, пневмофіброз – 3,00, що свідчить про високий ступінь вірогідності цих змін.

Таблиця 3. Частота бронхолегеневих захворювань при різних формах хронічних вірусних гепатитів

Поєднані ураження бронхолегеневої системи	Нозологічні форми ХЗЗ ГБС і кількість хворих									
	ХГВ n=73		ХГС n=72		ХГВС n=55		**Разом ХВГ n=200**		ХГ n=108	
	n	%	n	%	n	%	**n**	**%**	n	%
Плеврит	3	4,11	3	4,17	3	5,45	**9**	**4,50**	1	0,93
Пневмонія	3	4,11	3	4,17	4	7,27	**10**	**5,00**	3	2,78
Бронхіальна астма	5	6,85	8	11,11	11	20,00	**24**	**12,00**	4	3,70
Хронічний бронхіт	11	15,07	10	13,89	10	18,18	**31**	**15,50**	7	6,48
Пневмофіброз	18	24,65	17	23,61	15	27,27	**50**	**25,00**	9	8,33
Всього	**40**	**54,79**	**41**	**56,95**	**43**	**78,17**	**124**	**62,00**	24	22,22

Варто зазначити, що в процесі спостереження за хворими виявлявся неґативний взаємовплив патологічних станів цих двох надзвичайно важливих морфофункціональних систем, що вимагало додаткових зусиль та ресурсів для подолання чи послаблення зазначених вище поліморбідних проявів. Але, разом з тим, було констатовано, що терапевтичні заходи, спрямовані на патологію однієї системи, позитивно впливали на перебіг захворювання – в іншій, і навпаки. Особливо чітко це проявлялось після того, коли у хворих у зв'язку з підозрою на гепатит (переважно малосимптомний чи інапарантний) виявляли віруси В чи (і) С, а в багатьох випадках і герпес-віруси, та призначали копмлексне етіологічне і патоґенетичне лікування (протефлазид, лаферон, ербісол, амізон, тіотріазолін, дарсил згідно з розробленою нами схемою) [22].

Якщо в хворих з плевритами та пневмоніями така терапія в розпалі хвороби не мала такого разючого впливу, то у хворих на бронхіальну астму та хронічний бронхіт відмічалось зростання темпів нівеляції синдромів бронхіальної обструкції та порушення мукоциліарного транспорту, зменшувались прояви атопічної алергії. Тяжче було оцінити вплив зазначеного лікування на розвиток та клінічний перебіг легеневого фіброзу, оскільки його формування, за винятком ідіопатичних форм, є процесом довготривалим, зумовленим багатьма чинниками, в тому числі й невивченими. Але той факт, що частота та клінічний перебіг цього патологічного стану виразно корелюють з вірусними ураженнями ГБС, дозволяє говорити про досить вагомий причинно-наслідковий зв'язок між цими патологічними станами. А між тим, ідіопатичний легеневий фіброз (фіброзуючий альвеоліт), що належить до захворювань з невідомою етіологією, характеризується морфологічною картиною інтерстиціальної пневмонії з наростаючою легеневою неспроможністю внаслідок розвитку, переважно в інтерстиціальній тканині, небактеріального

запалення, що завершується проґресуючим інтерстиціальним фіброзом [23]. В цьому контексті не видається дивним, що пневмонія, яка є таким же гострим захворюванням як грип, у хворих на хронічні вірусні гепатити, виникала з певною періодичністю, а її рентґенологічна симптоматика зводилася переважно до посилення легеневого малюнку з перибронхіальною і периваскулярною інфільтрацією, а певні бактеріальні збудники при цьому, як правило, не виявлялись. Ретроспективний і поточний аналіз цих випадків дає підстави вважати такі прояви не пневмонією, а пульмонітом. Клініка його корелювала з фазою реплікації вірусу, елімінація якого з крові призводила до зникнення симптоматики запального процесу в бронхолегеневій системі.

ВИСНОВКИ 1. Хронічні запальні захворювання гепатобіліарної системи нерідко супроводжуються одночасним ураженням бронхолегеневої системи. 2. Висока частота неспецифічних захворювань бронхолегеневої системи у хворих на вірусні гепатити, особливо полівірусні, є не випадковою і свідчить про спільність провідних причин та механізмів розвитку цих патологічних станів. 3. Позитивний вплив противірусної терапії хронічних гепатитів В і С на перебіг асоційованих з ними захворювань органів дихання дає підстави не тільки для суджень про єдність патологічних процесів двох важливих систем людського організму, а й для зміни стереотипів на проблеми їх лікування.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку передбачають вивчення маркерів вірусів гепатитів В і С, а також герпес-вірусів, в морфофункціональних структурах уражених орґанів і систем, послуговуючись ПЛР та ІФА.

Література

1. Андрейчин М.А., Баб'як Н.І. Позапечінкові прояви HBV-інфекції // Вісник наукових досліджень. - 1999. - № 3. – С. 6-8.

2. Апросина З.Г. Последние достижения в изучении вирусных гепатитов: от молекулярной биологии к лечению вирусного гепатита В // РМЖ. – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 10-14.

3. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов и др. // Терапевтический архив. – 1998. - Т. 70, № 11. – С. 9- 14.

4. Внутригрудной генерализованный грануломатоз при хронических диффузных заболеваниях печени, обусловленных вирусом гепатита В / З.Г. Апросина, А.С. Дроздова, Е.А. Коган, Б.Н. Корнев // Терапевтический архив. – 1991. - № 8. – С. 120-125.

5. Губергриц А.Я. Болезни желчных путей. – М.: Медгиз. – 1963. – 352 с.

6. Инфекции и их место среди других причин возникновения панкреатита / Ю.И. Решетилов, А.И. Токаренко, С.Н. Дмитриева и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 2. – С. 24-28.

7. Мала Л.Т., Бабак О.Я. Найближчі перспективи розвитку гастроентерології (огляд літератури) // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 55-68.

8. Малеев В.В. Новые и возвращаюшиеся инфекции // Терапевтический архив. – 2000. - № 11. – С. 5-9.

9. Микробная аллергия, иммунологическая реактивность и активность воспалительного процесса у больных хроническим холециститом / Л.М. Охримович, И.И. Жура, О.И. Луговая, О.Й. Бакалюк // Научно-практическая конференция "Хроническое воспаление и заболевания органов пищеварения": Тезисы докладов 8-12 октября 1991 г. Ч. II. – Харьков: НИИ терапии МЗ УССР. – 1991. – С. 56.

10. Окороков А.Н. Диагностика внутренних болезней: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения . – М.: Мед. лит. – 2000. – 560 с.

11. Селіхова Л.Г. Стан функції печінки у хворих на бронхіальну астму // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матеріали симпозіуму (Чернівці, 17-18 квітня 1996 р.). – Чернівці. – 1996. – С. 303.

12. Серов В.В., Апросина З.Г. О правомочности диагноза: хроническая генерализованная инфекция, обусловленная вирусом гепатита (В, С) // Архив патологии. – 1995. - № 4. – С. 3-5.

13. Серов В.В. Хроническая генерализованная инфекция, обусловленная вирусами гепатита // Клиническая медицина. – 1997. - № 12. – С. 4-7.

14. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С.Пб.: Теза. – 1996. – 331 с.

15. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – К.: Фенікс. – 2002. – 296 с.

16. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике // Consillium medicum. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 34-38.

17. Epstein S.E., Speir E., Zhou Y.F. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus // Lancet. – 1996. – Vol. 348, № 1. – P.13-17.

18. Krowka M.Z., Korteze D.A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations // Chest. – 1994. – Vol. 105, № 5. – P. 1528-1536.

19. Mizukawa G., Shiohara T. Virus–induced immune dysregulation as a triggering factor for the development with emphasis on EB-virus, human herpes virus and hepatitis C-virus // J. Dermatol. Sci. - 2000. – 22, № 3, P. 169-180.

20. Minola E., Persiani P., Amuso G. Clinical features of hepatitis C virus (HCV) infection in pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstgt. - 1997. - V. 58. -P. 245-246.

21. Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S. et al. A review of hepatitis C (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born with and without HCV viraemia and human immunodeficiency virus infection // Int. Epidemiol. – 1998. – V. 27. – P. 108-117.

22. Бугай Б.Г. Протефлазид в комплексному лікуванні хворих на хронічні гепатити В і С // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 29-32.

23. Фещенко Ю.И., Моногарова Н.Е. Лечение больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / Матеріали науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: Алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб», присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої 21-22 квітня 2005 р.- Харків.- 2005. – С. 234.

Сабадишин Р.О., Рижковський В.О.

КОНТАМІНАЦІЯ HELICOBACTER PYLORI СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ АНТРАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ

Рівненський базовий медичний коледж, Рівненська міська центральна лікарня

КОНТАМІНАЦІЯ HELICOBACTER PYLORI СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ АНТРАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ - В статті містяться дані про виявлення Helicobacter pylori у 125 пацієнтів із дуоденогастральним рефлюксом. Встановлено наявність Helicobacter pylori у 20 (16,0 %) осіб з рефлюкс-гастритом та дефектами слизової оболонки антрального відділу шлунка. Рекомендується у таких хворих визначати Helicobacter pylori з метою покращити діагностику патології верхніх відділів травного каналу та медикаментозне лікування.

КОНТАМИНАЦИЯ HELICOBACTER PYLORI СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ - В статье содержатся данные о выявлении Helicobacter pylori у 125 пациентов с дуоденогастральным рефлюксом. Установлено наличие Helicobacter pylori у 20 (16,0 %) лиц с рефлюкс-гастритом и дефектами слизистой оболочки антрального отдела желудка. Рекомендуется у таких больных определять Helicobacter pylori с целью улучшения диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта и медикаментозное лечение.

CONTAMINATION OF STOMACH ANTRAL PART BY HELICOBACTER PYLORI AT PATIENTS WITH DUODENOGASTRAL REFLUX - Data on the revelation of Helicobacter pylori at 125 patients with duodenogastral reflux are shown in the article. It was established the availability of Helicobacter pylori at 20 (16,0 %) patients with reflux gastritis and mucosa defects in the stomach antral part. It is recommended to discover Helicobacter pylori at such patients with the purpose to improve diagnostics of the pathology in the upper digestive tract and medical treatment.

Ключові слова: Helicobacter pylori, дуоденогастральний рефлюкс.
Ключевые слова: Helicobacter pylori, дуоденогастральный рефлюкс.
Key words: Helicobacter pylori, duodenogastral reflux.

ВСТУП Роль Helicobacter pylori (HP) у виникненні гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, раку шлунка, MALT-лімфоми загальновідома [1-5]. Метою дослідження стало виявлення HP при дуоденогастральному рефлюксі для оптимізації діагностики та медикаментозного лікування хворих із непухлинною патологією слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено визначення HP за допомогою уреазного тесту фірми "PLIVA-Lachema" (Чехія) у 125 хворих із дуоденогастральним рефлюксом. Біопсійний матеріал із антрального відділу шлунка для визначення результатів тесту брали за допомогою відеоендоскопічної системи «Evis 100» фірми "Olympus".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановили наявність HP у 15 (12,0 %) хворих при рефлюкс-гастриті. Крім того, виявили HP ще у 2 (1,6 %) хворих при рефлюкс-гастриті, у яких були "плоскі" дрібні ерозії в антральному відділі шлунка; ще у 2 (1,6 %), окрім жовчі та слизу, були поверхневі дефекти слизової, як хронічно-запального генезу, так і "плоскі" дефекти без запального валу, ще у 1 (0,8 %) хворого – при гострій виразці антрального відділу шлунка розмірами 1,5±2,0 см. В інших випадках при рефлюкс-гастриті та реактивних гастропатіях [6 с.58, 67] (91 хворий), "плоских" ерозіях та гострих виразках антрального відділу шлунка (14 хворих) за наявності дуоденогастрального рефлюксу HP не виявили. Вищенаведені дані показані у (табл.1).

Таблиця 1. Результати виявлення HP при дуоденогастральному рефлюксі (n=125)

Показники	Дуоденогастральний рефлюкс:			Всього
	У хворих з рефлюкс-гастритом та реактивними гастропатіями (n=106)	У хворих з рефлюкс-гастритом + ерозіями шлунка (n=15)	У хворих з рефлюкс-гастритом + виразкою шлунка (n=4)	
Уреазний тест на HP позитивний (+)	15	4	1	20
%	12	3,2	0,8	16
Уреазний тест на HP негативний (-)	91	11	3	105
%	73	9	2	84

Отже, з таблиці видно, що серед 125 хворих з дуоденогастральним рефлюксом у 20 (16 %) осіб у слизовій антрального відділу шлунка виявлено HP. Це свідчить про те, що за наявності рефлюкс-гастриту, дефектів слизової доцільно визначати HP для оптимізації діагностики патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, медикаментозного лікування таких хворих і попередження виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, неопластичних процесів.

ВИСНОВКИ 1.За наявності рефлюкс-гастриту, як і з дефектами слизової оболонки антрального відділу шлунка, так і без них, у 16,0 % хворих виявляється HP, що вказує на комбінований варіант ураження слизової (хімічний та асоційований з HP інфекцією). 2. При ендоскопічній діагностиці рефлюкс-гастриту та із дефектами слизової антрального відділу шлунка, окрім патгістологічного дослідження біоптатів доцільно визначати HP з метою оптимізації діагностики патології верхніх відділів шлунково-кишкового каналу, медикаментозного лікування таких хворих і попередження виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, неопластичних процесів.

Література
1. Bleau B.L., Giannella R. Helicobacter pylori: an update for primary care physicians // Compr. Ther. – 1995. – Vol. 21 – P. 290-295.
2. Walsh J.H., Peterson W.L. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333 – P. 984-991.
3. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. – 1995. – Vol. 19 (suppl. 10) – P. 37-43.
4. Laine L., Cohen H., Sloane R., Marin-Sorensen M., Weinstein W.M. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for H. pylori and gastritis in normal volunteers // Gastrointest. Endosc. – 1995 . – Vol. 42. – P. 420-423.
5. Bayerdorffer E., Neubauer A., Rudolph B. et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection: MALT Lymphoma Study Group // Lancet. – 1995 . – Vol. 345. – P. 1591-1594.
6. Кімакович В.Й., Грубнік В.В., Мельниченко Ю.А., Тумак І.М. Шлунок // Діагностична та лікувальна ендоскопія травного каналу. – Львів. – 2003. – С. 49-96.

Захрабова О.М.[1], Стаднюк Л.А.[1], Кондратюк В.Є.[2]

ЗІСТАВЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗБУДЖЕННЯ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ ЗА ДАНИМИ МАГНІТОКАРДІОГРАФІЇ ТА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ВИСОКОГО ПІДСИЛЕННЯ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ

[1]Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, [2] Інститут геронтології АМН України

ЗІСТАВЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗБУДЖЕННЯ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ ЗА ДАНИМИ МАГНІТОКАРДІОГРАФІЇ ТА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ВИСОКОГО ПІДСИЛЕННЯ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ – Метою дослідження було вивчення особливостей МКГ показників у практично здорових осіб залежно від наявності у них ППП чи ППШ за даними ЕКГ ВП, та уточнення інформативності МКГ параметрів розроблених співробітниками Інституту кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України. Обстежено 97 практично здорових осіб різних вікових груп, середній вік яких складав 44,60±1,51. Результати обстеження волонтерів зіставлені з такими у 55 хворих ІХС зі стенокардією напруги I-III ФК. Усім обстеженим проведена МКГ, а 53 волонтерам також виконана ЕКГ ВП. В результаті проведеної роботи виявлено суттєвий зв'язок даних МКГ та ЕКГ ВП щодо гомогенності збудження передсердь і шлуночків. Серед здорових при наявності ППП та ППШ, МКГ показники збудження відповідних відділів серця були гіршими. Крім того, проведене дослідження показало достатню інформативність оригінальних МКГ показників збудження передсердь і шлуночків.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОЗБУЖДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ МАГНИТОКАРДИОГРАФИИ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ ВЫСОКОГО УСИЛЕНИЯ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ –

Цель исследования – изучение особенностей МКГ показателей у практически здоровых лиц в зависимости от наличия у них ППП или ППЖ по данным ЭКГ ВУ, и уточнение информативности МКГ параметров разработанных сотрудниками Института кибернетики им. В.Н. Глушкова НАН Украины. Обследовано 97 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 44,60±1,51. Результаты обследования волонтеров сопоставлены с таковыми у 55 больных ИБС со стенокардией напряжения I-III ФК. Всем обследованным проведена МКГ, а 53 волонтерам также выполнена ЭКГ ВУ. В результате проведенной работы выявлена существенная связь значений МКГ и ЭКГ ВУ относительно гомогенности возбуждения предсердий и желудочков. Среди здоровых при наличии ППП и ППЖ МКГ показатели возбуждения соответствующих отделов сердца были хуже. Кроме того, проведенное исследование показало достаточную информативность оригинальных МКГ показателей возбуждения предсердий и желудочков.

COMPARISON OF EXCITATION PARAMETERS OF DIFFERENT HEART CHAMBERS USING MAGNETOCARDIOGRAPHY AND HIGH-STRENGTHENING ELECTROCARDIOGRAPHY IN HEALTHY VOLUNTEERS – The aim of this study is to compare peculiarities of MCG parameters in healthy volunteers depending on presence of late atrial and late ventricular potentials by the data of high-strengthening ECG. The study is also focused on evaluation of MCG parameters developed by Glushkov Institute of Cybernetics of Academy of Sciences of Ukraine. We have examined 97 healthy volunteers of different age groups (average age 44,60±1,51). All participants underwent MCG and high-strengthening ECG was performed in 53 volunteers. Results were compared with data of 55 patiens with exertion angina (class I-III). Study results demonstrated substantial correlation between MCG data and high-strengthening ECG concerning homogeneity of atrial and ventricular excitation. Apparently healthy volunteers having late atrial and ventricular potential were more likely to have worse homogeneity parameters. Furthermore, current study has shown sufficient accuracy of original MCG atrial and ventricular excitation parameters.

Ключові слова: магнітокардіографія, електрокардіографія високого підсилення, практично здорові, діагностика.

Ключевые слова: магнитокардиография, электрокардиография высокого усиления, практически здоровые, диагностика.

Key words: magnetocardiography, high-strengthening electrocardiography, healthy, diagnostics.

ВСТУП Магнітокардіографія (МКГ) – неінвазивний, безконтактний метод дослідження збудження серця шляхом аналізу його магнітного поля, що генерується електричною активністю серця. При цьому використовуються надчутливі надпровідникові квантові інтерференційні датчики (SQUID). Оскільки МКГ і електрокардіографія (ЕКГ) мають одне електрофізіологічне джерело, то інформація, що міститься у них, доповнює одна одну і взаємопов'язана. Переваги МКГ визначаються її надзвичайною чутливістю і меншою (порівняно з ЕКГ) залежністю величин магнітних сигналів від впливу багатошарового провідного середовища, яким є тіло людини. Новим порівняно з ЕКГ є перехід від реєстрації одномірних кривих у часі до МКГ картування (побудови двомірних динамічних карт магнітного поля), що дозволяє простежити електрофізіологічні механізми реполяризації і деполяризації міокарда. Це дозволило створити засоби обробки МКГ даних, що локалізують аритмогенні та ішемізовані зони, а також оцінити вплив на них медикаментозної терапії і оперативного лікування [1,7,9,11,12].

Продовжується уточнення значення пізніх потенціалів передсердь (ППП) та шлуночків (ППШ) ЕКГ високого підсилення (ЕКГ ВП) як маркерів сповільненої фрагментованої деполяризації передсердь та шлуночків, наявності морфофункціонального субстрату пароксизмальних атріовентрикулярних тахікардій, які виникають за механізмом re-entry [6,10,2,3].

Можливості неінвазивного вивчення порушень кінцевих етапів деполяризації міокарда за допомогою МКГ поки що використовується недостатньо [8,13]. Запропоновано метод виявлення пізніх полів серця, заснований на комплексному використанні часово-частотних та просторово-спектральних перетворювань МКГ-сигналів, який дозволяє покращити ефективність раннього виявлення пізніх полів збудження шлуночків [5]. Не проведено детальне зіставлення інформативності МКГ параметрів відносно інших видів дослідження, зокрема показників ЕКГ ВП.

Метою дослідження було вивчення особливостей МКГ показників у практично здорових залежно від наявності у них ППП чи ППШ за даними ЕКГ ВП, та уточнення інформативності МКГ параметрів розроблених співробітниками Інституту кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України [1,4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 97 практично здорових осіб різних вікових груп, середній вік яких складав 44,60±1,51. Результати обстеження волонтерів зіставлені з такими у 55 хворих ІХС зі стенокардією напруги I-III ФК (34 пацієнтів з пароксизмами ФП – обстеження на синусовому ритмі – та 21 без них). Діагноз встановлено на основі даних анамнезу, добового моніторування ЕКГ та артеріального тиску, ехокардіографії та велоергометрії.

Усім обстеженим проведена МКГ, а 53 волонтерам також виконана ЕКГ ВП.

МКГ-картування виконували на 7-канальному SQUID -магнітометрі встановленому в неекранованому приміщенні в біомагнітній лабораторії Інституту кардіології АМН України. Реєстрація магнітного поля проводилася у 36 пунктах прямокутньої сітки 3×3 з кроком 8 см, з одночасним записом II стандартного відведення ЕКГ. Тривалість запису сигналу серця в кожній точці складає одну хвилину. Базуючись на 36 синхронних усереднених МКГ кривих, будуються миттєві еквііндукційні карти розподілу магнітного поля за допомогою алгоритмів двовимірної інтерполяції. Після вирішення зворотної задачі отримували карти розподілення векторів щільності струмів [4].

Для визначення ступеня фрагментації деполяризації передсердь виділили часові інтервали, що відповідають: хвилі Р; її другій половині, а також висхідній та низхідній частинам; 20 мс до кінця зубця Р. Для вивчення збудження шлуночків обрали наступні інтервали: 40 мс до кінця комплексу QRS, кінець комплексу QRS – вершина Т, вершина Т- кінець зубця Т. Виділені фрагменти були розділені на 32 рівні інтервали, через які були отримані миттєві еквііндукційні карти магнітного поля. Для виділених інтервалів визначали 7 показників. Один з них (процент віддалення – ПВ) визначається по інтервалу, за яким вирівнюється ступінь схожості першої та останньої карти інтервалу з поточною картою. Крім того, визначалися показники аномалій густини струму: гетерогенність густини струму (ПКІ- покроковий коефіцієнт інверсій) та варіабельність густини струму (ГКІ- глобальний коефіцієнт інверсій). ПКІ визначався таким чином: інверсія дорівнює 1 (тобто інверсія присутня), якщо амплітуда магнітного спектру в даній точці менша, ніж її амплітуда в попередній момент часу; інверсія дорівнює 0 (тобто інверсія відсутня), якщо амплітуда даної компоненти більша, ніж її амплітуда в попередній момент часу. Якщо амплітуди спектру у всіх точках карти ростуть монотонно з часом, тоді інверсій немає, отже ПКІ=0. ПКІ відображає тільки кількість інверсій, тобто вказує на наявність не монотонності, а ГКІ враховує також величину відхилення та час протягом якого це відхилення має місце. Для інтервалу хвилі Р ці два параметри визначали окремо для висхідної та низхідної частин. При використанні вказаної програми аналізу при більшій гетерогенності збудження значення ПКІ та ГКІ на висхідній, низхідній частині хвилі Р та на інтервалі кінець комплексу QRS – вершина Т є більші, а на інтервалах друга половина зубця Р, 20 мс до кінця зубця Р, 40 мс до кінця комплексу QRS, вершина Т- кінець зубця Т будуть нижчі.

У кінці деполяризації передсердь та шлуночків (кінець хвилі Р, за 20 мс до нього; кінець комплексу QRS та за 40 мс до нього) визначали кількість екстремумів (N_1, N_2) [1].

ЕКГ ВП реєструвалася на апараті "Мегакарт", Сіменс, Німеччина (Інститут геронтології АМН України) з активним фільтром частотою 40-250 Гц. Рівень шуму при запису був нижчий 0,5 мкВ. При дослідженні використовували варіант

накладання електродів за Франком. Розраховували наступні параметри: тривалість фільтрованого сигналу зубця Р (ФТР), тривалість пізнього фільтрованого сигналу зубця Р на рівні 5 мкВ (Т5), вольтаж останніх 20 мс зубця Р (В20), тривалість фільтрованого комплексу QRS (ФТ QRS), тривалість низькоамплітудних (менше 40 мкВ) сигналів у термінальній частині (останні 40 мс) відфільтрованого шлуночкового комплексу (Т40), вольтаж останніх 40 мс комплексу QRS (В40) . При ФТР>120 мс у поєднанні з Т5 >15 мс чи В20<3,5 мкВ ППП вважалися наявними [2]. ППШ констатували за такими критеріями: ФТ QRS>114 мс, Т40>38 мс, В40<20 мкВ. Виявлення як мінімум двох з трьох вищенаведених показників свідчило про наявність ППШ [3].

Дані були оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми „Excel". Були розраховані середні значення показників, їх середньоквадратичне відхилення, похибка середніх величин та достовірність їх відмінностей у різних групах відповідно до критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати проведених МКГ-досліджень збудження передсердь наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Зіставлення МКГ параметрів збудження передсердь залежно від наявності ППП та з результатами обстеження хворих на ІХС.

МКГ показники	Здорові ППП+ (n=14)	Здорові ППП- (n=39)	Здорові разом (n=97)	Хворі на ІХС (n=55)
ГКІ висхідної частини зубця Р	3,14±0,80	2,87±0,37	3,17±0,25	4,41±0,48*
ГКІ низхідної частини зубця Р	4,52±0,73	5,49±0,59	4,48±0,34	4,82±0,41
ПКІ висхідної частини зубця Р	2,69±0,40	2,33±0,25	2,30±0,15	2,90±0,23*
ПКІ низхідної частини зубця Р	3,37±0,44	3,59±0,29	3,48±0,20	3,67±0,28
ГКІ другої половини зубця Р	12,58±0,98	16,33±0,81**	15,48±0,54	13,35±0,91*
ПКІ другої половини зубця Р	3,92±0,34	4,95±0,36	4,93±0,23	4,18±0,38
ПВ 20 мс до кінця зубця Р, %	43,57±3,45	47,69±1,99	48,35±1,22	46,02±2,07
ГКІ 20 мс до кінця зубця Р	24,15±1,17	23,70±0,66	22,27±0,61	18,72±1,11*
ПКІ 20 мс до кінця зубця Р	1,68±0,28	2,11±0,22	2,90±0,40	1,74±0,22*
N1 20 мс до кінця зубця Р	5,29±0,68	4,59±0,32	4,63±0,22	4,89±0,32
N2 кінець зубця Р	5±0,49	4,59±0,26	4,78±0,17	5,13±0,27

* - достовірна різниця порівняно із здоровими у цілому ($p < 0,05$); **- достовірна різниця порівняно із здоровими при наявності ППП ($p < 0,05$)

Як видно з таблиці, у хворих ІХС виявлені МКГ ознаки суттєвого порушення гомогенності збудження передсердь (достовірно більші значення ГКІ та ПКІ висхідної частини зубця Р та менші значення ГКІ другої половини цього зубця та ГКІ і ПКІ в інтервалі 20 мс до його кінця), що свідчить про достатню інформативність використаних МКГ–показників.

У здорових при наявності ППП виявлені МКГ ознаки гіршої гомогенності збудження передсердь порівняно з волонтерами без ППП за даними ЕКГ ВП (достовірно менші значення ГКІ другої половини зубця Р, а також тенденція до збільшення ПКІ, ГКІ висхідної частини зубця Р та до зменшення ПКІ його другої половини і останніх 20 мс). Крім того, у здорових при наявності ППП значення N1 та N2 були дещо більшими, ніж при відсутності ППП.

Результати обстеження МКГ показників збудження шлуночків наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Зіставлення МКГ параметрів збудження шлуночків залежно від наявності ППШ та з результатами обстеження хворих на ІХС.

МКГ показники	Здорові ППШ+ (n=14)	Здорові ППШ- (n=39)	Здорові разом (n=97)	Хворі на ІХС (n=55)
ПВ 40 мс до кінця QRS, %	40,39±6,85	39,23±2,63	41,87±1,89	48,36±2,65*
ГКІ 40 мс до кінця QRS	13,29±0,94	17,67±0,95**	18,18±0,62	16,76±0,76
ПКІ 40 мс до кінця QRS	4,96±0,66	6,87±0,46	7,15±0,30	5,59±0,35*
N1 40 мс до кінця QRS	3,78±0,78	3,23±0,25	3,27±0,18	3,18±0,31
N2 кінець QRS	4,33±0,80	4,07±0,25	4,31±0,19	4,84±0,30
ПВ кінець S- верхівка Т, %	32,42±5,51	34,79±3,17	32,22±1,95	40,95±2,20*
ГКІ кінець S- верхівка Т	6,95±1,46	9,30±0,97	7,80±0,56	8,46±0,39
ПКІ кінець S- верхівка Т	2,77±0,43	3,07±0,17	2,88±0,15	3,65±0,18*
ПВ верхівка Т- кінець Т, %	67,52±3,85	71,77±1,91	71,20±1,10	68,57±1,51
ГКІ верхівка Т- кінець Т	20,38±2,58	22,72±1,40	22,48±0,79	18,14±0,76*
ПКІ верхівка Т- кінець Т	7,42±0,89	8,33±0,42	8,43±0,28	6,85±0,38*

* - достовірна різниця порівняно із здоровими у цілому ($p < 0,05$); **- достовірна різниця порівняно із здоровими при наявності ППШ ($p < 0,05$)

Як видно з таблиці, у хворих на ІХС за даними МКГ виявляються суттєві порушення деполяризації шлуночків: збільшення ПВ та зменшення ПКІ у інтервалі 40 мс до кінця QRS, збільшення ПВ та ПКІ у інтервалі кінець S- верхівка Т, зменшення ГКІ та ПКІ у інтервалі верхівка Т-кінець Т.

При обстеженні здорових МКГ показники збудження шлуночків були дещо гіршими у осіб з ППШ ніж при їх відсутності. Про це свідчать суттєво менші значення ГКІ та ПКІ в інтервалі 40 мс до кінця QRS, а також тенденція до більших значень N1 та N2, та до меншої величини ГКІ і ПКІ в інтервалі верхівка Т- кінець Т.

Таким чином, в результаті проведеної роботи виявлено суттєвий зв'язок даних МКГ та ЕКГ ВП щодо гомогенності збудження передсердь і шлуночків. Серед здорових при наявності ППП та ППШ, МКГ показники збудження відповідних відділів серця були гіршими. Крім того, проведене дослідження пока-

зало достатню інформативність МКГ показників збудження передсердь і шлуночків, які розроблені співробітниками Інституту кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України.

Література

1. Будник М.М., Войнович І.Д., Козловський В.І., Прімін М.А., Сосницький В.М., Стаднюк Л.А., Чайковський І.А. Діагностичні критерії хронічної ішемічної хвороби серця на основі реєстрації та аналізу магнітокардіограм // Препринт. НАН України. Ін-т кібернетики ім. В.М. Глушкова. К., 2002. – С. 1–48.

2. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Бодрецкая Л.А. Роль электрокардиографии высокого разрешения в прогнозировании риска мерцательной аритмии у больных с ишемической болезнью сердца в пожилом возрасте // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 4. – 17-21с.

3. Пархоменко О.М., Перепилиця М.В. Значення електрокардіографії високого підсилення у діагностиці загрозливих для життя аритмій та розвитку раптової серцевої смерті // Український медичний часопис.-2000.-№1(15).- С.39-44.

4. Примин Н.А., Недайвода И.В., Васильев В.Е. Алгоритмы анализа магнитокардиосигнала: выявление ишемических повреждений сердца // УСиМ.-2000.-№1.-С.32-42.

5. Пудов В.С. Методы обнаружения поздних полей в магнитокардиографии: Автореф. дис… на соискание ученой степени канд. техн. наук., Новосибирск –2002, 18 с.

6. Abe Y., Nishida T., Yamashita K. et al. Clinical study of the predicting for paroxysmal atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84. – P. 270-277.

7. Chen J., Tomson P.D., Nolan V., Clarke J. Age and Sex Dependent Variations in the Normal Magnetocardiogram Compared with Changes Associated with Ischemia // Biomedical Engineering Society. – 2004. – Vol. 32, № 8. – P. 1088-1099.

8. Fenici R., Brisinda D., Nenonen J. et al. Multimodal integration of MAP recording and MCG imaging in patients with paroxysmal atrial arrhythmias using MultiMAP amagnetic catheter // Biomag 2002. Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism. – P. 518-520.

9. Meyerfeldt U., Schirdewan A., Wiedemann M. et al. Magnetocardiography – a new approach for early detection of arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Biomag 1996. Proceedings of the 10th International Conference on Biomagnetism. New York, NY: Springer-1999. – P. 491-493.

10. Nishida T., Abe R., Yamashita K. et al. Prediction of the risk of reccurent paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-trigger signal averaged electrocardiogram. International Congress of Electrocardiology, 21-st. Yokohama, 1994. – P. 132.

11. Shneider S., Abraham-Fuchs et al. Experience with a multichannel system for biomagnetic study. Physiol. Meas. 1993;14; A55-A60. Fenici R.R. Biomagnetic imaging for ablation of cardiac arrhythmias // Int. J. Card. Imaging. – 1991. – № 7. – P.3-4.

12. Schmitz L., Koch H. et al. Magnetocardiographic diagnosis of graft rejection after heart transplantation // eds: Hoke M, Erne S et al. Biomagnetism: clinical aspects. Amsterdam: Elsevier. – 1992. – P. 555-561.

13. Stadnyuk L., Kozlovsky V., Budnik N. et al. Magnetocardiographic and echocardiographic parameters after a short induced paroxysm of atrial fibrillation // Biomag 2002. Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism. – P. 596-598.

Звершхановський Ф.А., Проць О.Б., Бурковська Л.А., Майка Л.К., Калайджан К.О., Жулкевич І.В.

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРОПАФЕНОНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ КУПІРУВАННЯ ПАРОКСИЗМУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ВІДПОВІДНО ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ ТА АМЕРИКАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ СЕРЦЯ

Відділкова клінічна лікарня на станції Тернопіль Львівської залізниці

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРОПАФЕНОНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ КУПІРУВАННЯ ПАРОКСИЗМУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ВІДПОВІДНО ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ ТА АМЕРИКАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ СЕРЦЯ – У статті проаналізований досвід роботи лікарів терапевтичного відділу клінічної лікарні та станції Тернопіль відносно надання невідкладної допомоги хворим з пароксизмом фібриляції передсердь. Медикаментозна кардіоверсія пропафеноном проводилася відповідно до рекомендацій ACC/AHA/ESC. Отримані результати свідчать про високу ефективність пропафенону гідрохлориду для купірування пароксизму миготливої аритмії у хворих без структурних змін у серці.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОПАФЕНОНА ГИДРОХЛОРИДА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ СООТВЕТСТВЕННО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ И АМЕРИКАНСКОЙ АСОЦИАЦИИ СЕРДЦА – В статье проанализирован опыт работы врачей терапевтического отделения клинической больницы на станции Тернополь относительно оказания неотложной помощи больным с пароксизмом фибриляции предсердий. Медикаментозная кардиоверсия пропафеноном проводилась в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC. Полученные результаты свидетельствуют об высокой эффективности препарата пропафенона гидрохлорида для купирования пароксизма мерцательной аритмии у больных без структурных изменений в сердце.

REASONABILITY OF APPLICATION PROPAFENONE HYDROCHLORIDE FOR THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION ACCORDING TO THE RECOMMENDATIONS OF EUROPEAN AND AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS – The experience of doctors of the therapeutic department of the Ternopil railway-station clinical hospital as to the urgent help to patients with the atrial fibrillation is analysed. Medical cardial version of propafenone hydrochloride was carried out according to the recommendations of the European and American Association of cardiologists. The results obtained show great efficiency of propafenone hydrohloride for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm of patients without structural changes of the heart.

Ключові слова: фібриляція передсердь, медикаментозна кардіоверсія, пропафенону гідрохлорид.

Ключевые слова: фибриляция предсердь, медикаментозная кардиоверсия, пропафенона гидрохлорида.

Kye words: atrial fibrilation, medicamentous cardioversion, propafenone hydrochloride.

ВСТУП Сучасний підхід до лікування порушень ритму серця (ПРС) полягає в ретельному аналізі ефективності та безпечності використання антиаритмічних засобів (ААЗ) [1, 14]. Відомо, що можливості прогнозування ефективності ААЗ значно обмежені, тому в більшості випадків тактика лікування ПРС базується на досягненнях доказової медицини. Останнім часом ми отримали декілька узгоджених документів, розроблених європейськими та американськими експертами в галузі аритмології, щодо об'єму обстежень та тактики лікування надшлуночкових аритмій (рівень доказів А) [3, 15]. Серед лікарів досить поширена думка відносно того, що надшлуночкові аритмії практично не становлять загрози для життя. Однак, пароксизми миготливої аритмії (МА) значно погіршують якість життя, часто потребують надання невідкладної допомоги та госпіталізації хворого [4, 13]. До 60 % випадків фібриляції передсердь виникає внаслідок впливу специфічних факторів на фоні гострого інфаркту міокарда, гострого перикардиту, тиреотоксикозу, гострої інтоксикації, електролітного дисбалансу. В такому випадку невідкладна терапія спрямовується на патогенетичну корекцію причинного фактора. В інших випадках МА асоціюється із серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, ХОЛ [10]. Втім, у певної кількості хворих визначити та усунути причини пароксизму МА не вдається, а передбачити клінічний перебіг МА неможливо [7, 8]. Приблизно, у 50 % хворих з пароксизмами МА синусовий ритм відновлюється самостійно, однак, предиктори відновлення ритму невідомі. Тому, згідно з рекомендацією консенсусу ACC/AHHA/ESC [15] обирається вичікувальна тактика протягом однієї-двох діб, при вираженій тахікардії призначаються бета-адреноблокатори, або

седативні засоби. При збереженні пароксизму МА проводиться підготовка для проведення планової медикаментозної або електричної кардіоверсії, призначаються антикоагулянти. Одним з найефективніших препаратів для медикаментозної кардіоверсії є пропафенон. Відомо, що при використанні внутрішньовенної форми цього препарату відновлення синусового ритму відбувається протягом години у 90 % випадків, а при застосуванні пероральної форми час відновлення ритму сягає 8 годин у 70 % випадків [18]. Препарат використовується переважно у хворих без виражених ознак структурного ураження серця. Дігоксин, бета-адреноблокатори і недигідропіридинові антагоністи кальцію неефективні для відновлення ритму при МА, однак корисні для зниження частоти серцевих скорочень при проведенні медикаментозної кардіоверсії. Тому вони часто поєднуються з пропафеноном.

Мета роботи Метою роботи було проведення медикаментозної кардіоверсії у хворих на пароксизм МА препаратом пропафенону гідрохлоридом (ритмокард, виробництва «Дженом Біотек»). Препарат належить до ААЗ Ic класу згідно з класифікацією Vaughan-Williams E.M. (1970). Механізм дії препарату полягає в блокаді швидких натрієвих каналів. Він зменшує максимальну швидкість деполяризації та амплітуду потенціалу дії переважно у волокнах Пуркіньє та скорочувальних волокнах шлуночків, пригнічує автоматизм, не впливає на потенціал спокою, має прямий мембраностабілізуючий вплив на кардіоміоцити та маловиражену бета-адреноблокуючу дію. Згідно з рекомендацією ACC/AHHA/ESC [15] (2003) використання препарату виправдано у хворих з повторними епізодами фібриляції передсердь.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено просте відкрите клінічне спостереження 17 хворих на МА. Серед них 6 жінок і 11 чоловіків віком від 41 до 78 років. Критеріями включення до обстеження були: наявність пароксизму МА, відсутність тяжкої кардіологічної патології, виражених структурних уражень міокарда, а критеріями винятку: гостра серцева недостатність, синдром слабкості синусового вузла, порушення синоатріальної, атріовентрикулярної, внутрішньошлуночкової провідності, ХОЗЛ, міастенія, порушення електролітного обміну.

Під час нападу пароксизму у всіх хворих зареєстровано ЕКГ у 12 відведеннях. Для відновлення синусового ритму використано препарат Ритмокард за алгоритмом ACC/AHHA/ESC: 10 мг/кг в першу добу з подальшим лікуванням у дозі 450 мг/добу. Рішення про медикаментозну кардіоверсію приймали відповідно до рекоментацій ACC/AHHA/ESC. У пацієнтів без значної структурної патології серця обмежувались спостереженням протягом 48 – 72 годин, при вираженій тахікардії призначали метопролол та седативні засоби. У трьох хворих з персистуючою формою МА та ознаками серцевої недостатності використовували дігоксин в дозі 0,25 мг та ритмокард, а у семи хворих з ІХС та артеріальною гіпертензією – метопролол і ритмокард. У дванадцяти хворих була проведена ехокардіоскопія на апараті «Алока-2000». Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) були визначені у трьох хворих, діастолічна дисфункція ЛШ – у двох. Індекс маси міокарда ЛШ у чоловіків складав 118 ± 11 мг/м^2, у жінок – 107 ± 9 мг/м^2. Як було відмічено раніше, хворі із систолічною дисфункцією ЛШ, значними структурними змінами міокарда, наявністю тромбів у порожнинах серця, зон гіпоакінезії, вад серця, аневризм ЛШ в дослідження не включались. Добовий моніторинг ЕКГ виконано у шести хворих після проведення медикаментозної кардіоверсії. Підтверджено відновлення синусового ритму.

У чотирьох випадках прийнято рішення щодо швидкого проведення медикаментозної кардіоверсії у зв'язку з небезпекою наростання ознак серцевої недостатності та ризиком тромбоемболії. Враховували те, що в цих випадках відновлення синусового ритму бажано досягнути протягом 24 годин від початку виникнення пароксизму МА, через істотні зростання ризику тромбоемболічних ускладнень [2, 16, 17, 18]. У лікуванні цих хворих застосовували прямі антикоагулянти (нефракціонований гепарин у дозі 5000 од. чотири рази на добу протягом п'яти діб). Крім того, всім хворим при поступленні у стаціонар призначали аспекард у дозі 100 мг/добу. Стан системи згортання крові визначали за рутинними показниками коагулограми. Досліджували тромбіновий час, який становив 29,3 ± 5,1 с, протромбіновий індекс – 83,6 ± 15,2 %, фібриноген – 4,4 ± 1,3 г/л, час зсідання крові за Лі-Уайтом 9,3±1,7 хв, час кровотечі 2,3±1,1 хв. Динаміка показників через 5 днів лікування не перевищувала допустимих меж.

Відновлення ритму в усієї групи хворих проведено в умовах стаціонару згідно з рекомендаціями ACC/AHA/ESC. Враховували те, що антиаритмічні засоби Ic класу є препаратами з високим ризиком аритмогенних ускладнень, а також були наявні фактори ризику емболій у 4 хворих.

Профілактика рецидивів фібриляції передсердь проводилася в амбулаторних умовах, в 5 випадках використовувався ритмокард у добовій дозі 10 мг/кг, у 12 випадках кордарон (20 мг/кг / на тиждень), зважаючи на вік хворих та наявність супутньої патології в поєднанні з непрямими антикогулянтами та регулярним контролем ЕКГ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Згідно з даними клінічного спостереження самовільне відновлення ритму через 48 годин виявлено у одного хворого. У дванадцяти хворих із пароксизмальною формою МА та вперше виявленим епізодом МА відновлення синусового ритму після використання ритмокарду спостерігалось протягом 48 – 72 годин. У одного хворого з персистуючою формою МА відновлення ритму відбулося на 3 добу лікування із нетривалим ефектом. Через 40 годин відновився пароксизм МА, який не піддавався терапевтичному ефекту ритмокарду. В подальшому лікування проводилось амідароном за загальноприйнятою схемою [6]. У двох хворих з постійною формою МА через 72 години лікування відмічено покращення стану, зменшення ознак серцевої недостатності, нормосистолію шлуночків. Із побічних ефектів при використанні ритмокарду спостерігали часткове порушення атріовентрикулярної провідності (1 випадок), брадикардію (2 випадки). Однак брадикардизуючий ефект міг бути спричинений комбінованою терапією за рахунок одночасного використання дигоксину чи метапрололу.

Отже, слід відмітити достатній антиаритмогенний ефект ритмокарду переважно у хворих без структурних уражень серця. Він був досягнутий протягом 48–72 годин, що відповідає даним рандомізованого контрольованого трейлу [18].

При супутній тахісистолії шлуночків поєднана терапія з дигоксином або метапрололом дозволяє швидше досягнути бажаного клінічного ефекту, а при використанні антикоагулянтів – запобігти тромбоемболічним ускладненням.

На жаль, дослідження не дає можливості відповісти на запитання щодо доцільності тривалого використання ритмокарду в амбулаторних умовах. Однак, відомі висновки багатоцентрового дослідження [10], які свідчать про збільшення числа випадків СН у хворих, що тривало використовували пропафенон.

Щодо переваг пропафенону перед іншими ААЗ, то відомо [2,9], що у хворих на МА його використання за своєю ефективністю перевищує комбінацію дигоксину з хінідином, а ефективність 600 мг пропафенону і 300 мг флекаїніду однакові. Пропафенон має слабший від'ємний інотропний ефект, ніж флекаїнід. Проаритмогенний ефект виникає частіше у хворих із структурними захворюваннями серця [18]. Рецидиви протягом першого місяця після відновлення ритму при пароксизмі МА спостерігаються у 69 % хворих лікованих пропафеноном, у 61 % - хінідином, 59 % - соталолом, 51 % - дизопірамідом [15].

У випадках, коли повторні спроби медикаментозної кардіоверсії були невдалими, а тривалість МА сягала 1-3 місяці, перевага надавалась електричній кардіоверсії [8].

Одночасно, у відомих повідомленнях Нетяженка В.З. і співавт. [11,12] доведено, що використання пропафенону зменшує частоту рецидивів фібриляції передсердь. Для запобігання тахікардії одночасно з пропафеноном бажано використовувати діакордин – ретард у дозі 120 мг на добу. Робиться висновок, що у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка без ознак ішемії та порушень провідності серця доцільно використання пропафенону з профілактичною метою. В цьому випадку пропафенон використовують в дозі 10 мг/кг. У хворих старечого та похилого віку доза препарату не повинна перевищувати 450 мг /добу з огляду на те, що препарат збільшує тривалість дії метапрололу, підвищує рівень варфарину та серцевих глікозидів у плазмі крові.

Отже, при виборі тактики лікування хворих на МА необхідно користуватись рекомендаціями ACC/AHA/ESC визнаних провідними спеціалістами України. Лікування повинно починатись з оцінки можливостей впливу на етіологічний фактор, використання препаратів, що контролюють ЧСС, профілактики тромбоемболічних ускладнень, надання невідкладної допомоги, визначення методу кардіоверсії. Одночасно слід враховувати фонові структурні захворювання серця, стан геодинаміки, кількість епізодів пароксизму, їх тривалість, наявність факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, доцільності відновлення синусового ритму, необхідності госпіталізації [7, 8].

ВИСНОВКИ Ритмокард є препаратом вибору для купірування пароксизму МА у хворих без структурних уражень серця. При тахісистолії шлуночків виправдано його поєднання із бета-адреноблокаторами, а при супутній СН – із дігоксином. Він недостатньо ефективний для відновлення синусового ритму при персистуючій та перманентній формах МА.

Література

1. Актуальні питання діагностики та лікування аритмій / За ред. В.З. Нетяженка // Клінічна фармакологія та біохімія. – 1998. – №1. – С. 31-208.

2. Ардашев В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, В.И. Стеклов. – М.: Медпрактика, 2000. – 128 с.

3. Багрий А. Э. Лечение супревентрикулярных аритмий: что нового в рекомендациях AHA-ESC-2003. Взгляд терапевта / А.Э. Багрий, И.И. Вишнивецкий, О.А. Приколота // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 10-11(150-151). – С. 16-18.

4. Бобров В.О. Раптова серцева смерть: детермінанти розвитку, механізми формування та можливості профілактики / В.О. Бобров, О.Г. Білоножко, А.П. Степаненко // Укр. мед. часопис . – 2003. – № 5(3 7). – С. 37-40.

5. Бобров В.О. Безпека та ефективність антиаритмічної терапії пацієнтів похилого віку з миготливою аритмією / В.О. Бобров, О.Й. Жаріков, Н.П. Левчук // Матеріали 1 Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Порушення ритму серця: вікові аспекти". – К., – 2000. – С. 48-51.

6. Бобров В.О. Фібриляція передсердь: сучасна класифікація, принципи ведення хворих/ В. О. Бобров, О. Й. Жарінов, А.В. Ягенський// Методичні рекомендації. – К., 2001. – 31с.

7. Жарінов О.Й. Принципи обстеження та невідкладної допомоги при пароксизмі миготливої артмії. Частина I.Діагностика, підходи та вибір тактики лікування //Мистецтво лікування. – 2004. – № 9(15). – С. 66-69.

8. Жарінов О.Й. Принципи обстеження та невідкладної допомоги при пароксизмі миготливої аритмії. Частина II. Алгоритм невідкладної допомоги при пароксизмі миготливої аритмії // Мистецтво лікування. – 2004. – № 10(16). – С. 56-59.

9. Кучеренко О.Д. Сучасні аспекти лікування миготливої аритмії / О.Д. Кучеренко, В.М. Могчаров // Мед. залізничного транспорту України. – 2004. – №3 (11). – С. 67-72.

10. Лишневская В.Ю. Фибрилляция предсердий и возраст / Порушення ритму серця: вікові аспекти / В.Ю. Лишневская, О. В. Коркушко // Матер.першої Укр.науково-практ.конференції з міжнародною участю. – 2000. – С. 138–151.

11. Нетяженко В. Сучасні підходи до діагностики та лікування надшлуночкових аритмій(згідно з об"єднаними рекомендаціями Європейського та Американського товариств кардіологів, 2003) / В. Нетяженко, Я. Корост // Ліки України. – 2004. – № 7-8. – С. 10-16.

12. Нетяженко В. Раціональні шляхи ведення пацієнтів з порушеннями серцевого ритму – у світлі останніх рекомендацій міжнародних кардіологічних товариств / В. Нетяженко, О. Доценко // Ліки України.—2003. – №2. – С. 5-10.

13. Раптова кардіальна смерть: фактори ризику та профілактика. Рекомендації Українського наукового товариства кардіологів. К., – 2003. – 73с.

14. Экспериментальное и клиническое изучение антиаритмических средств. Метод.рекомендации / В.А. Бобров, Н.А. Горчакова, В.Н. Симорот и др. // К.: Фарм.комитет МЗ Украины. – 1995. – 62 с.

15. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation; a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences developed in collaboration with the North Americal Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart. – 2001. – Vol. 22, Issue 20. – P. 1852-1930.

16.Katritsis D. Amiodaron in long-term prophylaxis // D. Katritsis, A.J. Camm // Drugs. – 1999. – Vol. 41. – № 2. – P. 54-66.

17. Roj D. Применение амидарона для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий / D. Roy, M. Tajajuc, P. Dorian // Укр.кардиол.журнал. – 2000. – № 5-6. – С. 118-126.

18. Stroonbandt R., Sttels B., Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of artial fibrillation // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 79. – P. 418-423.

Міщанчук Н.С.[1], Стрій Н.І.[2] , Федірко П.А.[2]

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ВЕСТИБУЛЯРНУ ДИСФУНКЦІЮ ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС: РЕЗУЛЬТАТИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ

[1] Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України, [2] Український науковий центр радіаційної медицини

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ВЕСТИБУЛЯРНУ ДИСФУНКЦІЮ ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС: РЕЗУЛЬТАТИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ – Робота присвячена оцінці ризиків розвитку вестибулярної патології в постраждалих при Чорнобильській катастрофі. Здійснено тривале динамічне спостереження когорти ліквідаторів (4017 чоловік, середня поглинена доза випромінювання 0.220±0.006 Ґр). Розроблено моделі ризиків захворюваності на вестибулярну патологію. Результати математичного моделювання показали, що ризик розвитку вестибулярної дисфункції залежить від величини радіаційної дози, віку і часу перебування під ризиком після опромінення.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ РИСКА - Работа посвящена оценке рисков развития вестибулярной патологии у пострадавших при Чернобыльской катастрофе. Осуществлено продолжительное динамическое наблюдение когорты ликвидаторов (4017 лиц, средняя поглощенная доза 0.220±0.006 Гр). Разработаны модели риска заболеваемости вестибулярной патологией. Результаты математического моделирования показали, что риск появления вестибулярной патологии зависит от радиационной дозы, возраста и времени пребывания под риском после облучения.

VESTIBULAR DISORDERS MORBIDITY OF LIQUIDATORS OF CHORNOBYL ACCIDENT SEQUELS: THE RESULTS OF RISK MATHEMATICAL MODELLING – The present paper is concerned with risks assessment of vestibular pathology formation in the Chornobyl disaster survivors. A prolonged dynamic observation of a clean-up workers cohort (4017 persons, the average absorbed dose of radiation is 0.220±0.006 Gy) has been conducted. Models of vestibular dysfunction

primary morbidity risks have been developed. The results of mathematical modelling permitted to ascertain that the risks of vestibular pathology formation depended on radiation dose, age and time after exposure.

Ключові слова: радіаційне опромінення, математичне моделювання, ризик, вестибулярна патологія.

Ключевые слова: радиационное облучение, математическое моделирование, риск, вестибулярная патология.

Key words: ionizing radiation, mathematical modelling, risk, vestibular pathology.

ВСТУП Як свідчать експериментальні дослідження та клінічні спостереження низки авторів, в тому числі і наші власні дані [1, 4, 5, 7 - 9], вестибулярний аналізатор завдяки тісному анатомічному та функціональному зв'язку з різними відділами центральної нервової системи і системою кровообігу здатний раніше за інші аналізатори реагувати на дію несприятливих факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, зокрема - радіаційного опромінення.

Нами показано [3], що у віддаленому періоді після Чорнобильської катастрофи спостерігається вірогідне підвищення ризику первинної захворюваності на вестибулярну дисфункцію для ЛНА на ЧАЕС, а також проаналізовані емпіричні ризики вестибулярної дисфункції для різних дозових та вікових груп.

Метою даної роботи було вивчення залежності ризику первинної захворюваності на вестибулярну патологію у післяаварійному періоді для ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС 1986 – 1987 рр. від величини дози іонізуючого випромінювання, віку і інших факторів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ При виконанні роботи використано результати комплексних повторних обстежень ЛНА на ЧАЕС, внесених до клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, що були проведені у 1992 - 2001 рр. у Науковому центрі радіаційної медицини АМН України та інституті отоларингології ім. проф. О.С.Коломийченка АМН України. Було сформовано когорту з 4017 осіб, для яких відомі дозові навантаження, і які є ліквідаторами 1986 - 1987 рр. Середня доза зовнішнього опромінення становила 0,220±0,006 Гр. Розподіл обстежених за дозовими групами був пуасонівським. Середній вік на час опромінення становив 38.35±0.22 роки. Розподіл когорти обстежених УЛНА на ЧАЕС з відомим дозовим навантаженням за віковими групами на час опромінення був нормальним. Проводили ЛОР-огляд та поглиблене обстеження вестибулярної функції за допомогою комплексу вестибулометричних методик за схемою В.Г. Базарова (1988) [2]. Електроністагмографію (ЕНГ) виконували на електроенцефалографі Bioscript BST 112 (Німеччина). Вивчали первинну захворюваність на вестибулярну патологію: враховували діагноз, вперше встановлений при первинному обстеженні, або діагноз, який при обстеженні на попередніх етапах диспансеризації був відсутнім.

У роботі представлено результати вивчення ризиків появи захворювань вестибулярного аналізатора методом математичного моделювання. Було використано модель множинної логістичної регресії, яка базується на методі максимальної правдоподібності. Модель множинної логістичної регресії має такий вигляд:

$$Y = \frac{e^{\beta Z}}{1 + e^{\beta Z}}, \qquad (1)$$

де

b - коефіцієнти регресійної моделі;

Z - фактори ризику, включені в модель.

Застосовані пакети статистичних програм SYSTAT, EPICURE і EGRET. Аналіз проводили на стратифікованих даних. Було виділено 4 вікові страти (вік у період опромінення) - до 30 років, 31-40 років, 41-50 років, 51- 60 років і 6 дозових страт: до 0,01 Гр, від 0,011 до 0,1 Гр, від 0,11 до 0,25 Гр, від 0,26 до 0,5 Гр, від 0,51 до 1,0 Гр і 1,1 – 2,2 Гр. За терміном перебування під ризиком розглянули 10 страт: 1) через 6 років після участі у ліквідаційних роботах (1992 р. - початок дослідження); 2) через 7 років; 3) через 8 років і т.д.; 10) через 15 років (2001 р. - кінець дослідження).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Перш за все, було проведено аналіз динаміки захворюваності на вестибулярну патологію. В результаті аналізу встановлено, що первинна захворюваність на вестибулярну дисфункцію почала суттєво зростати через 6 – 7 років перебування під ризиком після опромінення, через 8,5 років досягла максимуму, після чого тимчасово знижувалась і знову зростала, другий максимум спостерігався через 10 – 11 років перебування під ризиком, далі первинна захворюваність почала зменшуватись. Динаміка захворюваності залежно від часу перебування під ризиком нагадує параболу і описується формулою:

$$Y = - 0{,}005x^3 - 0{,}023x^2 + 0{,}82x - 1{,}17, \qquad (2)$$

де

y – частота захворюваності;

x – час під ризиком, роки.

Ми припустили, що динаміка відносного ризику може бути описаною експоненціальною моделлю. Дійсно, після проведення математичного моделювання була отримана експоненціальна модель відносного ризику розвитку вестибулярної дисфункції. Серед вестибулярної дисфункції переважав центральний вестибулярний синдром (за 10 МКХ [6] - Н 81.4) - у 97,0 % випадків. Було встановлено, що на захворюваність вестибулярної системи вірогідно впливали такі фактори, як вік на час опромінення, доза зовнішнього опромінення всього тіла, час перебування під ризиком після опромінення.

Нижче представлено формулу моделі відносного ризику захворювання на вестибулярну дисфункцію (Н-81 за МКХ –10) :

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 * doza + \beta_2 . vik + \beta_3 / t)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 * doza + \beta_2 . vik + \beta_3 / t)}, \qquad (3)$$

де

RR - відносний ризик;

b_0, b_1, b_2, b_3 - коефіцієнти регресивної моделі;

doza (умовне позначення) - номер дозової категорії, в яку входить дана доза в Гр;

vik (умовне позначення)- вік на момент роботи в зоні ЧАЕС;

t - номер категорії, в яку входить даний термін перебування під ризиком (1 - це 6 років після аварії; 2 - 7 років і т. д.).

Як бачимо (формула 3), спостерігається пряма залежність між дозою зовнішнього опромінення всього тіла, віком і відносним ризиком появи вестибулярної патології. Розрахований за моделлю відносний ризик виникнення вестибулярної патології при дозі (при збільшенні дози для кожної наступної дозової групи порівняно з попередньою) становить 1,24 (довірчий інтервал 1,01; 1,39); при вікові на час опромінення (при збільшенні віку для кожної наступної вікової групи порівняно з попередньою) – 1,28 (1,04; 1,59). Ризик є вірогідним, $p < 0{,}05$. Таким чином, зі збільшенням дози ризик розвитку вестибулярної патології зростає. Більший ризик спостерігається для опромінених у старшому віці, для молодших осіб ризик менший. Така закономі-

рність цікава не тільки з наукової, але і з практичної точки зору. Слід підкреслити, що для більшості захворювань, щодо яких є дані про динаміку дозозалежних ризиків в різних вікових групах, спостерігається зворотна закономірність, тобто для молодих вікових груп ризик більший [10].

Оскільки, як встановлено, коефіцієнт b_3 має від'ємне значення, зі збільшенням часу перебування під ризиком первинна захворюваність спершу збільшується, а далі починає зменшуватись. Відносний ризик розвитку вестибулярної патології при (1/час під ризиком) становить 0,099 (0,012; 0,82), $p < 0,05$.

Виявлені закономірності носять складний нелінійний характер, однак отримана модель відносного ризику дозволяє розрахувати динаміку відносного ризику залежно від дози опромінення для різних вікових груп і при різному часі перебування під ризиком після опромінення. Відповідні графіки представлені на рисунку 1. Графіки ілюструють дозову залежність ризику (зі збільшенням дозового навантаження збільшується відносний ризик). Ризик стає вірогідним при дозах понад 0,2 Гр (рис. 1).

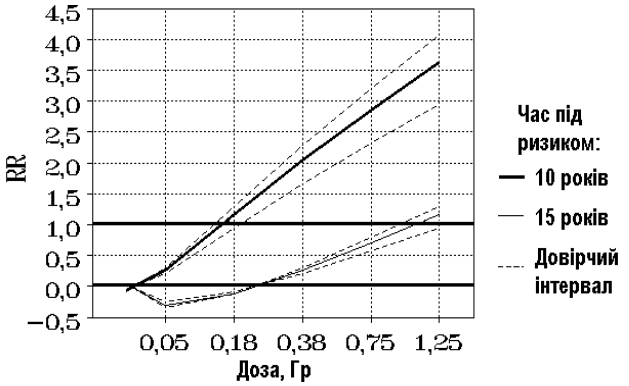


Рис. 1. Розраховані за моделлю відносні ризики захворювання на вестибулярну дисфункцію (Н-81 та Н-82* за МКХ –10) і їх довірчі інтервали залежно від дози опромінення всього тіла для осіб віком 41-50 років на момент опромінення через 10 років і через 15 років перебування під ризиком після радіаційного впливу.

Показана на графіках динаміка відносного ризику залежно від часу перебування під ризиком після опромінення (10 і 15 років) суттєво різниться. У віддаленому періоді спостерігається виразна тенденція зменшення відносного ризику зі збільшенням періоду перебування під ризиком. Це збігається з отриманими нами раніше результатами: на підставі аналізу динаміки ризику інших вікозалежних захворювань встановлено наявність "вікна аналізу радіаційних ризиків", обмеженого в часі [10]. Дійсно, і для вестибулярної патології через 15 років після опромінення дозозалежні зміни ризику, як свідчить відповідний графік, вже не можна виявити.

Розрахунки, проведені нами по моделі (3), показали, що первинна захворюваність на вестибулярну патологію в період після 20 років перебування під ризиком буде повільно зменшуватись, а поширеність за рахунок кумуляції випадків зростатиме, хоч і меншою мірою.

ВИСНОВКИ 1. Встановлено, що відносний ризик первинної захворюваності на вестибулярну дисфункцію для ЛНА на ЧАЕС описується експоненціальною моделлю, яка враховує вік на час опромінення, дозу зовнішнього опромінення всього тіла, час перебування під ризиком після опромінення.

2. Показана пряма вірогідна залежність між дозою зовнішнього опромінення всього тіла, віком і відносним ризиком появи вестибулярної патології, тобто зі збільшенням дозового навантаження, а також зі збільшенням віку у період опромінення ризик розвитку вестибулярної патології зростає.

3. Аналіз залежності ризику від часу перебування під ризиком засвідчив, що первинна захворюваність на вестибулярну дисфункцію після опромінення збільшується протягом 11 років, а далі починає зменшуватись. Прогноз, заснований на результатах аналізу моделі, показує, що первинна захворюваність на вестибулярну патологію в період після 20 років перебування під ризиком буде повільно зменшуватись.

Література

1. Бабияк В.Г., Ланцов А.А., Базаров В.Г. Клиническая лабиринтология – СПБ., 1996. – 336 с.

2. Базаров В.Г. Клиническая вестибулометрия. – К.: Здоров'я, 1988 – 196 с.

3. Бузунов В.О., Федірко П.А., Міщанчук Н.С., Стрій Н.І. Радіаційно індуковані ризики розвитку вестибулярної дисфункції у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС // Вісник наукових досліджень. – 2005. – №1. – С. 98 – 100.

4. Григорьев Ю.Г. Космическая радиобиология. – М.: Энергоиздат, 1982. – 176 с.

5. Заболотный Д.И., Сушко Ю.О., Базаров В.Г., Мищанчук Н.С. Функциональное состояние органа слуха и равновесия у ликвидаторов аварии на ЧАЕС (Итоги 15 - летних наблюдений) / В кн.: 3-ая междунар. конф.: Мед. последствия Чернобыльской катастрофы. Итоги 15 - летних наблюдений. – К.: 2001. – С. 195.

6. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. Том І, частина І // "Здоров'я". – К.: 1998. – С. 513

7. Міщанчук Н.С. Функціональний стан вестибулярного аналізатора в процесі динамічного спостереження ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / Журн. вушн., нос. та горл. хвороб. – 1992. – № 2. – С. 15–17.

8. Мостовая Т.С., Денисюк А.Б., Киселева И.Г., Ярмолюк Е.В. Прогностическое значение динамики вестибулярных расстройств у лиц, связанных с ликвидацией аварии на Чернобыльской АЭС // Социально-психологические и психоневрологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Мат. науч. конф. стран Содр. с междунар. участием. – К.: 1993. – С.198–200.

9. Торубаров Ф.С. Итоги и задачи клинических исследований по радиационной неврологии // Мед. радиология. – 1991. – № 8. – С. 29–31.

10. Федірко П.А. Клініко-епідеміологічне дослідження професійних хвороб зору у постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС (закономірності розвитку, ризики, прогноз) // Автореферат дис. ... докт. мед. н.. – К.: 2002. – С. 34.

Звершхановський Ф.А., Проць О.Б., Жулкевич І.В., Калайджан К.О.

АЛЕРГІЧНИЙ ЕОЗИНОФІЛЬНИЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНИЙ АНГІЇТ (СИНДРОМ ЧАРГА-СТРОССА). КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, відділкова клінічна лікарня на станції Тернопіль

АЛЕРГІЧНИЙ ЕОЗИНОФІЛЬНИЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНИЙ АНГІЇТ (СИНДРОМ ЧАРГА-СТРОССА). КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ – У статті наводяться дані про клінічні спостереження хворої з синдромом Чарга-Стросса. Підкреслюється провідна роль діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів в діагностиці ANCA-асоційованих захворювань, а також ефективність лікування відповідно до рекомендацій Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ АНГИИТ (СИНДРОМ ЧАРГА-СТРОССА). КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ – В статье наводятся данные клинического наблюдения больной с синдромом Чарга-Стросса. Подчеркивается ведущая роль диагностических критериев Американской коллегии ревматологов в диагностике ANCA-асоциированных заболеваний а также эффективность лечения соответственно рекомендациям Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group.

ALLERGETIC GRANULOMATOUS ANGIIT IS (CHURG-STRAUSS SYNDROME). CLINICAL EXAMINATION – Clinical examination of the patient with Churg-Strauss Syndrome are presented in the article. The special role of the diagnostic criteria of the American rheumatologists in diagnosis of ANCA-associated diceases, as well as the efficiency of treatment, according to the recommendations of Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group are pointed out.

Ключові слова: синдром Чарга-Стросса, клінічне спостереження.

Ключевые слова: синдром Чарга-Стросса, клинические наблюдения.

Key words: Churg-Strauss Syndrome, clinical examination.

Системні васкуліти (СВ) – це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження судин із запаленням та некрозом судинної стінки, що призводить до ішемічних змін органів та тканин. В основу сучасної класифікації СВ покладено їх розподіл за калібром уражених судин, а також поділ на первинні і вторинні СВ. За номенклатурою міжнародної узгоджувальної конференції Chapel Hill Consensus (1999) [2] синдром Charg-Strauss – це алергічний еозинофільний гранулематозний некротизуючий васкуліт з переважним ураженням дрібних та середніх судин, що поєднується із запаленням дихальних шляхів, бронхіальною астмою (БА) та еозинофілією [4]. Захворювання вперше описано Чаргом і Строссом в 1951 році. Раніше синдром розглядався як астматичний варіант вузликового поліартеріїту. Синдром Чарга-Стросса (СЧС) належить до захворювань, викликаних антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA). До ANCA-асоційованих захворювань, крім СЧС відносять гранулематоз Вегенера та деякі васкуліти, індуковані прийманням лікарських препаратів [1,2,8,12]. ANCA – це популяція антитіл, що реагують з різними ферментами цитоплазми нейтрофільних гранулоцитів, а в першу чергу, з протеїнкіназою-3, мієлопероксидазою, рідше – з лактоферином, катепсином-G та ін. Важлива роль у виникненні СЧС належить також антитілам до ендотелію, фосфоліпідів та імунним комплексам [7]. Останнім часом активно вивчається роль інфекційних чинників у розвитку СВ. Зокрема, вірусам гепатиту В і С належить провідна етіологічна роль серед інфекційних факторів СВ. Визначається домінуюча асоціація хронічної HBV-інфекції з вузликовим поліартеріїтом, а хронічної HBC інфекції – з кріоглобулінемією II типу [6,9,11]. Відомо, що віруси та продукти їх життєдіяльності впливають на рецепторний апарат ендотеліоцитів, змінюють їх функціональну активність. Крім того, вони блокують та змінюють функції імунокомпетентних клітин [11]. За даними [5,6] у 64,4 % пацієнтів з СВ виявлені маркери вірусних гепатитів.

Діагностика системних васкулітів, в тому числі і СЧС, ґрунтується на сукупності клінічних, біологічних, радіологічних та гістологічних даних. Загальновизнаними є критерії Американської Колегії з Ревматології (ACR). Наводимо класифікаційні критерії СЧС, запропоновані ACR (1990):

- бронхіальна астма – в анамнезі стридорозне дихання і сухі високодискантні дифузні хрипи на видосі;
- еозинофілія більше 10 %;
- моно- чи полінейропатія – розвиток мононейропатії, множинні полінейропатії (рукавично-шкарпетковий варіант);
- легеневі інфільтрати, що не розсмоктуються – мігруючі чи транзиторні інфільтрати в легенях при рентгенологічному дослідженні;
- параназальна синусова патологія – в анамнезі гострий чи хронічний параназальний синусовий біль чи болючість або рентгенологічне затемнення параназальних синусів;
- екстраваскулярна еозинофілія – біопсія, включаючи артерії, артеріоли чи венули, що вказує на накопичення еозинофілів у позасудинних ділянках.

Для діагностики СЧС необхідна наявність 4 критеріїв (чутливість становить 88 %, специфічність – 99,2 %).

Лабораторні дані при СЧС [3]:

- загальний аналіз крові – помірна анемія, лейкоцитоз, еозинофілія (характерна ознака), прискорена ШОЕ;
- біохімічний аналіз крові – збільшення вмісту γ-глобулінів, серомокоїду, гаптоглобіну;
- імунологічне дослідження – збільшення рівня ЦІК, концентрації IgE, поява ревматоїдного фактора, ANCA;
- біопсія шкірно-м'язового лоскуту– еозинофілія в позасудинному просторі.

В перебігу захворювання виділяють 3 періоди: перший – продромальний (тривалістю до 10 років), що характеризується алергічним ринітом, полінозом, БА; другий - проявами периферійної та тканинної еозинофілії, еозинофільною пневмонією; третій – розгорнутою клінікою СВ.

Наводимо власне клінічне спостереження хворої В., 1966 року народження. Вперше за медичною допомогою вона звернулась 8.12.2003. Дільничним терапевтом був встановлений діагноз хронічного обструктивного бронхіту в фазі загострення, базального пневмофіброзу. Підґрунтям для встановлення діагнозу були скарги на нападоподібний кашель із утрудненим відходженням в'язкого слизистого харкотиння, пітливість, занедужання. При аускультації легень виявлена наявність множинних сухих свистячих хрипів на фоні послабленого везикулярного дихання. Під час рентгенологічного обстеження визначена підвищена пневматизація легеневої тканини. Посилений та деформований легеневий малюнок в базальних відділах, справа з елементами перибронхіальної інфільтрації. Корені легень малоструктурні, тяжисті. На ЕКГ від 8.12.2003 визначаються ознаки перевантаження правого передсердя. Спірографічне обстеження від 10.12.2003: вентиляційна здатність легень не порушена (ЖЄЛ – 97 %, проба Вотчала-Тіфно – 72 %, МВЛ – 88 %). Загальний аналіз крові: ер. – $3,75*10^{12}$/л; Hb – 120 г/л; кп – 0,8; Л – $7,9*10^{9}$/л; е – 12 %; п – 3 %; с – 50 %; л – 33 %; м – 2 %; ШОЕ – 4 мм/год. 12.12.2003 проконсультована кардіологом: гіпертонічна хвороба II стадії, СН – 0; та окулістом: гіпертензивна ангіопатія сітківки. Проведено лікування ципрофлоксацином, кетотифеном, теопеком, бронхорилом, амлодипіном, індапресом, фізіотерапевтичними процедурами.

З 12.01.2004 по 3.02.2004 перебувала на лікуванні у відділенні грудної хірургії Тернопільської обласної клініч-

ної комунальної лікарні (ТОККЛ) з приводу хронічного обструктивного бронхіту у фазі загострення, перибронхіального лімфаденіту, ДН - II стадії; гіпертонічної хвороби II стадії, СН – 0. З додаткових методів обстеження звертають на себе увагу зміни у формулі крові: Л – 7,4*10^9/л; е – 16 %; п – 8 %; с – 47 %; л – 28 %; м – 1 %; ШОЕ – 20 мм/год та у спірограмі: ФЖЄЛ – 67 %, проба Вотчала-Тіфно – 84 %, МВЛ – 63 %. Проведено лікування еуфіліном, офлоксацином, метрогілом, преднізолоном, кетотифеном, еналаприлом, діакордином, магне-В6, санація трахеобронхіального дерева через мікротрахеостому за К'юном. Виписана з покращенням на амбулаторний етап лікування. В подальшому регулярно оглядається дільничним терапевтом, продовжує лікування згідно з рекомендаціями ТОККЛ лазолваном, еуфіліном, еналаприлом, діакордином. При повторному лабораторному обстеженні від 25.02.2004 звертає на себе увагу збільшення кількості еозинофілів у крові до 26 %. 23.02.2004 р. оглядається обласним пульмонологом, який підтверджує попередній діагноз. До лікування додаються інгаляції сальбутамолу, будесоніду. Хвора скеровується на санаторно-курортне лікування. В аналізі крові від 16.07.2004 кількість еозинофілів сягає 43 %. З 22.07.2004 по 10.08.2004 проходить стаціонарне лікування в обласній алергологічній лікарні смт Солотвино, де встановлюється діагноз: БА, середньої тяжкості, персистуючого перебігу, стадія неповної ремісії, ЛН – I ст., алергічного риніту, гіпертонічної хвороби II ст. Проведено лікувальний комплекс, що складався із 12 сеансів спелеотерапії на фоні медикаментозного лікування теопеком, амброксолом. Виписується з покращенням та рекомендаціями подальшого спостереження у пульмонолога за місцем проживання. З 27.09.2004 по 22.10.2004 лікується в пульмонологічному відділені ТОККЛ з приводу позалікарняної двобічної нижньочасткової пневмонії середнього ступеня тяжкості, ЛН – I ст., еозинофільного синдрому. Підставою для діагнозу були скарги на вологий кашель, задишку в спокої, підвищення температури тіла; об'єктивних ознак: блідість шкірних покривів, герпетичні висипання на крилах носа, збільшення частоти зовнішнього дихання до 32 на хвилину, дистанційні сухі хрипи, жорстке везикулярне дихання та розсіяні сухі хрипи в нижніх відділах легень. В загальному аналізі крові відмічається прискорена ШОЕ до 34 мм/год, еозинофілія до 48 %. В аналізі калу знайдені яйця аскарид. Рентгенографія органів грудної клітки від 29.09.2004: з обох сторін в середніх та нижніх легеневих полях посилений та збагачений легеневий малюнок, ділянки негомогенної інфільтрації легеневої тканини, корені частково інфільтровані. ЕхоКС від 1.10.2004: помірна легенева гіпертензія, ознак порушення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка не знайдено. ЕКГ – ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Консультація ревматолога: реактивний артрит, активність II ст., гострий перебіг з ураженням ліктьових, колінних, гомілково-ступневих суглобів. Консультація інфекціоніста: імунодефіцитний стан неуточненої етіології. Проведено лікування: цефтріаксоном, ентеросгелем, дексаметазоном, еуфіліном, тавегілом, лоратадином, еналаприлом, вермоксом. В амбулаторних умовах рекомендовано продовжити лікування наклофеном, флостероном, албендазолом, вермоксом.

20.12.2004 в зв'язку з різким погіршенням стану, що проявлялося нападами ядухи, задишкою в спокої, тяжким відходженням в'язкого харкотиння, підвищенням температури тіла хвора госпіталізована у пульмонологічне відділення ТОККЛ. Встановлено діагноз: БА, гормонозалежна, персистуючий перебіг, IV ст., фаза загострення, ЛН – II ст., алергічний риніт. Пролікована дексаметазоном, еуфіліном, будесонідом, бародуалом, алертеком, масажем, ЛФК. В амбулаторних умовах рекомендовано продовжити лікування будесонідом, бародуалом. Після виписки стан хворої залишався тяжким, про що свідчать чисельні записи дільничного терапевта. З 18.01.2005 по 14.02.2005 перебувала на лікуванні з приводу основного захворювання в пульмонологічному відділені 2-ої міської клінічної комунальної лікарні. Проведено лікування системними глюкокортикостероїдами, офлоксацином, амброксолом, РДТ-терапією. В подальшому спостерігається пульмонологом. Постійно вживає будесонід, кетотифен, теопек, АЦЦ-лонг, імунал, діакордин. З 18.02.2005 визнається інвалідом III групи. На спірограмі від 23.02.2005 визначаються ознаки дихальної недостатності II ст. переважно за обструктивним типом; в аналізі крові – гіпереозинофілія (22 %). З 23.05.2005 по 7.06.2005 перебувала на лікуванні у відділковій клінічній лікарні на ст. Тернопіль (ВКЛ) з приводу позагоспітальної пневмонії тяжкого перебігу на фоні БА IV ст., хронічної хламідійної та герпевірусної інфекції. В липні 2005 року протягом 7 днів хвора перебувала на санаторно-курортному лікуванні у м.Судак. Стан хворої різко погіршився. На фоні основного захворювання з'явились ознаки поліморфної висипки на шкірі, піодермія. 15.07.2005 вона ургентно госпіталізується у ВКЛ. В загальному аналізі крові від 18.07.2005: ер. – 2,9*10^{12}/л; Hb – 82 г/л; кп – 0,85; Л – 26,4*10^9/л; е – 45%; п – 8%; с – 44%; л – 3%; ШОЕ – 43 мм/год. Хвора проконсультована обласним гематологом. Проведена стернальна пункція, змін в мієлограмі не виявлено. 20.07.2005, враховуючи наявність у хворої лихоманки, бронхообструктивного синдрому, алергічного риніту, ураження шкіри, гіпереозинофілії крові у ВКЛ встановлюється діагноз алергічного еозинофільного гранулематозного ангіїту (синдром Чарга-Стросса). Хвора скеровується в ревматологічне відділення ТОККЛ. З 21.07.05 по 19.08.05 хвора обстежується і лікується в цьому відділенні. Діагноз лікувального закладу: реактивний артрит, активність II ст., хронічний перебіг з переважнм ураженням гомілково-ступневих суглобів, ФНС –II ст. Вторинний імунодефіцит, лімфоцитарна форма. Гіпереозинофільний синдром. Бронхіальна астма II стадії, фаза ремісії, ХОЗЛ II стадії, фаза ремісії, ЛН –I ст. Системний васкуліт, некротична форма. Гістологічно досліджено шкірно-м'язовий лоскут. Висновок від 03.08.05: мікроабсцеси дерми, гідропічна дистрофія епітеліоцитів. Ознак колагенової хвороби, специфічного запалення шкіри, а також пухлинного росту не виявлено. Хвора скерована на консультацію в Український ревматологічний центр.

Консультативний висновок науково-дослідного інституту кардіології ім.М.Д.Стражеска від 22.08.05: системний васкуліт (хвороба Чарга-Стросса): хронічний рецидивуючий перебіг, активність II ст., з переважним ураженням судин малого кола кровообігу, гіпереозинофілією, бронхіальною астмою, ДН –II ст., шкірною поліморфною висипкою в поєднанні з піодермією. Рекомендоване лікування: метилпреднізолоном в дозі 16 мг/добу, імураном - 150 мг/добу, гепабене, іпатоном, омезом, аспекардом протягом шести тижнів. Повторний огляд ревматолога від 20.10.05: стан хворої задовільний, продовжує призначену терапію.

Призначена терапія відповідає рекомендаціям "Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group"[10]. Відповідно до рекомендацій, слід використовувати наступні схеми лікування, а саме: пероральне застосування ГКС у дозі 1 мг/кг на добу +2 мг/кг на добу циклофосфаміду або ГКС +0,3 мг/кг на тиждень метотрексату, або метотрексат + триметоприм/сульфаметоксазол по 960 мг двічі на добу. В лікуванні рефрактерних ANCA-васкулітів застосовується антилімфоцитарний глобулін по 5 мг/кг маси тіла протягом 5 днів, при неефективності - пульс-терапія метипредом і азотріапримом або моноклональними АТ (анти CD_4 та CD_{52}) та в/в введенням імуноглобуліну.

Отже, у наведеному клінічному спостереженні у хворої В. були наявними 4 критерії СЧС, а саме: БА, гіпереозинофілія, алергологічний анамнез, легенева інфільтрація, що і надало

підставу для верифікації діагнозу захворювання. Відсутність гістологічного підтвердження діагнозу вірогідно пов'язана з тим, що були надані матеріали з місця некротичного ураження шкіри. Це і засвідчує висновок морфолога. Особливістю клінічного випадку захворювання є швидке прогресування від продромального періоду до чітко вираженої клініки системного васкуліту, загалом протягом 19 місяців. Несвоєчасна діагностика захворювання пов'язана з недооцінкою критеріїв СЧС та відносною рідкісністю системного васкуліту, на що і звертають увагу практичних лікарів автори повідомлення.

Література

1. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Захворювання, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA): клініко-лабораторні критерії та принципи лікування // Укр.ревм.журнал.-2000.-№2.- С.18-21.

2. Новітні досягнення в ревматології / За ред. В.З. Нетяженка // Клін.фармакологія, фізіологія, біохімія.-1998.-№3.- С.51-74.

3. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Практическое руководство в 3 т., Т.2.- Витебск, 1998.- С. 118-120.

4. Терапия: Пер. с англ. доп. // гл. ред. А.Г. Чучалин. - М.: ГЭТАР Медицина, 1997. - С.674.

5. Чоп'як В.В., Синенька М.Ю., Яремчук-Качмарик А.В., Синенький О.В. Особливості маркерів вірусних гепатитів у пацієнтів із системним васкулітом // Укр. ревм. журнал.-2004.-№1 (15).- С. 41-44.

6. Шишкина Н.П. Дискуссионные проблемы системных васкулитов // Терапевт. архив.-2001.-№5.- С. 48-51.

7. Шуба Н.М. Системные васкулиты // Doctor. – 2002. – № 1. – С. 42-45.

8. Cohen Tervaet J.V., dem Borrne A.E. Antimyeloperoxidase antibodies in the Churg-Strauss Syndrome // Thorax. – 1991. – Vol. 46. – P. 70-71.

9. Haustafer P., Cocoub P., Assogba U. et al. Plasma exchange and interferon-alpha pharmaco- kinetics in patients with hepatitis C virus-associated systemic vasculitis // Nephron. – 2002. – 91(4). – P. 627-630.

10. Jagne D. Treatment of ANCA-assotiated systemic vasculitis: Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group // Mayo Clin. Proc. – 1997. – Vol. 72. – P. 737-747.

11. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease // Semin. Nephrol. – 2002. – № 22(4). – P. 302-308.

12. Savige J.A. ANCA and associated diseases // Kidney Intern. – 2000. – Vol. 57. – P. 861-879.

Сірик В.О.

ОЦІНКА ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІЮ ТА МОЖЛИВІ МЕТОДИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Національний медичний університет імені академіка О.О. Богомольця

ОЦІНКА ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІЮ ТА МОЖЛИВІ МЕТОДИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ – У статті відображені сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Розглянуті основні механізми порушення функції ендотелію і можливі способи їх корекції.

ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ – В статье отображены современные представления об эндотелиальной дисфункции. Рассмотрены основные механизмы нарушений функции эндотелия и возможные способы их коррекции.

ESTIMATION OF HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND POSSIBLE METHODS OF MEDICAMENTOUS CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – The article reviews the modern nations about endothelial dysfunction. The basic mechanisms of endothelial function disturbances and possible modes of their pharmacological correction are considered.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, розтяжність, ендотелін-1, ремоделювання, дисфункція ендотелію, периферичні артерії.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, растяжимость, эндотелин-1, ремоделирование, дисфункция эндотелия, периферические артерии.

Key words: arterial hypertension, elasticity, endothelin-1, endothelial dysfunction, peripheral arteries.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) відіграє важливу роль у патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця й атеросклерозу. Спершу ендотеліальну дисфункцію розглядали як один з найважливіших факторів ризику виникнення гострих коронарних синдромів і атеросклерозу. На сьогодні стало відомо, що формування АГ пов'язане не тільки з втратою судинного тонусу, але й асоціюється з порушенням релаксаційних властивостей ендотелію. У 90-х роках суттєво змінилося уявлення про природу і характер ЕД та її роль у формуванні багатьох серцево-судинних захворювань. Ендотелій як поверхня розділення середовищ крові і судинної стінки відіграє важливу роль у передаванні сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури. Крім того, ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами, регулює збільшення кількості й проліферацію субендотеліальних клітинних і неклітинних структур, а також впливає на судинну проникність. Ендотеліальна дисфункція безпосередньо пов'язана з порушенням рівноваги медіаторів, які забезпечують регуляцію судинного тонусу: ендогенними факторами судинної релаксації (NO, натрійуретичний пептид типу С) і констрикції (ендотелін-1, простагландин F2a). Основними причинами формування ЕД вважаються АГ, цукровий діабет, гіперліпідемія, генетичні дефекти, ішемічно-реперфузійні ушкодження ендотелію.

Визначення функціональних можливостей ендотелію і гемодинамічних показників у динаміці в осіб протягом становлення АГ, під час транзиторних підвищень артеріального тиску, дозволять клініцисту об'єктивізувати прогноз перебігу хвороби, перехід від межових станів до формування саме АГ. Визначення медіаторів, які визначають регуляцію судинного тонусу і гемодинамічних показників у динаміці у хворих на артеріальну гіпертензію на етапі прогресування хвороби може бути використане як додатковий критерій оцінки тяжкості АГ та дозволить підвищити якість діагностики. Добове моніторування артеріального тиску – один з найбільш об'єктивних методів оцінки гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію. Моніторування АТ (МАТ) використовують в клінічній практиці близько сорока років. Принцип апаратів для МАД заснований на використанні манжетки, яка надувається мікрокомпресором. Найбільш точним, а також таким, який здебільшого використовується в клініці, є осцилометричний метод, який полягає у виведенні на монітор апарату результатів аналізу артеріальної пульсації, яка передається до манжетки при дозованому зниженні тиску повітря, що нагнітається. МАТ дозволяє проводити вимірювання протягом однієї або більше діб у пацієнтів під час їхньої нормальної життєдіяльності та забезпечити надійний контроль АТ. Дослідження свідчать, що у більшості людей коливання АТ впродовж доби (добовий профіль) мають двофазний ритм. Характерним є підвищення АТ в денний час і зниження його вночі. У більшості людей АТ у вечірній час (після 18.00 - 19.00) знижується і є мінімальним між 2.00 і 5.00. Уранці АТ починає плавно підвищуватися порівняно з нічним рівнем і

досягає піку між 9.00 та 11.00 годинами. За формою графік такого добового профілю нагадує ківш (від англ."dipper" – ківш). Для графіка характерне нічне зниження АТ на 10-20 % порівняно з денними показниками. Двофазний ритм АТ оцінюється за перепадом «день – ніч» або за ступенем нічного зниження АТ (СНЗАТ). Цей показник залежить від якості сну, режиму дня і типу активності впродовж доби. Залежно від величини СНЗАТ пацієнтів прийнято об'єднувати в групи:

1) dippers, або діпери – хворі, у яких нічне зниження АТ відбувається як у нормотоніків, тобто показник СНЗАТ знижується на 10-20 %;

2) over–dippers, або гіпер-діпери – хворі, у яких спостерігається надмірне зниження АТ уночі; СНЗАТ>20 %;

3) non–dippers, або нон-діпери – хворі, у яких нічне зниження АТ недостатнє; СНЗАТ знижується всього на 0-10 %;

4) night–peakers, або найт-пікери – хворі, у яких у нічний час АТ підвищується.

Оптимальною є величина СНЗАТ у "діперів", у них циркадний ритм АТ ближчий до того, який буває у здорових людей, або нормотоніків.

АТ впродовж доби змінюється не тільки повільно і плавно у два періоди (циркадний ритм), але й впродовж коротких проміжків часу випадково (від кількох хвилин до часу). Ці випадкові зміни і визначають величину варіабельності АТ (ВАТ). ВАТ визначається як стандартне відхилення від середнього значення протягом визначеного проміжку часу (доба, день, ніч). Результати досліджень свідчать, що ураження органів–мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію більш виражені при підвищенні ВАТ.

У хворих на АГ, у яких не відзначене нічне зниження АТ, підвищений ризик виникнення інсульту. При підвищеному АТ вночі у хворих більш виражене ураження органів-мішеней (гіпертрофія міокарда, серцева недостатність, ретинопатія та ін.). У хворих з порушеним добовим ритмом («нон–діпери», «найт–пікери», «гіпер–діпери»), особливо у жінок, частота розвитку серцево-судинних ускладнень вища. Рівень смертності від серцево-судинних захворювань нижчий у хворих, у яких при добовому МАТ не виявлено підвищення середнього АТ. Рівень смертності підвищується у хворих, у яких нічний АТ вищий за денний («найт–пікери») або недостатньо знижений («нон–діпери»). Крім середніх показників АТ, амбулаторні монітори дозволяють розраховувати індекси навантаження тиском. Кількісно вони виражаються індексом часу (ІЧ), який визначає відсоток часу, впродовж якого АТ перевищує критичний рівень. На сьогодні показником критичного рівня вважається значення АТ 140/90 мм. рт. ст. і 120/70 мм. рт. ст. уночі.

МЕТОДИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ :

1. Передбачається, що антагоністи рецепторів до ЕТ-1 (ендотеліну – 1) дозволять розширити терапевтичний потенціал сучасних медикаментозних впливів, спрямованих на поліпшення прогнозу артеріальної гіпертензії. Антагоністи рецепторів до ЕТ-1 не будуть виявляти депресивного впливу на рівень АТ і суттєво підвищать імовірність виживаності. Так, хронічна селективна блокада ЕТа-рецепторів за допомогою BQ–123 і TA–0201 значно поліпшує віддалений прогноз і тотальну насосну функцію лівого шлуночка (ЛШ). Поліпшення віддаленого прогнозу асоціювалось зі значним гальмуванням раннього ремоделювання ЛШ. Імовірно, в основі сприятливого впливу антагоністів ЕТа-рецепторів на віддалений прогноз є пригнічення ЕТ-1–індукованих аритмій. Використання деяких ЕТ–антагоністів призводить до помірної периферичної вазодилатації. Не можна виключити того, що пригнічення ЕТ-1 індукованої вазоконстрикції може позитивно впливати на стан гемодинаміки і насосної функції в цілому.

Тривалий вплив селективних блокаторів ЕТа-рецепторів сприяє зниженню легеневого опору й рівня систолічного тиску в легеневій артерії, що асоціюється зі зниженням ступеня ремоделювання легеневих судин. Існують свідчення того, що блокада ЕТа-рецепторів попереджує ішемічне пошкодження міокарда, яке виникає при надлишку циркулюючого ЕТ-1. Тривала терапія неселективним антагоністом ЕТа/ЕТв-рецепторів бозентаном сприяє редукції артеріального тиску.

2. Результати досліджень, які були проведені протягом останнього десятиліття, виявили, що дисфункція ендотелію відіграє суттєву роль у патогенезі артеріальної гіпертензії. У зв'язку з цим, на сьогодні особлива увага приділяється вивченню терапевтичних підходів, які спрямовані на відновлення і підтримку нормальної функції ендотелію у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію. Як вважають деякі автори, саме корекція функціонального стану ендотелію призводить до зниження артеріального тиску, зменшення прогресування захворювання і суттєвого поліпшення прогнозу у цих хворих. За даними літератури, найбільш сприятливий вплив на ендотелій судин виявляють гіпотензивні препарати з групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). У спокої середній діаметр плечової артерії і швидкість кровотоку достовірно не змінилася під впливом ІАПФ. Однак, при порівняному з вихідним показником збільшенні швидкості потоку крові у відповідь на реактивну гіперемію ступінь дилатації судини на тлі терапії збільшився на 26,3 %. Порушення вазорегулюючої функції ендотелію пов'язують зі зниженням синтезу, активності або підвищеним розпадом ендотеліальних факторів релаксації (оксиду азоту, фактора гіперполяризації, простацикліну, брадикініну) і збільшенням продукції вазоконстрикторних субстанцій (ендотеліну-1, тромбоксану A_2, ангіотензину II та ін.). Ангіотензин II виявляє не тільки системну вазоконстрикцію, але й проліферацію клітин ендотелію, гіпертрофію гладком'язових клітин судин і їх ремоделювання. Ангіотензинперетворюючий фермент є одним з ключових факторів, який регулює баланс між ендотеліальними вазоконстрикторами і вазодилататорами. Пригнічення активності АПФ, який локалізується на мембрані ендотеліальних клітин, з одного боку, перешкоджає перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II, з іншого – попереджує деградацію брадикініну – потенційного вазодилататора і стимулятора синтезу інших факторів релаксації. У деяких дослідженнях відзначено, що поліпшення функціонального стану ендотелію при терапії ІАПФ корелює зі збільшенням утворення або активності одного з найбільш потужних ендотелій-залежних вазодилататорів – оксиду азоту, а приґнічення синтезу цієї субстанції призводить до послаблення антигіпертензивних реакцій на ІАПФ. Механізм вираженого коригуючого впливу ІАПФ на функцію ендотелію стає зрозумілим, якщо врахувати роль ангіотензину II і брадикініну, опосередковану через внутрішньоклітинні іони Ca2+, у регуляції активності аденілатциклази, вмісту цАМФ і синтезу оксиду азоту. Враховуючи антагоністичні взаємовідносини іонів магнію і кальцію всередині гладком'язових клітин судин, було досліджено вплив препарату магнію на ендотелій-залежну вазорелаксацію. Призначення препарату магнію в сполученні з ІАПФ дозволило зменшити ступінь дисфункції ендотелію.

3. Лозартан. Антагоніст рецепторів ангіотензину II 1-го типу (АТ 1) знижує синтез матриксу в клітинах ендотелію, знижує ступінь вираженості дисфункції ендотелію.

4. В-адреноблокатори. У хворих на артеріальну гіпертензію відзначається підвищення рівня нітратів – нітритів у крові, але зниження активності оксиду азоту (NO). Курсова фармакотерапія В–адреноблокаторами зменшує вміст нітросполук впродовж 30 діб, таким чином опосередковано впливаючи на периферійний кровообіг і функцію ендотелію.

5. Статини. Найбільш важливим є здатність статинів впливати на порушену функцію артеріального ендотелію. Ендотеліальну дисфункцію статини коригують двома способами:

– опосередковано через нормалізацію ліпідного спектра крові;

– за допомогою прямого впливу на ендотелій (незалежно від впливу на ліпідний спектр крові) – плеотропний ефект.

Статинам властивий виражений антиішемічний вплив на міокард. Цей ефект напряму пов'язаний з відновленням нормальної функції ендотелію артерій. Він виражається у зменшенні нападів стенокардії й ознак ішемії міокарда під час фізичного навантаження. При цьому у хворих, які приймають статини, суттєво знижується величина депресії сегмента S – T, збільшується час до настання ішемії під час проби з навантаженням. Статинам властива здатність відновлювати функцію ендотелію та спроможність нормалізувати вазомоторну відповідь коронарних і периферійних артерій. Слід додати, що ця властивість статинів вже діє навіть при малих дозах і для цього не потрібне тривале лікування.

Література

1. Маева Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке. – Биохимия. – 1998; 63: 7: 1007-1028.
2. Ванин А.Ф., Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Емерсон Ф.З. Усиление синтеза оксида азота в стенке аорты при экспериментальном инфаркте миокарда. – Бюл. Экспер. Биол., 1998; 116: 8: 142-144.
3. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. Биохимия. – 1998; 63: 7 : 976-983.
4. Башкатова В.Г., Раевский К.С. // Биохимия. – 1998.-Т. 63.-С.1020-1028.
5. Гурин А.В. // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. – Минск, 1998.-С. 27-31.
6. Бардов В.Г., Иванов Е.В., Сучков В.П. Роль микроелементов в развитии хронической ИБС // Укр. биохим. журнал.-1993.-Т.65, №2.-С.79-85.
7. Балахонова Т.В., Погорєлова О.А., Амужакова Х.Г. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // Тер. арх.-1998.-№4.-С.15-19.
8. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляція сосудистого тонуса : методы исследования и клиническое значение // Кардіологія.-1998.-№4.-С.15-19.
9. Beyer M.T., Hovelborn T., Nerz S., Hjffmeister H.M. Do endothelin A receptors mediate positive-inotropic effects of endothelin-1? // Eur. Heart J. – 1998. – 19 (Suppl.A). – P. 177.
10. Mulvny M.J. Changes in resistant vessels in hypertension // High Blood Press. – 1999. – 2 (Suppl. 2). – P. 40-44.
11. Bell D.M., Johus T.E., Lopez L.M. Endothelial dysfunction : implications for therapy of cardiovascular diseases // Ann. Pharmacother. – 1998. – 32. – P. 459-470.
12. Нетяженко В.З., Казимиров В.И. Використання азот оксидного комплексу для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб // Методичні рекомендації. – К.,1998.
13. Реброва О.Ю. //Междунар. журнал медиц. практики. – 2000. - №4. – С.43-45.
14. Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - №3. – С.42 – 43.
15. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Адгезивные межклеточные взаимодействия. // Архив патологии. – 1997. – Т.59, №6. – С.3-9.
16. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. // Под редакцией П.А. Томенко-Ярошевенко. – М.: Издательство РАМН,1993. – 608с.
17. Коган А.Х. Фагоцитоз зависимые кислородные свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестник Росс.АМН. – 1999. - №2. – С.3-10.
18. Козмов И.Г., Горлина Н.К., Чередеев А.Н. Рациональное контактное взаимодействие // Иммунология. – 1995. - №4. – С.14-24.
19. Мазуреев В.И., Столов С.В. Клиническая медицина. – 1999. - №11.

Федчишин Н.Є.

СТАН МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЦІНКА ЇЇ ЯКОСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

СТАН МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЦІНКА ЇЇ ЯКОСТІ – Шляхом застосування методу експертних оцінок проаналізовано якість надання медичної допомоги кардіологічним хворим з гострим інфарктом міокарда. Експертним оцінкам підлягали медичні карти стаціонарних хворих з інфарктом міокарда. Встановлено значні недоліки щодо відповідності лікувального та діагностичного процесу державним стандартам.

СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОЦЕНКА ЕЕ КАЧЕСТВА – Путем применения метода экспертных оценок проанализировано качество предоставления медицинской помощи кардиологическим больным с острым инфарктом миокарда. Экспертным оценкам подлежали медицинские карты стационарных больных с инфарктом миокарда. Установлены значительные недостатки относительно соответствия лечебного и диагностического процесса государственным стандартам.

MEDICAL CARE OF THE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND ESTIMATION OF ITS QUALITY – Quality of medical care for cardiologic patients with acute myocardial infarction was analyzed by means of expert estimation method. The medical cards of in-patients with myocardial infarction were subordinated by expert estimation. The considerable disadvantages concerning the accordance of medical and diagnostic process to official standards were determined.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, експертні оцінки, критерії якості, система медичної допомоги.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, экспертные оценки, критерии качества, система медицинской помощи.

Key words: acute myocardial infarction, expert's estimations, criteria of quality, system of Medicare.

ВСТУП Оптимізація медичної допомоги хворим на гострий інфаркт міокарда залишається актуальною проблемою кардіологічної служби, враховуючи все ще високі показники смертності від цієї патології та зростання поширеності його серед осіб працездатного віку [5, 6, 7, 10]. Особливої гостроти проблема набуває у сільській місцевості, де має місце слабке матеріально-технічне забезпечення медичних закладів, недостатній рівень забезпеченості лікарськими кадрами та їх нижча професійна підготовка порівняно з містом [1, 4, 11].

Оцінка якості медичної допомоги кардіологічним хворим, які проживають у сільській місцевості, шляхом застосування методу експертних оцінок, дозволить глибше проаналізувати ефективність діючих форм надання медичної допомоги та удосконалити рівень її надання на різних етапах, особливо на догоспітальному [2, 3, 8, 9] .

Мета дослідження – оцінити якість надання медичної допомоги хворим на інфаркт міокарда за допомогою методу експертних оцінок для прогнозування об'єму медичної допомоги кардіологічним хворим.

Матеріали і методи Оцінку якості надання медичної допомоги кардіологічним хворим проводили шляхом експертних оцінок за допомогою вибіркового статистичного методу. Експертним оцінкам підлягали первинні медичні документи – медичні карти стаціонарних хворих (форма 003/о), що лікувались з приводу ХСК в обласній клінічній лікарні, МЛ № 2 та ЦРЛ. Аналіз медичної документації проводився на предмет відповідності лікувально-діагностичного процесу вимогам „Державних соціальних нормативів надання медичної допомоги дорослому населенню в

стаціонарах за спеціальністю „терапія", розділ „кардіологія" [3, 6, 12]. Експертні оцінки історій хвороб здійснювали за такими критеріями: відповідність формулювання і шифрування клінічного діагнозу вимогам МКХ-10; перелік діагностичних обстежень; обсяг лікувальних заходів; критерії якості (бажані результати лікування); середня тривалість лікування (дні).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Кардіологічна служба області представлена такими основними підрозділами:

1. Кардіологічний центр, створений на базі обласної клінічної лікарні, в склад якого входить кардіологічне відділення на 70 ліжок, блок інтенсивної терапії (БІТ) на 9 ліжок, диспансерне кардіологічне відділення з потужністю прийому 30 хворих за день та самостійний кардіологічний кабінет.

2. Кардіологічне відділення МЛ № 2 м. Тернополя на 60 ліжок та кардіологічні ліжка терапевтичних відділень ЦРЛ (105 ліжок).

3. Кардіологічне відділення обласного госпіталю для ветеранів ВВВ, в якому розгорнуто 40 ліжок.

4. Кардіологічний кабінет обласної консультативної поліклініки з потужністю прийому 40 хворих за день.

5. Кардіологічні кабінети МЛ і поліклінічних відділень ЦРЛ.

6. Спеціалізовані бригади швидкої медичної допомоги (5), оснащені ЕКГ-апаратами, дефібриляторами та набором медикаментів для надання екстреної допомоги і реанімаційних заходів.

Розподіл кардіологічних ліжок в медичних закладах Тернопільської області наведено в табл. 1.

Аналіз даних таблиці 1 показав, що основна частка кардіологічних ліжок в області зосереджена в обласній клінічній лікарні – 23,8 %, МЛ № 2 – 20,4 %, Чортківській ЦРЛ – 17,0 % та Заліщицькому госпіталі ветеранів війни – 13,6 %.

Забезпеченість кардіологічними ліжками становила 2,43 на 10 тис. населення, що значно нижче пересічного показника загалом в Україні – 3,46 у 2002 р.

Нами проведено аналіз показників використання ліжкового фонду лікарняних ліжок кардіологічного профілю. Отримані результати порівнювали з аналогічними показниками в Україні (табл. 2).

Таблиця 1. Структура кардіологічних ліжок, розгорнутих у стаціонарах Тернопільської області в 2004 р.

Заклад	Кількість ліжок, абс	Питома частка, %
Обласна клінічна лікарня	70	23,8
БІТ	9	3,1
МЛ № 2	60	20,4
Бережанська ЦРЛ	20	6,8
Борщівська ЦРЛ	25	8,5
Збаразька ЦРЛ	20	6,8
Чортківська ЦРЛ	50	17,0
Заліщицький госпіталь ветеранів ВВВ	40	13,6
Всього	294	100,0

Таблиця 2. Показники використання ліжкового фонду (кардіологічні ліжка 2002 р.)

Показник	Тернопільська область	Рівненська область	Україна
Зайнятість ліжка, дні	357,76	365,71	350,88
Середня тривалість перебування хворого на ліжку, дні	13,00	13,51	13,88
Обіг ліжка	27,53	27,07	25,28
Лікарняна летальність	1,04	0,62	1,53

Порівняльний аналіз показників використання ліжкового фонду у групі кардіологічних ліжок свідчить про високу ефективність їх використання, як у межах області, так і в цілому в Україні. Спостерігається дещо вища від нормативу зайнятість ліжка та обіг ліжка і як наслідок – нижча середня тривалість перебування хворого на ліжку в Тернопільській області. Високі показники зайнятості кардіологічних ліжок та їх обігу свідчать про те, що дана група ліжок „працює з перевантаженням". Цей факт необхідно враховувати в плані перспективного планування та раціонального використання ліжкового фонду залежно від реальної потреби в госпіталізації кардіологічних хворих.

Особливої уваги заслуговує аналіз показників лікарняної летальності. Відносно невеликий рівень лікарняної летальності серед кардіологічних хворих (1,04 % в Тернопільській області, 0,62 % в Рівненській та 1,53 % загалом в Україні) при високих показниках смертності свідчить про те, що переважна більшість хворих на ССЗ помирає поза стаціонарами, без належної медичної допомоги.

Проведені експертні оцінки встановили такі основні недоліки. В багатьох випадках мали місце відхилення у формулюванні клінічного діагнозу кардіологічних хворих від стандартних уніфікованих вимог МКХ-10. Наприклад, хворим з діагнозом „ІХС, стабільна стенокардія напруги" не завжди вказували ступінь хронічної недостатності кровообігу (ХНК), та рідко визначався функціональний клас (ФК) стенокардії. Особливо це стосувалося медичних закладів вторинного рівня надання медичної допомоги – ЦРЛ. У хворих з діагнозом „Гострий інфаркт міокарда" не завжди вказувався клінічний та електрокардіографічний варіант, локалізація інфаркту та ступінь ХНК.

Стосовно відповідності проведених діагностичних обстежень і обсягу лікувальних заходів до нормативів, передбачених державними стандартами МОЗ України, слід відмітити значні відхилення від них у лікувально-профілактичних закладах сільських районів. Не в повному обсязі проводилися рекомендовані клініко-діагностичні обстеження хворим з ІХС, АГ, ГІМ, стенокардією. Не завжди таким хворим були зроблені ЕКГ, ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), велоергометрія (ВЕМ), практично не проводилася сучасна ферментодіагностика (визначення КФК, МВ-КФК, ЛДГ, міоглобіну та специфічних тропонінів).

Нами детально вивчена ситуація щодо проведення ВЕМ хворим на ІХС, стенокардію. Основним недоліком роботи кабінетів функціональної діагностики є те, що практично в жодному районі не проводяться велоергометричні дослідження хворим на ІХС з метою визначення толерантності до фізичного навантаження і верифікації функціонального класу стенокардії. Не краща ситуація і з таким інформативним та обов'язковим у переважній більшості випадків ХСК дослідженням, як ЕхоКГ. Проблеми з цим обстеженням були відчутні навіть на рівні обласної клінічної лікарні, не кажучи вже про ЦРЛ. Проблема існує не тільки із забезпеченням ЦРЛ цією вкрай необхідною для якісного функціону-

вання кардіологічної служби апаратурою, але і з підготовкою кваліфікованих фахівців, здатних на належному професійному рівні проводити ці дослідження.

Оцінка відповідності проведеного обсягу лікувальних заходів кардіологічним хворим рекомендованим стандартам показала деякі відхилення від них стосовно медикаментозної терапії. В переважній більшості випадків це стосувалось ЦРЛ, де в лікуванні хворих застосовувались застарілі схеми та лікарські засоби. Особливо це торкалось лікування хворих на АГ та ГІМ. Хворим на ІХС рідко призначались сучасні гіполіпідемічні препарати.

Критерії якості (бажані результати лікування) в медичних картах стаціонарних хворих, які піддавались експертній оцінці, в переважній більшості випадків відмічались стандартним виразом: хворий виписаний з поліпшенням. В історіях хвороби була відсутня конкретизація позитивних змін стану здоров'я, динаміки зменшення ХСН, підвищення ФК при ІХС, стенокардії, поліпшення картини очного дна у хворих на АГ, підвищення толерантності до фізичного навантаження, що рекомендується відповідними нормативними документами.

Аналіз відповідності термінів середньої тривалості лікування хворих у стаціонарі показав наближені до нормативів показники в обласній та міській лікарнях переважно за всіма нозологіями, за винятком ГІМ, де рекомендовані середні терміни лікування були дещо нижчими порівняно з фактичними показниками. Так, рекомендована пересічна тривалість лікування хворого на ГІМ становить 21 день. За нашими даними, цей показник в МЛ дорівнював (22,1±1,8) дня. У ЦРЛ фактичні середні терміни лікування хворих були дещо вищими, порівняно з нормативними практично за всіма нозологічними формами.

ВИСНОВКИ: 1. Стан надання медичної допомоги кардіологічним хворим в Тернопільській області характеризується високим рівнем забезпеченості лікарями-кардіологами, недостатньою порівняно з Україною забезпеченістю кардіологічними ліжками, їх „перевантаженістю".

2. Оцінка якості надання медичної допомоги кардіологічним хворим показала недоліки в плані проведення необхідних функціональних досліджень (ВЕМ, ЕхоКГ) та ферментної лабораторної діагностики, особливо на рівні ЦРЛ.

3. Виявлені недоліки в наданні медичної допомоги кардіологічним хворим пояснюються слабким матеріально-технічним забезпеченням закладів вторинної ланки системи медичної допомоги, наявністю застарілого медичного обладнання, відсутністю сучасних реактивів для повноцінної клініко-лабораторної діагностики, що тісно пов'язано з недостатнім державним фінансуванням галузі.

Література

1. Блужас Ю., Бернатене Г., Радишаускас Р., Домаркене С. Медицинская помощь лицам 25-84-летнего возраста, заболевших острым инфарктом миокарда в Каунасе в 1996 г., по данным Регистра ишемической болезни сердца // Кардиология.- 2003. – Т. 43, – №5. – С. 25-28.

2. Бобров В.О., Дорогий А.П. Про стан кардіологічної служби України // Доповідь на V з'їзді кардіологів України, 1997.

3. Добрін Б.Ю., Кусков С.В. Використання медичної експертної системи в діагностиці і лікуванні хворих на інфаркт міокарда // Лік. справа. – 1997. – № 3. – С. 139–141, 140–141.

4. Дорогий А.П. Сьогоднішні проблеми кардіологічної служби України // Практ. медицина. – 1998. – Ч. 5–6. – С. 8–14.

5. Коваленко В.М., Дорогий А.П. Пріоритет і головні напрямки діяльності кардіологічної служби МОЗ України // Матер. VI Конгресу кардіологів України 18-21 вересня 2000 року. Тези наук. допов. – К.: Моріон, 2000. – С. 232–233.

6. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України: К., – 2002. – 202. – с.62.

7. Лутай М.У., Дорогий А.П. Поточний аналіз показників кардіологічної служби // Матер. VI Конгресу кардіологів України. Тези наук. допов. – К.: Моріон, 2000. – С. 234–235.

8. Малая Л.Т., Жмуро А.В. Кардиология сегодня и завтра // Журн. АМН України. – 1998. – Т. 4, № 3. – С. 416–431.

9. Москаленко В.Ф. Діяльність системи охорони здоров'я за 2000 рік: завдання щодо подальшого її розвитку та підвищення рівня здоров'я населення України (доповідь на підсумковій колегії МОЗ України 12.02.01.) Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2001. – № 2. – С. 5–10.

10. Becker R.C., Gore J.M., Lambrew C. et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – 27. – P. 1321-1326.

11. Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. – Geneva, WHO, 2001.

12. Cornia G.A., Panicia R. The mortality crisis of transitional economies.- Oxford: Oxford Unit. Press, 2000.

Гурська В.А., Гурський А.Й., Гуменюк Л.В., Кордяк В.Д.

ФУНКЦІЯ СИСТЕМИ ГІПОФІЗ-ГОНАДИ І ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ПУБЕРТАТУ В ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ РЕГІОНІ

Рівненський обласний ендокринологічний диспансер

ФУНКЦІЯ СИСТЕМИ ГІПОФІЗ-ГОНАДИ І ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ПУБЕРТАТУ В ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ РЕГІОНІ – У 154 підлітків і 20 здорових хлопчиків віком 12-17 років вивчена функція системи гіпофіз-гонади і щитоподібної залози при порушеннях пубертату в йододефіцитному регіоні. Встановлено зниження тиреоїдної функції і функції статевих залоз, особливо у пацієнтів з корелятивним гіпогонадизмом. Пониженим є також механізм андрогенізації і реалізації дії тестостерону на периферійні тканини. Виявлені також зміни центральних механізмів розвитку пубертату: зниження рівнів гонадотропінів, пролактинів.

ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПУБЕРТАТА В ЙОДОДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ – У 154 подростков и 20 здоровых мальчиков в возрасте 12-17 лет изучена функция системы гипофиз-гонады и щитовидной железы при нарушениях пубертата в йододефицитном регионе. Установлено снижение тиреоидной функции и функции половых желез, особенно у пациентов с коррелятивным гипогонадизмом. Пониженным есть также механизм андрогенизации и реализации действия тестостерона на периферические ткани. Выявлены также изменения центральных механизмов развития пубертата: снижения уровней гонадотропинов, пролактина.

FUNCTION OF SYSTEM HYPOPHYSIS-GONADS AND THYROID GLAND AT VIOLATIONS OF PUBERTY IN IODINE-DEFICIENT REGION – The function of system hypophysis-gonads and thyroid gland at the violations of puberty in iodine-deficient region has been studied in 154 adolescents and 20 healthy boys aged from 12 to 17. It has been fixed the decrease of thyroid function and function of sexual glands, especially in patients with correlative hypogonadism. The mechanism of testosterone action on peripheral tissues is lowered as well. The violations of central mechanisms of puberty development have been revealed: lowering of the levels of gonadotropins and prolactin.

Ключові слова: йододефіцит, порушення пубертату, функція системи гіпофіз-гонади, щитоподібної залози.

Ключевые слова: йододефицит, нарушения пубертата, функция системы гипофиз-гонады, щитовидной железы.

Key words: iodine-deficit, violations of puberty, function of system hypophysis-gonads and thyroid gland.

ВСТУП Висока поширеність порушень пубертату у юнаків і підлітків йододефіцитного регіону, тенденція до зростання даної патології, особливо серед дитячого населення, яке має збільшення щитоподібної залози I-III ступеня, вимагає вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку,

впровадження послідовних методів діагностики, профілактики та лікування.

Захворювання, зумовлені порушеннями функції щитоподібної залози, затримкою статевого та фізичного розвитку у підлітків і юнаків йододефіцитного регіону- одна з найбільш поширених ендокринопатій [2,5]. Частота цієї патології у мешканців йододефіцитного регіону за даними епідеміологічних досліджень [3,4], складає від 25,4 до 43,6% і займає одне із перших місць серед дитячої ендокринної патології. Дослідженнями [8,9] встановлена закономірність у поширеності тиреоїдної патології серед дітей і підлітків залежно від йодозабезпеченості регіону. Її частота складає 16066,3 випадки на 100 тис. Населення в регіонах з вираженим йододефіцитом, 10119,1- в регіонах з частково вираженим йододефіцитом, 5586,4- в регіонах з помірним йододефіцитом і 2158,8 – в регіонах з незначним йододефіцитом та достатньою йодозабезпеченістю.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У 154 підлітків 12-17-річного віку із порушеннями пубертату різного ступеня тяжкості і 20 практично здорових хлопчиків аналогічного віку визначено параметри фізичного і статевого розвитку, морфотипу, фенотипу. Проведено пальпаторне обстеження щитоподібної залози, визначення симптомів її дисфункції. Інструментальні методи: ультразвукове дослідження щитоподібної залози; рентгенологічне дослідження темпу скостеніння кисті з дистальними відділами передпліч. Біохімічні методи: визначення рівня холестерину, беталіпопротеїдів в крові, експреції йоду з сечею. Імуноферментні методи: визначення вмісту у крові фолікустимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т), естрадіолу (E_2), тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), тиреотропного гормону (ТТГ).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою пакетів програм «Statgraphcs» і «Fox pro» і включав обчислення основних статистичних параметрів ряду (M,m) і рангового коефіцієнта Спірмена (P).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення гормональних показників системи гіпофізгонади та щитоподібної залози в умовах йодного дефіциту наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Функція щитоподібної залози при різних варіантах порушень пубертату в регіоні йодного дефіциту

Групи обстежуваних	Вікові групи	К-сть спостережень (n)	Гормональні показники крові		
			ТТГ (мМО/л)	T_3 (нмоль/л)	T_4 (нмоль/л)
Контрольна група (здорові)	12 –14	10	2,6±0,3	2,9±0,4	83,2±3,2
	15 –17	10	2,9±0,2	2,8±0,3	94,7±4,1
Первинний препубертатний	12 –14	6	2,4±0,3	1,9±0,2	88,0±11,5
P_1			>0,05	>0,05	>0,05
гіпогонадизм	15 -17	8	3,0±0,4	2,7±0,1	91,7±9,6
P_2			>0,05	>0,05	>0,05
Вторинний	12 -14	11	2,8±0,2	2,6±0,1	79,4±11,2
P_1			>0,05	>0,05	>0,05
препубертатний гіпогонадизм	15 -17	12	2,7±0,1	2,8±0,2	87,0±10,3
P_2			>0,05	>0,05	>0,05
Корелятивний	12 – 14	23	5,8±0,13	2,0±0,07	29,1±2,6
P_1			<0,001	<0,05	<0,05
препубертатний гіпогонадизм	15 – 17	44	5,6±0,08	2,4±0,05	31,8±1,0
P_2			<0,001	<0,001	<0,05
Перинатально-	12 – 14	21	2,8±1,0	2,8±0,09	81,8±4,2
P_1			>0,05	>0,05	>0,05
детермінований гіпогонадизм	15 – 17	10	3,0±1,2	2,7±1,1	90,1±9,4
P_2			>0,05	>0,05	>0,05
Затримка	12 – 14	8	2,5±0,3	3,2±0,6	78,9±6,2
P_1			>0,05	>0,05	>0,05
статевого розвитку	15 – 17	11	2,8±0,4	4,7±0,5	90,0±7,4
P_2			>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: $P_1$12-14р., $P_2$15-17р. – достовірність різниці гормональних показників контрольної групи і хворих

Із результатів дослідження (табл. 1) видно, що вміст гормонів щитоподібної залози у сироватці крові хворих первинним, вторинним, перинатально детермінованим гіпогонадизмом і ЗСР відповідає показникам контрольної групи, тоді як у хворих на корелятивний гіпогонадизм мало місце їх достовірне зниження, ніж у здорових юнаків і підлітків. Так показники рівня T_4 у обох вікових групах хворих на корелятивний гіпогонадизм були достовірно нижчими від показників контрольної групи (P0,05). Нами також встановлено зниження показників T_3 серед цих хворих; у віковій групі 12-14 років до 2,0±0,07 нмоль/л, у юнаків 15-17 років до 2,4±0,06 нмоль/л проти показників контрольної групи 2,9±0,4 нмоль/л і 2,8±0,3 нмоль/л. Звертає на себе увагу підвищення рівня тиреотропного гормону у хворих з корелятивним гіпогонадизмом: 5,8±0,13 у віковій групі 12-14 років і 5,6 0,08 у юнаків 15-17 років порівняно з показниками контрольної групи (2,6±0,3 і 2,9±0,2 мМО/л). А тому, хворим з показниками рівня ТТГ у межах від 5 мМО/л і вище при зниженому вмісті T_4 і T_3 у сироватці крові, ми констатували наявність гіпотериозу.

Наші дослідження узгоджуються із даними [1,10,11,15] про можливість наявності гіпофункції щитоподібної залози у хворих з порушеннями росту і статевого дозрівання без клініки гіпотиреозу, що необхідно враховувати при визначенні терапевтичної тактики.

Питання функціональних відношень щитоподібної і статевих залоз цікавить багатьох дослідників [2,12,17]. Науковий інтерес до цієї проблеми пов'язаний з тим, що при різних видах патології щитоподібної залози спостерігається порушення як інкреторної, так і репродуктивної функції яєчок. Зміни ж діяльності статевих залоз також призводять до більш чи менш значних розладів функції щитоподібної залози [13,16].

Про ступінь функціональної зрілості яєчок у досліджуваної групи хворих і здорових (контрольна група) ми судили за результатами визначення рівнів тестостерону Т і естрадіолу E_2. Результати дослідження подані в таблиці 2.

Вміст тестостерону Т у досліджуваної групи хворих 12–14 років варіював від 1,6±0,2 до 3,1±0,2 нмоль/л, склавши у середньому 2,35±0,2. У віковій групі 15-17

років ці показники коливались відповідно від 2,5±0,4 нмоль/л до 5,9±0,4 нмоль/л, середня їх величина складала 4,2±0,4 нмоль/л, що істотно нижче від норми, а також показників контрольної групи. Звертає на себе увагу абсолютне зниження Т у хворих обох вікових груп при первинному, вторинному, корелятивному, перинатально-детермінованому гіпогонадизмі та ЗСР від показників контрольної групи.

Показники E_2 коливалися від 0,06±0,013 нмоль/л до 0,15±0,013 нмоль/л серед підлітків 12-14-річного віку, а у юнаків 15-17 років рівень Е2 варіював від 0,09±0,012 до 0,18±0,014 нмоль/л.

Таблиця 2. Вміст статевих гормонів у сироватці крові досліджуваної групи хворих порівняно з контрольною групою

Групи обстежуваних	Вікові групи (років)	К-сть спостережень (n)	Тестостерон (нмоль/л)	Естрадіол (нмоль/л)	Співвідношення тестостерон/ естрадіол	Йодофільність щічного епітелію (%)	Співвідношення йодофільності щічного епітелію і тестостерону
Контрольна група (здорові)	12–14	10	8,9±0,2	0,12±0,014	32,5±2,0	16±1,2	4,1±0,6
	15–17	10	10,3±0,9	0,14±0,016	45,4±2,6	48±4,0	7,6±0,4
Первинний препубертатний	12–14	6	2,1±0,2	0,09±0,012	23,3±1,8	5,3±1,8	2,5±0,3
P_1	15–17		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
гіпогонадизм		8	2,3±0,2	0,07±0,015	32,8±3,0	21±2,6	2,6±0,5
P_2			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Вторинний	12–14	11	1,6±0,2	0,06±0,013	26,6±1,5	6,9±1,9	4,3±0,9
P_1			<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
препубертатний гіпогонадизм	15-17	12	2,5 ±0,4	0,09±0,012	27,7±0,8	15±2,0	6,8±0,5
P_2			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Корелятивний	12–14	23	2,4±0,1	0,10±0,011	24,0±0,9	6,8±1,1	2,8±0,3
P_1			<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,001
препубертатний гіпогонадизм	15–17	44	2,9±0,07	0,12±0,01	24,1±4	19,5±1,0	6,7±0,1
P_2			<0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001
Перинатально-	12–14	21	2,8±0,3	0,15±0,013	18,7±2,3	8,4±1,2	3,0±0,4
P_1			<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05
детермінований гіпогонадизм	15–17	10	4,1±0,1	0,18±0,014	27,8±0,7	24,6±1,0	6,0±0,1
P_2			<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Затримка	12–14	8	3,1±0,2	0,11±0,012	33,6±5,6	10,4±1,1	2,9±0,6
P_1			<0,001	>0,005	>0,05	<0,05	<0,05
статевого розвитку	15–17	11	5,9±0,4	0,12±0,011	44,5±5,8	36±1,2	6,6±0,3
P_2			<0,05	>0,005	>0,001	<0,001	<0,05

Примітка: $P_1$12-14р.,$P_2$15-17р.- достовірність різниці показників між контрольною групою і хворими

При цьому у хворих первинним, вторинним препубертатним гіпогонадизмом має місце достовірне зниження ($P<0,001$) E_2 порівняно із контрольною групою, а у хворих перинатально детермінованим гіпогонадизмом відзначається його підвищення ($P<0,05$).

У обох вікових групах хворих на корелятивний гіпогонадизм рівень E_2 не відрізнявся від показників контрольної групи ($P>0,05$). Співвідношення T/E_2, яке характеризує відносну андрогенізацію організму, у хворих на первинний, вторинний, корелятивний і перинатально детермінований гіпогонадизм достовірно відрізнялось від показників контрольної групи ($P<0,05$). Вивчення співвідношення динаміки тестостерон йодофільності щічного епітелію, як показника рівня чутливості периферійних тканин до дії, дало можливість виявити в умовах йодного дефіциту гіпореалізаційні варіанти порушень пубертату. Так, рівень реалізації дії на периферійні тканини організму хворих з первинним, вторинним, корелятивним, перинатально детермінованим гіпогонадизмом і ЗСР достовірно нижчий від показників контрольної групи.

Наші дослідження узгоджуються з даними ряду авторів [6, 7, 14] стосовно ланок патогенезу порушень пубертату. Чільне місце в цих порушеннях займають гіпогонадотропні, гіпоандрогенні і гіпореалізаційні механізми, які тісно пов'язані як із гормонопоетичною функцією яєчок, а також з функціональним станом щитоподібної залози.

Оскільки провідною ланкою патогенезу порушень пубертату є недостатність гонадотропних гормонів і порушення продукції ПРЛ, ми дослідили вміст ФСГ, ЛГ і ПРЛ в сироватці крові у хворих на гіпогонадизм і в контрольній групі (табл. 3).

Дослідження вмісту гонадотропінів в обстежених підлітків і юнаків із порушеннями пубертату дало можливість констатувати, що рівень ЛГ у віковій групі 12-14 років хворих на первинний препубертатний гіпогонадизм склав 6,5±0,3 мМО/л, у юнаків 15-17 років 13,8±0,4 мМО/л, що значно вище показників контрольної групи такого ж віку.

У хворих з вторинним, корелятивним препубертатним гіпогонадизмом і ЗСР мало місце зниження рівня ЛГ порівняно з контрольною групою ($P<0,05$). Вміст ЛГ у сироватці хворих на перинатально детермінований гіпогонадизм достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи.

Рівень ФСГ у сироватці крові хворих з первинним гіпогонадизмом був підвищений, а у хворих з вторинним, корелятивним гіпогонадизмом і ЗСР нівелював у межах від 0,4±0,02 до 3,7±0,08 мМО/л проти 4,4±0,3 показника обох вікових груп контролю ($P<0,05$). Показники рівня ФСГ у сироватці крові хворих з перинатально детермінованим гіпогонадизмом відповідали межам контрольної групи ($P>0,05$). Індивідуальний аналіз вмісту гонадотропінів (табл. 4, рис. 1) у пацієнтів із гіпогонадними станами показав, що їх рівень у сироватці крові може відповідати нормі, бути зниженим, чи підвищеним залежно від варіанту порушень пубертату.

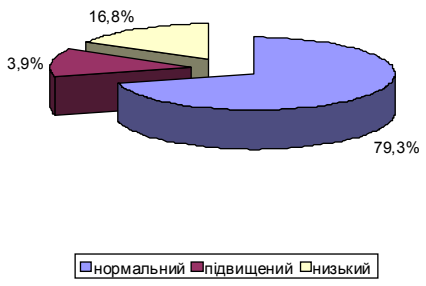
Так, значення ЛГ менше 1,0 мМО/л реєструвалися у 16,8%, ФСГ у 17,5% хворих, показники, що перевищували 10,0 мМО/л склали відповідно 3,9 і 7,1% хворих. Показники ЛГ у юнаків та підлітків, що були у межах норми, реєструвались у 79,3 % хворих, вміст ФСГ, що не перевищував норми, спостерігався у 75,4 % хворих.

Вивчення рівня вмісту ПРЛ у сироватці крові юнаків і підлітків із гіпогонадизмом показало його коливання у значних межах. У 52,5 % хворих було підвищення вмісту ПРЛ,

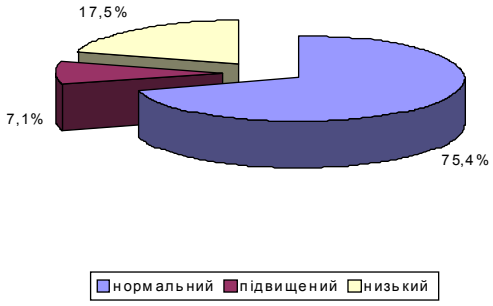
Таблиця 3. Функція системи гіпофіз-гонади при різних варіантах недостатності пубертату (M±m)

Досліджувані групи	Вікові групи (років)	n	ФСГ (мМО/л)	ЛГ (мМО/л)	Співвідношення ФСГ/ЛГ	Пролактин (мМО/л)
Контрольна група	12-14	10	4,2±0,4	3,6±0,2	>1	241,2±6,2
	15-17	10	4,6±0,3	4,8±0,1	<1	268,4±5,6
Первинний препубертатний	12-14	6	6,3±0,2	6,5±0,1		568,7±4,9
P_1			<0,001	<0,001	>1	<0,05
гіпогонадизм	15-17	8	11,2±0,1	13,8±0,4		599,6±6,4
P_2			<0,001	<0,001	>1	<0,05
Вторинний	12-14	11	0,4±0,02	0,6±0,01		36,2±2,3
P_1			<0,001	<0,001	<1	<0,05
препубертатний гіпогонадизм	15-17	12	0,5±0,01	0,9±0,02		49,4±3,1
P_2			<0,001	<0,001	<1	<0,05
Корелятивний	12-14	23	2,3±0,09	2,7±0,06		576,5±5,3
P_1			<0,05	<0,05	<1	<0,05
гіпогонадизм	15-17	44	3,7±0,08	3,8±0,04		599,5±4,7
P_2			<0,05	<0,001	<1	<0,05
Перинатально	12-14	21	4,1±0,1	3,8±0,2		43,2±4,2
P_1			>0,05	>0,05	>1	<0,05
детермінований гіпогонадизм	15-17	10	4,4±0,4	4,6±0,3		47,8±3,1
P_2			>0,05	>0,05	>1	<0,05
Затримка	12-14	8	3,4±0,1	2,3±0,3		251,8±2,5
P_1			<0,05	<0,001	>1	<0,05
статевого розвитку	15-17	11	3,6±0,1	3,4±0,2		256,4±2,7
P_2			<0,05	< 0,05	<1	>0,05

Примітка: $P_1$12-14р., $P_2$15-17р. – достовірність різниці показників між контрольною групою і хворими.



А. Характер вмісту ЛГ



Б. Характер вмісту ФЗГ

Примітка: збільшення або зменшення індивідуальних показників ЛГ, ФСГ відображено згідно з розподілом серед обстежених хворих.

Рис.1. Характер вмісту гонадотропних гормонів у крові юнаків і підлітків із порушеннями пубертату

Таблиця 4. Індивідуальний аналіз вмісту гонадотропінів у досліджуваних хворих і контрольної групи (здорові)

Підлітків та юнаків 12-17 років	ЛГ мМО/л				ФСГ мМО/л			
	<1	1-5	6-10	>10	<1	1-5	6-10	>10
Контрольна група (здорові) n=20	0	8	12	0	0	9	11	0
Первинний препубертатний гіпогонадизм n=14	0	0	9	5	0	0	6	8
Вторинний препубертатний гіпогонадизм n=23	23	0	0	0	21	2	0	0
Корелятивний гіпогонадизм n=67	2	60	5	0	4	59	3	1
Перинатально-детермінований гіпогонадизм n=31	1	19	1	0	2	16	2	1
ЗСР n=19	0	16	2	1	0	14	4	1

в 35,2 % - його зниження, а в 12,3 % хворих вмісту ПРЛ вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи. Зниження вмісту ПРЛ в сироватці крові спостерігалось серед хворих вторинним, перинатально-детермінованим гіпогонадизмом. Аналіз результатів вмісту ПРЛ в сироватці крові залежно від хронологічного віку обстежених показав, що вікова група юнаків 15-17 років мала більш високі показники ПРЛ порівняно із групою підлітків 12-14 років.

Таким чином, вивчення гормональних показників гіпофізу у хворих із порушеннями пубертату показало підвищення секреції ТТГ у хворих на корелятивний гіпогонадизм і його зниження при вторинному гіпогонадизмі. Зниження секреції гонадотропінів при вторинному, корелятивному гіпогонадизмі і ЗСР та їх підвищення при первинному гіпогонадизмі обох вікових групах хворих. Рівень гонадотропінів і ТТГ хворих перинатально детермінованим гіпогонадизмом не відрізнявся від показників контрольної групи (P>0,05), що відповідає даним літератури [60, 63].

Поряд з центральною ланкою, нами відзначено порушення функції і периферійної ланки. Так, вміст Т в сирова-

тці крові хворих 12-14 років був знижений при первинному, вторинному гіпогонадизмі до 2,1±0,2 і 1,6±0,2 нмоль/л, у віковій групі хворих 15-17 років - до 2,3±0,2 і 2,5±0,4 нмоль/л. У хворих на корелятивний, перинатально детермінований гіпогонадизм і ЗСР показники рівня Т в обох вікових групах були достовірно нижчими від показників контрольної групи (здорових). Наші спостереження також встановили зниження секреції E_2 у хворих з первинним, вторинним гіпогонадизмом $P<0,05$ і його підвищення при перинатально детермінованому гіпогонадизмі ($P<0,05$).

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що в умовах йодного дефіциту у хворих з корелятивним гіпогонадизмом гормональні показники функції гіпофіза, статевих залоз і щитоподібної залози відрізняються від показників контрольної групи (підвищення рівня ПРЛ, ТТГ, зниження T_3, T_4). Серед даної категорії хворих виявлено зниження рівня ФСГ, ЛГ і Т, а також йодофільності щічного епітелію. Для хворих з первинним гіпогонадизмом характерно підвищення в сироватці крові гонадотропінів, ПРЛ і зниження вмісту Т і E_2, а також йодофільності щічного епітелію. У хворих з вторинним гіпогонадизмом відзначено зниження ЛГ, ФСГ і статевих гормонів.

У хворих з перинатально-детермінованим гіпогонадизмом і затримкою статевого розвитку гормональні показники функції щитоподібної залози і гіпофіза достовірно не відрізнялись від показників контрольної групи ($P>0,05$). Рівень Т хворих з перинатально детермінованим гіпогонадизмом відрізнявся від показників контрольної групи обох вікових груп в сторону достовірного його зниження. Тоді, як рівень E_2 в сироватці крові хворих з перинатально-детермінованим гіпогонадизмом був підвищений.

Нами встановлено, що у підлітків і юнаків із порушеннями пубертату в регіоні йодного дефіциту тиреоїдна функція і функція статевих залоз знижена. У хворих з корелятивним гіпогонадизмом спостерігалось більш виражене зниження показників тиреоїдної функції і функції статевих залоз порівняно із показниками контрольної групи (здорових).

Таким чином, вивчення функції системи гіпофіз-гонади і щитоподібної залози при порушеннях пубертату в умовах йодного дефіциту дозволяє зробити висновок про те, що у хворих на корелятивний гіпогонадизм обох вікових груп має місце підвищення секреції ПРЛ, ТТГ, зниження рівня ФСГ, ЛГ, Т і тиреоїдних гормонів. У хворих з первинним гіпогонадизмом мало місце підвищення рівня гонадотропінів і зниження статевих гормонів. При вторинному гіпогонадизмі нами відзначено зниження рівня ПРЛ, ЛГ, ФСГ і статевих гормонів. При перинатально-детермінованому гіпогонадизмі - зниження рівня ПРЛ, Т і підвищення E_2.

Крім того, серед хворих з первинним, вторинним, корелятивним і перинатально-детермінованим гіпогонадизмом встановлено наявність порушення механізму андрогенізації організму (співвідношення T/E_2) $P<0,00$ і реалізації дії Т на периферійні тканини (співвідношення йодофільності щічного епітелію і Т) $P<0,001$. Порушення послідовності включення гонадотропних функцій гіпофізу (співвідношення ФСГ/ЛГ>1) мало місце у хворих з первинним, корелятивним гіпогонадизмом обох вікових груп і ЗСР у віковій групі 12-14 років. У хворих із ЗСР в умовах йодного дефіциту нами виявлено характерні помірні відхилення, перш за все, за рахунок порушень центральних механізмів розвитку пубертату: зниження рівня гонадотропінів, ПРЛ, а також порушення реалізації дії Т на периферійні тканини $P<0,05$.

Дослідження гормонального статусу у юнаків та підлітків із порушеннями пубертату, які мешкають в умовах йодного дефіциту, дало можливість виявити чіткі відхилення в механізмах взаємозв'язку в системі гіпофіз-гонади та щитоподібної залози.

Література

1. Бенникова Е.А., Боярская О.Я., Деревянко Д.И., Макаренко Г.И. Диагностика и лечение основных эндокринных заболеваний у детей и подростков: - Методические рекомендации. – К., 1983. – 20 с.
2. Гурський А.Й., Гурська В.А, Гуменюк Л.В. Функція щитоподібної залози і її вплив на чоловічий пубертат у мешканців йододефіцитного регіону // Вісник наукових досліджень. – 2004. – №2. – С. 28-30.
3. Гурська В.А., Гурський А.Й., Гуменюк Л.В. Частота тиреоїдної патології, поєднаної із гіпогонадизмом і порушеннями статевого розвитку серед юнаків та чоловіків та чоловіків зобно-ендемічного регіону. //Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні напрямки розвитку ендокринології» – Харків, 2003. – С. 55-56.
4. Гурський А.Й., Марко С.І., Дрозд Т.М., Бур І.Й., Гурська В.А. Профілактика ендемічного зоба серед населення Рівненської області. //Збірник наукових праць міжобласної науково-практичної конференції. "Стан та перспективи діагностичної служби в системі охорони здоров'я регіону". – Рівне, 2004. – С. 47–48.
5. Гурський А.Й., Філончук О.А., Худова І.Ф., Романишина Т.Г., Гуменюк Л.В., Гурська В.А. Поширеність та особливості перебігу захворювань щитоподібної залози серед населення Рівненської області //Збірник наукових праць міжобласної науково-практичної конференції. "Стан та перспективи діагностичної служби в системі охорони здоров'я регіону". – Рівне, 2000. – С. 59–61.
6. Демченко А.Н., Сердечная Л.И., Бондаренко В.А. Обмен серотонина и гонадотропная функция гипофиза у лиц с недостаточностью полового развития //Эндокринология: Республиканский межведомственный сборник. –К.: Здоровья, 1988. – Вып.18. – С. 50–53.
7. Зарубина Н.А., Добрачева А.Д., Некрасова Л.В. К патогенезу функциональной задержки физического и полового развития у подростков / /Проблемы эндокринологии. – 1989. – № 2. – С. 18–20.
8. Караченцев Ю.І., Тимченко А.М., Козаков О.В. Ендокринологічна захворюваність населення та основні напрямки розвитку спеціалізованої допомоги //Проблеми ендокринної патології. – 2002. – № 2. – С. 24–33.
9. Караченцев Ю.І. Особливості перебігу та тактика лікування тиреоїдної патології в Україні на сучасному етапі // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль, 2001. – №4. – С. 5–7.
10. Касаткина Э.П. Актуальные вопросы тиреоидологии //Российские медицинские вести. – 2001. – № 1. – С. 5–7.
11. Касаткина Э.П. Йоддефицитные зоболевания у детей и подростков // Пробл. эндокринол. – 1997. – Т.43, № 1. – С.11–13.
12. Кроха Н.В. Стан здоров'я (фізичний, нервово-психічний, статевий розвиток) дітей шкільного віку, які проживають у йододефіцитному регіоні: Автореф. дис. …канд.мед.наук. – К., 2003. –20 с.
13. Особливості гормональної регуляції статевого дозрівання хлопчиків-підлітків, відселених із зон підвищеної радіації /О.І.Плєхова, А.В.Голобородько, О.О.Хижняк, С.Х.Череватова //Український радіологічний журнал. – 1994. – № 4. – С. 226–228.
14. Особенности гормональной регуляции половой системы у мальчиков-подростков с задержкой полового развития соматогенного и конституционального генеза /Е.И.Плехова, Н.В.Филиппова, Л.Д. Никитина, Л.Н. Баришпольц //Тезисы докладов областной юбилейной научной конференции "Гормональная регуляция в норме и при патологии" (19-20 декабря 1989 года). – Харьков, 1989. – С. 105–106.
15. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання: Практичний посібник. –К., 2003. – С. 72.
16. Поширеність і залежність від функціонального стану щитоподібної залози сомато-статевих порушень серед юнаків зобно-ендемічної місцевості / А.Й.Гурський, І.Ф.Худова, О.І.Степаненко, О.А.Філончук //Тези доповідей V з"їзду ендокринологів України "Сучасні проблеми експериментальної та клінічної ендокринології" (Івано-Франківськ, 14–17 вересня 1994 р.) –К., 1994. – С. 189.
17. Свердлофф Р., Бхасин Ш. Нарушение половой функции у мужчин //Эндокринология / Под ред. Н.Лавина. – М., 1999. – С. 367–409.

Тофан І. П.

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДНИХ СИСТЕМ ЗАХИСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ АВТОІМУННИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. акад. І. Я. Горбачевського

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ЗАХИСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ АВТОІМУННИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ КОРЕКЦІЇ – Вивчено вплив двох методів лікування (загальноприйнятого та комплексного із включенням вобензиму і кандесартану) на клінічні прояви постінфарктного синдрому, параметри кардіогемодинаміки та показники вільнорадикального окислення ліпідів у 113 хворих на інфаркт міокарда. Встановлено, що стандартне лікування зменшує клінічні, гемодинамічні та ліпоперекисні прояви у хворих з автоімунними ускладненнями інфаркту міокарда. Додаткова терапія вобензимом та кандесартаном дозволяє досягти позитивного клінічного, гемодинамічного та стійкого антиоксидантного ефекту у хворих з постінфарктним синдромом.

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ЗАЩИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ – Изучено влияние двух методов лечения (общепринятого и комплексного с включением вобензима и кандесартана) на клинические проявления постинфарктного синдрома, параметры кардиогемодинамики и показатели свободнорадикального окисления липидов у 113 больных острым инфарктом миокарда. Установлено, что стандартное лечение уменьшает клинические, гемодинамические и липоперекисные проявления у больных с автоиммунными осложнениями инфаркта миокарда. Дополнительная терапия вобензимом и кандесартаном позволяет добиться положительного клинического, гемодинамического и устойчивого антиоксидантного эффекта у больных с постинфарктным синдромом.

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE REACTION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND THEIR CORRECTION PERSPECTIVES – The influence of two methods of treatment (traditional therapy and wobenzyme and candesartan complexes therapy) in the clinical manifestations of postinfarction syndrome, intracardial haemodynamics and free radical lipid oxidation was studied in 113 patients with acute myocardial infarction. Routine treatment was shown to attenuate clinical and lipoperoxidative manifestations of the myocardial infarction with postmyocardial syndrome. Wobenzyme and candesartan therapy allowed to achieve persistent clinical, haemodynamics and stable antioxidative effect in patients with postmyocardial syndrome.

Ключові слова: післяінфарктний синдром, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система захисту, вобензим, кандесартан.

Ключевые слова: постинфарктный синдром, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты, вобэнзим, кандесартан.

Key words: postinfarction syndrome, lipid peroxidation, antioxidative defense system, wobenzyme, candesartan.

ВСТУП Процес вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ) в міокарді є необхідною умовою нормального динамічного функціонування ліпідної фази біологічних мембран, які, в свою чергу, визначають характер, інтенсивність та кінетику метаболізму кардіоміоцитів [2,4]. Однак дані клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що надмірна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при гострому інфаркті міокарда (ІМ) стає одним з провідних патогенетичних механізмів розширення зони некрозу і розвитку ускладнень, які визначають наслідки захворювання [3]. За даними проф. І.К.Следзевської, підвищення активності ПОЛ може бути зв'язано із стимуляцією автоімунного запалення, яке відіграє суттєву роль в розвитку такого ускладнення ІМ, як післяінфарктний синдром (ПС) [6].

Багатогранність патогенезу ІМ обумовлює актуальність пошуку нових способів корекції імунних та перекисних порушень, які суттєво погіршують перебіг основного захворювання і можуть сприяти розвитку таких грізних ускладнень як аритмій та серцевої недостатності. Останніми роками до таких засобів відносять препарати системної ензимотерапії, які володіють значною протизапальною, імуномодулюючою, фібринолітичною дією і мають вторинний аналгезуючий ефект [5]. Однак ефективність їх використання при гострому інфаркті міокарда, ускладненому ПС не вивчалась.

Крім того, слід відзначити значну роль порушень кардіогемодинаміки в прогресуванні захворювання і визначенні подальшого прогнозу його наслідків у таких хворих. Відомо, що післяінфарктне ремоделювання серця визначає ступінь тяжкості серцевої недостатності і тактику лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Разом з тим, вивчення характеру змін гемодинаміки при ускладненому автоімунними процесами перебігу інфаркту міокарда, не проводилося. Згідно із сучасними уявленнями щодо можливостей медикаментозної корекції проявів серцевої недостатності на ранніх стадіях хвороби, роль інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) незаперечна. Водночас, на засадах основних позицій доказової медицини, в декількох багатоцентрових рандомізованих дослідженнях (CHARM, SCOPE, ELITE, ELITE II, ValHeFT) вивчається можливість використання з цією метою нової групи препаратів – антагоністів рецепторів І типу до ангіотензину II (APAII), зокрема, і кандесартану. Останній характеризується надзвичайно потужною блокадою рецепторів ангіотензину II, вигідними фармакокінетичними властивостями, які забезпечують поступове досягнення та тривале збереження фармакологічної дії [7-10].

Тому метою роботи було дослідити вплив комплексної терапії із включенням вобензиму та кандесартану на клінічний перебіг захворювання, показники ПОЛ/АОСЗ організму та параметри кардіогемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений післяінфарктним синдромом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебували 113 хворих з Q-інфарктом міокарда, госпіталізованих в клініку на 1-у добу захворювання. Діагноз гострого ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (2000) на основі аналізу клінічних, ЕКГ та ензимологічних методів дослідження. Вказівок в анамнезі на наявність імунопатології, тяжкої супутньої артеріальної гіпертензії, цукрового діабету в стадії декомпенсації, хронічних захворювань нирок та легень з порушенням їх функції не було. Пацієнтам проводили стандартну загальноприйняту терапію [1] із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, β-адреноблокаторів, нітратів, гепарину. Верифікацію післяінфарктного синдрому здійснювали на основі появи на 10-14 добу захворювання лейкоцитозу до (11,6±0,8 Г/л), еозинофілії до (6,8±0,05 %), підвищення ШОЕ до (30,9±1,2 мм/год) при незмінених показниках АСТ, АЛТ, МВ-КФК, за наявності перикардиту і/або пневмоніту, плевриту, підтверджених з допомогою ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенологічно.

Залежно від методу лікування сформовано три групи спостереження. В І групу ввійшло 28 хворих з ПС, яким призначалась загальноприйнята стандартна терапія. В ІІ групу ввійшло 30 хворих з ПС, яким в комплексі із стандартним лікуванням призначали вобензим (Mucos Pharma, Німеччина) в дозі 6 драже на добу безперервним курсом до 3-х тижнів (19±2 дні). В ІІІ групу включено 30 пацієнтів на ІМ, ускладнений ПС, яким додатково до стандартної програми лікування, крім вобензиму, призначали кандесартан (Ranbaxy, Індія) в середній добовій дозі 4-8 мг до кінця стаціонарного періоду. Хворі були виписані з клініки в середньому на (21,5±2,5) добу захворювання. Групу порівняння склали 25 хворих на гострий інфаркт міокарда без автоімунних ускладнень. Пацієнти всі груп були порівнювані за віком, статтю, локалізацією і величиною некрозу, наявністю повторного ІМ, тривалістю госпіталізації.

Визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) як одного з прикінцевих продуктів ліпопероксидації проводи-

ли за методом L. Placer et al. Стан активності антиоксидантних систем захисту (АОСЗ) вивчали на підставі визначення супероксиддисмутази (СОД) [2], рівня церулоплазміну в сироватці крові [4]. Вміст SH-груп визначали за методом Торчинського (1977).

Постінфарктне ремоделювання серця вивчали за допомогою М, В, D-ЕхоКГ за стандартними методиками [H. Feigenbaum, 1990]. Для оцінки систолічної функції ЛШ проводили розрахунок об'ємних показників у двомірному режимі. Для вивчення скоротливої здатності міокарда ЛШ розраховували кінцево-систолічний індекс скоротливості (КСТ/КСО, мм рт. ст./мл), який відносно мало залежить від перед- та післянавантаження.); визначали лінійні розміри лівого передсердя в діастолу (ЛП, см), а також середній тиск в легеневій артерії (ТЛАср, мм.рт.ст.). При аналізі трансмітрального кровотоку визначали показники діастолічної функції ЛШ: відношення максимальних значень раннього та пізнього діастолічного кровотоку (Е/А), а також IVRT. За формулою T. K. Stork (1989) визначався кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ, мм рт.ст.).

Результати досліджень піддавалися статистичному аналізу з вираховуванням середньої арифметичної (М), її похибки (m), критерію достовірності (t) Стьюдента, ступеня вірогідності (Р), коефіцієнта кореляції (r) за допомогою пакету програм „Statistika" на ПК.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При аналізі клінічних особливостей перебігу госпітального періоду захворювання виявлено, що розвиток ПС супроводжується появою повторного больового синдрому, появою або поглибленням ознак серцевої недостатності (тахікардія, тахіпное, ослаблення тонів при аускультації, акцент II тону над легеневою артерією), порушенням ритму або провідності (58 та 61,4 % хворих), поширенням ішемічного пошкодження міокарда на фоні посилення проявів запально-інтоксикаційного синдрому (задишки, серцебиття, загальної втомлюваності, підвищеної пітливості). Типові форми післяінфарктного синдрому серед цих пацієнтів зустрічались в 94,3 % випадків, серед них моносимптомні форми – в 48,8 % випадків, перикардіально-плевральнопневмонічний варіант – у 6 хворих (6,83 %), перикардіально-плевральний варіант – у 7 хворих (7,95 %), перикардіально-пневмонічний варіант – у 19 (21,6 %), плевропневмонічний варіант – у 8 (9,1 %), синдром плеча спостерігався у двох пацієнтів, гострий панкреатит – у трьох хворих, причому у одного з них в поєднанні з плевритом та пневмонітом, а у іншого – з перикардитом.

Дослідження показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і активності антиоксидантних систем захисту (АОСЗ) організму показали, що у хворих на ІМ з ПС в підгострому періоді захворювання при первинному обстеженні виявлено більш суттєву активацію процесів ПОЛ і більш значне пригнічення АОСЗ порівняно з відповідними показниками пацієнтів групи без автоімунних ускладнень (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та активності антиоксидантних систем захисту у хворих на інфаркт міокарда з наявністю та без автоімунних ускладнень під впливом стандартної терапії (M±m)

Групи обстежених осіб	МДА, мкмоль/л	СОД, % блокув.	ГВ, мкмоль/л	Церулоплазмін, мг/л
Контрольна група (n=20)	2,81±0,095	62,2±1,85	66,7±0,95	228,3±6,8
Група порівняння (n=25)	8,17±0,25 P1 < 0,001	40,2±1,41 P1 < 0,001	44,1±0,98 P1 < 0,001	413,6±9,31 P1 < 0,001
I група (n=28) до лікування	8,87±0,28 P2 < 0,05	38,4±1,24 P2 > 0,05	41,5±1,17 P2 < 0,05	409,7±7,14 P2 > 0,05
I група (n=28) після 3 тиж. лікув.	4,85±0,28 P3 < 0,001	54,3±1,81 P3 < 0,001	54,9±1,41 P3 < 0,001	306,4±7,94 P3 < 0,001

Примітки: P_1 – достовірність різниці показників здорових осіб та пацієнтів групи порівняння; P_2 – достовірність різниці показників пацієнтів I групи та групи порівняння; P_3 – достовірність різниці між показниками пацієнтів I групи до та після проведення тритижневого курсу стандартного лікування.

Зокрема, концентрація малонового діальдегіду в крові хворих з автоімунними ускладненнями виявилась на 8,6 % вищою ($p<0,05$), а SH-групи – на 5,9 % ($p<0,05$) нижчими, ніж у пацієнтів на ІМ без ПС, що вказувало на більшу розбалансованість в діяльності системи ПОЛ-АОСЗ, очевидно, за рахунок наявності додаткового фактора агресії – розвитку автоімунного запалення в організмі в цілому та в міокарді зокрема. Як видно з наведених в таблиці 1 даних, у хворих групи порівняння та обстежених пацієнтів I групи відмічено статистично достовірне пригнічення активності СОД (відповідно на 35,4 і 38,3%), зменшення вмісту SH-груп (відповідно на 33,9 і 37,7%), зростання рівня церулоплазміну в 1,8 раза). Подібні зміни останнього показника характерні також і для багатьох системних захворювань сполучної тканини, як це було продемонстровано в роботах інших дослідників [3,6]. Можливо, це пояснюється тим, що в церулоплазміні знаходиться значна частина міді плазми крові, її виявлено також у супероксиддисмутазі еритроцитів та лейкоцитів, а міді, вважають, властива виражена протизапальна дія.

В цій же таблиці відображена динаміка показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантних систем захисту під впливом тритижневого курсу стандартного лікування. Наприкінці госпітального періоду захворювання концентрація МДА у хворих з ПС зменшилась на 45,3 % порівняно з показниками первинного дослідження, а рівень SH-груп збільшився на 32,3 %, концентрація СОД зросла в основній дослідній групі на 41,4 %, рівень церулоплазміну зменшився на 25,2 %. Вивчення результатів дослідження через 3 тижні лікування свідчить про істотне зменшення активності ВРОЛ під впливом стандартної терапії, на що вказує вірогідне зменшення концентрації малонового діальдегіду в сироватці крові та істотне підвищення ферменту СОД і глютатіонової системи антиоксидантного захисту у хворих з ПС, проте жоден з досліджуваних показників ВРОЛ не досяг фізіологічної норми.

Отримані дані свідчать про виражене порушення рівноваги в системі ПОЛ/АОСЗ у обстежених хворих на ІМ з ускладненим перебігом, яке не нормалізується проведеним курсом стандартної медикаментозної терапії. Можна припустити, що причиною дисфункції в системі з досить глибокими і стійкими метаболічними зрушеннями є односпрямований вплив кількох патогенетичних факторів (гіпоксія, некроз кардіоміоцитів, апоптоз, автоімунне запалення), а також недостатня антиоксидантна ефективність стандартних програм лікування, що обґрунтовує доцільність проведення додаткової антиоксидантної терапії.

Зміни показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантних систем захисту у пацієнтів з ПС під впливом курсу комплексної медикаментозної терапії з включенням препарату системної ензимотерапії вобензиму представлені в таблиці 2. Аналіз отриманих даних свідчить про суттєву активацію ПОЛ і значне пригнічення АОСЗ у вихідному стані у хворих з ПС порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). В результаті проведеного лікування було досягнуто достовірного зниження концентрації прикінцевого продукту ліпопероксидації – малонового діальдегіду, церулоплазміну та підвищення параметрів АОСЗ – СОД, глутатіону відновленого ($p<0,001$).

В цілому, нормалізація параметрів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту за результатами лікування із застосуванням вобензиму відбулася в достовірно більшої частки пацієнтів порівняно з результатами стандартної терапії ($p<0,05$). Зокрема, у 26,1 % обстежених хворих цієї групи спостерігалося повернення до норми концентрації МДА (проти 13,1 % в І-й групі пацієнтів), у 65,3 % хворих – величини СОД (проти 26,1 % в І-й групі), у 30,5 % хворих – рівня SH-груп (проти 21,7 % в І-й групі).

Додаткове призначення вобензиму супроводжувалося позитивною динамікою суб'єктивних та об'єктивних проявів недуги, а також більшості клініко-функціональних тестів: зменшувалися задишка, прискорене серцебиття, тахіпное, синусова тахікардія у 33,3 % хворих на ІМ, ускладнений ПС.

Таблиця 2. Динаміка показників вільнорадикального окислення та активності антиоксидантних систем захисту у хворих на інфаркт міокарда з автоімунними ускладненнями під впливом комплексної терапії з включенням вобензиму (M±m)

Показник	Хворі І-ї групи (n=28)	Хворі ІІ-ї групи (n=30)		
		до лікування	через 3 тижні після лікування	P
МДА, мкмоль/л	8,87±0,28	9,32±0,26	4,15±0,22	<0,05
СОД, % блокув.	38,4±1,24	40,3±1,32	60,3±1,48	>0,05
ГВ, мкмоль/л	41,5±1,17	43,5±1,15	56,9±1,54	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	409,7±7,14	416,5±8,45	292,0±6,87	>0,05

Примітки: 1) P – достовірна розбіжність між показниками пацієнтів I та II груп до лікування; 2) підкреслені значення показників достовірно відрізняються від аналогічних до лікування.

Разом з тим, у хворих на інфаркт міокарда, ускладненого післяінфарктним синдромом, виявлено дилятацію порожнин лівих відділів серця (достовірне збільшення КДО на 18,6%), порушення скоротливої і насосної здатності міокарда (зниження величини УІ на 28 %, КСІС на 20,1 %), виражену діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (збільшення параметра E/A на 28,3 %, iVRT на 50 %) на фоні зростання його кінцево-діастолічного тиску (на 18,8 %) та середнього тиску в легеневій артерії (на 32,4 %). Потрібно відмітити, що на тлі стандартної терапії у хворих з ПС через 14-18 днів спостерігається тенденція до зниження кінцевого діастолічного, кінцевого систолічного, ударного об'ємів, проте різниця між досліджуваними показниками до та після лікування є невірогідною. Застосування стандартної терапії не сприяло відновленню скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка. Динаміка показників діастолічної функції ЛШ серця у хворих на ІМ з ПС показала, що середні показники діастолічної функції лівого шлуночка серця вірогідно не відрізняються від початкових величин. При цьому встановлено, що індивідуально вони коливаються як в сторону зростання, так і в сторону зниження. Через три тижні лікування стандартна терапія уповільнювала темпи прогресування серцевої недостатності при ПС, не відновлюючи скоротливу здатність міокарда ЛШ. Застосування в комплексній терапії додатково вобензиму сприяло деякому покращенню окремих показників систоло-діастолічної дисфункції міокарда ЛШ (порівняно з І групою: зниження КДО (на 4,9 %), КДТ (на 12,1 %) на фоні вищих значень УІ (на 17 %), ФВ (на 2 %), КСІС (на 36,7 %), достовірне підвищення значення (E/A) та вкорочення IVRT при достовірно меншому діастолічному розмірі лівого передсердя), проте загалом параметри інтракардіальної гемодинаміки під впливом запропонованого лікування суттєво не змінилися порівняно з результатами, отриманими після стандартної терапії.

Тому, в дослідженні було апробовано використання препарату із групи АРА II кандесартану. Крім виявленої суттєвої позитивної динаміки клінічного перебігу захворювання при ПС (суб'єктивне та об'єктивне покращення стану відмітили 87 % пацієнтів), істотних змін показників кардіогемодинаміки (зменшення КДО на 10 %, КДТ ЛШ – на 20 %, зростання УІ на 39 %, ФВ – на 8 % і КСІС – на 55 % порівняно з II групою пацієнтів), вивчався вплив цього препарату на стан про-, антиоксидних систем організму.

У вихідному стані у хворих III групи відмічено активацію процесів ВРОЛ при відсутності достовірної розбіжності порівняно з відповідними показниками пацієнтів І-ї групи. Застосування комплексної терапії з включенням вобензиму та кандесартану дозволяє досягнути більш значущої нормалізації параметрів ПОЛ і відновлення функціональної здатності АОСЗ до кінця госпітального періоду захворювання, ніж при лікуванні з додатковим включенням лише вобензиму (табл.3).

Таблиця 3. Динаміка показників вільнорадикального окислення та активності антиоксидантних систем захисту у хворих на інфаркт міокарда з автоімунними ускладненнями під впливом комплексної терапії з включенням вобензиму та кандесартану (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі ІІІ-ї групи (n=30)		
		до лікування	через 3 тижні після лікування	P
МДА, мкмоль/л	2,81±0,09	8,53±0,25	4,58±0,31	<0,01
СОД, % блокув.	62,2±1,85	38,9±1,27	56,7±2,01	<0,01
ГВ, мкмоль/л	66,7±0,95	42,8±1,03	55,2±1,67	<0,01
Церулоплазмін, мг/л	228,3±6,80	414,5±10,99	287,6±8,82	<0,01

Примітки: 1) P – достовірність різниці між даними пацієнтів III групи до та через 3 тижні після лікування; 2) підкреслені значення показників достовірно відрізняються від даних контрольної групи.

Зауважимо, що серед обстежених хворих III групи після проведеного тритижневого курсу лікування не виявлено осіб, у яких залишалась би високою як концентрація прикінцевих продуктів ПОЛ (МДА), церулоплазміну, так і низька активність глютатіонової, СОД-залежної антиоксидантної систем захисту організму.

Таким чином, у вихідному стані (до лікування) у хворих з ПС поряд з інтенсифікацією процесів ліпопероксидації спостерігалось напруження системи антиоксидантного захисту. Це проявлялося зростанням рівня МДА, зменшенням активності супероксиддисмутази, зниженням вмісту SH-груп, церулоплазміну. Стандартне лікування призводить до швидкої клінічної ремісії проявів автоімунного ускладнення, але у таких пацієнтів зберігається гіперліпопероксидація та недостатність АОСЗ, тобто зберігаються субстрат та умови для прогресування (поглиблення) структурно-функціональної дезорганізації клітинних мембран імунокомпетентних клітин. Блокування одного з ключових ферментів антиоксидного захисту – СОД – створює умови для надлишкового утворення активних форм кисню в процесі розвитку запальних явищ. Активація процесів вільнорадикального окислення фосфоліпідів і білків клітинних мембран призводить до втрати ними структури і функції, загибелі клітин та формування хибного кола прогресування захворювання. Включення в комплексну терапію препарату системної ензимотерапії та антагоніста рецепторів до ангіотензину II сприяло більш швидкому регресу клінічних ознак хвороби та нормалізації параметрів вільнорадикального окислення ліпідів, відновленню активності АОСЗ. Одним із механізмів антиоксидної дії вобензиму може бути його участь у відновленні S-S-зв'язків у молекулах ферментних, неферментних білків та небілкових S-S-вмісних сполуках до SH-груп. Останні можуть проявляти антирадикальний ефект. Не виключається можливість безпосередньої взаємодії препаратів СЕТ з активними формами кисню. Антиоксидантний ефект кандесартан пов'язаний з його вираженим нормалізуючим впливом на гемодинаміку і відновлення метаболічних процесів в організмі.

ВИСНОВКИ 1. В процесах прогресування автоімунних ускладнень гострого інфаркту міокарда важливу патогенетичну роль відіграють зміни активності перекисного окислення ліпідів та пригнічення антиоксидантних властивостей систем захисту організму. 2. Параметри ПОЛ і АОСЗ можуть бути використані для динамічного спостереження за перебігом післяінфарктного синдрому і оцінки ефективності та адекватності використаних програм лікування. 3. Застосуванням поліензимного препарату вобензиму та антагоніста рецепторів до ангіотензину II кандесартану досягається більш якісний клінічний ефект та запобігається прогресування автоімунних ускладнень за рахунок пригнічення ПОЛ, відновлення функціональної здатності антиоксидантних систем захисту та гемодинамічного розвантаження у таких хворих.

Література

1. Актуальні питання діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда / За ред. В. З. Нетяженка. – Київ, 1995. – 93 с.

2. Дубинина Е. Е., Сальникова А. А. Активность и изоферментный спектр супер-оксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / / Лаб. дело. – 1998. - №3. – С. 30-33.

3. Кінах М. В., Чиж В. Д., Полторак Л. А. Діагностичне і прогностичне значення дослідження перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих інфарктом міокарда в гострий період // Актуальные вопросы кардиологии и организации кардиологической помощи населению: Материалы науч-практ. конф. – Одесса, 1994. – С. 81-82.

4. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1986. – 312 с.

5. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К. Н. Веремеенко, В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

6. Следзевская И. К., Бабий Л. Н., Щербак Я. Ю. Системная энзимотерапия как метод вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда // Материалы симп. по системной энзимотерапии. – К.: 1998. – С 54-63.

7. Granger C.B., Mc Murray J.J.V., Yusuf S. et al., for the CHARM Investigators and Commitees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 772-777.

8. Hansson L. Chairman's Summary // AT1 receptor blockers in the management of hypertension. A Roundtable Workshop, Xth Europ. Soc. of Hypertension Meeting, Goteborg, Sweden. – Oxford: Pharma Genesis Ltd., 2001. – P. 2-3.

9. Matsumori A., on behalf of the assessment of response to candesartan in heart failure in Japan (ARCH-J) study investigators. Effects and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 2003. – Vol. 5. – P. 669-677.

10. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 777-781.

Лихацька Г.В.

ЗМІНИ ІМУННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПЕЧІНКИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЗМІНИ ІМУННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПЕЧІНКИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ – Досліджено клініко-імунологічні показники у 30 хворих на виразкову хворобу (ВХ) з супровідним реактивним гепатитом під впливом тріовіту. Імунологічне обстеження включало визначення загальної кількості Т-лімфоцитів ($СД_3$), В-лімфоцитів ($СД_{22}$), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів А, М, G. Результати досліджень показали, що комплексна терапія з включенням тріовіту підвищує імунну резистентність організму за рахунок збільшення кількості Т-лімфоцитів ($СД_3$) та нормалізації концентрації імуноглобулінів М і А.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ – Проведено исследование клинико-иммунологических показателей у 30 больных язвенной болезнью с сопутствующим реактивным гепатитом под влиянием триовита. Иммунологические исследования включали определение общего количества Т-лимфоцитов ($СД_3$), В-лимфоцитов ($СД_{22}$), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов А, М, G. Результаты исследований показали, что комплексная терапия с включением триовита повышает имунную резистентность организма за счет увеличения количества Т-лимфоцитов ($СД_3$) и нормализации концентрации иммуноглобулинов М и А.

CHANGES OF IMMUNE RESISTANCE OF ORGANISM IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER WITH MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES OF THE LIVER AND THEIR CORRECTION – Clinical immunological parameters were examined in 30 patients with ulcerous disease accompanied by reactive hepatitis under the influence of triovit. Immunological examination included the determination of total amount of T-lymphocytes (CD_3) B-lymphocytes (CD_{22}) circulating immunel complexes (CIC), immunoglobulins A, M, G. The results showed that complex therapy with triovit increases immunel resistance of organism due to increasing the number of T-lymphocytes and normalization of immunoglobulins M and A concentration.

Ключові слова: виразкова хвороба, тріовіт, реактивний гепатит, імунна система.

Ключевые слова: язвенная болезнь, триовит, реактивный гепатит, иммунная система.

Key words: ulcerous disease, triovit, reactive hepatitis, immune system.

ВСТУП Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДПК) належить до надзвичайно поширених захворювань шлунково-кишкового тракту і охоплює від 10 до 15 % дорослого населення. В клінічній практиці спостерігаються часті поєднання виразкової хвороби (ВХ) із реактивним гепатитом (РГ), що, очевидно, зумовлено єдністю їх нейрогуморальної регуляції та спільністю етіопатогенезу.

Однією з патогенетичних ланок пошкоджень печінки при ВХ є порушення імунної резистентності [7]. Низка дослідників відмічає зниження відносної і абсолютної кількості Т-клітин [3, 10]. Разом з тим, деякі дослідники знаходили підвищену [9], або незмінену [1] кількість Т-лімфоцитів в крові. Все це вказує на очевидний імунологічний дисбаланс клітинної системи захисту. Крім того, встановлено, що в різні фази загоювання виразки проходить активація Т-клітинної ланки імунної системи, а при відсутності загоювання - депресія [1, 5].

Ільїна Е.А. [5] довела, що динаміка імунологічних зсувів у хворих із загостренням ВХ порівняно з контролем, характеризувалась міграцією клітин, які беруть участь в реалізації клітинних імунних реакцій ($СД_3$+; $СД_4$+; $СД_8$+) в тканину, що приводило до зниження їх вмісту в периферійний крові. Результати визначення вмісту в сироватці крові В-лімфоцитів і імуноглобулінів у хворих на ВХ часто суперечливі. Одні дослідники знаходили їх збільшення при різних локалізаціях виразки; за даними інших дослідників, рівень В-лімфоцитів зменшувався, а імуноглобулінів залишався незміненим. За даними Коркушко О.В., Коваленко Л.І. [6] у хворих похилого і старечого віку зменшується вміст В-лімфоцитів в периферійний крові і знижується рівень імуноглобуліну А (IgA).

Отже, наведені літературні дані свідчать, що зміни імунної резистентності є відображенням системних імунологічних порушень, які відіграють важливу патогенетичну роль при ВХ, що обґрунтовує використання імунокорегуючих засобів для досягнення покращення результатів лікування і забезпечення тривалої і стабільної ремісії хвороби [7].

Метою дослідження було вивчити ефективність імунокорегуючої дії тріовіту у хворих на ВХ з морфофункціональними порушеннями печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами обстежено 30 хворих на ВХДПК та 20 здорових осіб (контрольна група) в фазі загострення (16 чоловіків і 14 жінок) у віці від 20 до 70 років. Всі хворі були поділені на 2 групи: 1-а (30 чол.) отримувала загальноприйняту антихелікобактерну терапію (Мааастрих-2,2000); 2-а – (30 чол.) отримувала на тлі базисної терапії селенвмісний препарат тріовіт по 1 капсулі 2 рази на день впродовж трьох тижнів. Діагноз ВХ верифікували на основі клініки, даних ендоскопічного обстеження і комп'ютерної pH-метрії. Функціональний стан печінки оцінювали за клінічними даними, показниками біохімічного аналізу крові (білірубін, трансамінази, холестерин, білки) та УЗД печінки. Імунологічне обстеження включало визначення загальної кількості Т-($СД_3$) і В-лімфоцитів ($СД_{22}$) в цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами виготовленими в інституті імунології (Росія). Концентрацію імуноглобулінів класів А, М і G визначали за методикою G. Mancini [2]. Рівень ЦІК в сироватці крові визначали за методом Ю.А. Гриневич та Л.Н. Алферовим у модифікації П.В. Барановського, В.С. Данилишиної. Клініко-імунологічне обстеження проводили до- і після курсу лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У хворих до лікування відмічали виражений больовий (100 %), диспепсичний (93,3 %) та астено-вегетативний (50,0 %) синдроми. При об'єктивному дослідженні спостерігали іктеричність шкіри та слизових у 50,0 %. При пальпації – болючість в пілородуоденальній зоні відмічалась у 30,0 % хворих, в правому підребер'ї – у 28,0 %. Ультразвукове дослідження печінки виявляло збільшення розмірів, нерівномірне підвищення ехогенності, неоднорідність структури паренхіми. Також відмічались зміни в біохімічному аналізі крові (підвищення активності АлАТ, АсАТ, гіпербілірубінемія). Одночасно у вихідному стані у цих хворих було встановлено зменшення Т-лімфоцитів ($СД_3$), імуноглобулінів класу А та підвищення імуноглобулінів класу М та ЦІК (Таблиця 1).

Таблиця 1. Динаміка показників імунної реактивності у хворих на ВХДПК під впливом тріовіту (M±m)

Показник крові	Контрольна група n=20	Хворі на ВХДПК, n=30		P_1	P_2
		до лікування	після лікування		
$СД_3$, %	65,20±5,50	48,43±0,72	57,03±0,69	<0,05	<0,05
$СД_{22}$, %	9,10±1,60	10,53±0,58	9,86±0,47	>0,05	>0,05
IgA, г/л	1,98±0,14	1,54±0,11	1,79±0,04	<0,05	<0,05
IgM, г/л	1,40±0,36	2,38±0,09	1,76±0,04	<0,05	<0,05
IgG, г/л	10,00±0,32	11,7±0,28	11,28±0,14	>0,05	>0,05
ЦІК	65,00±5,00	182,6±14,8	96,5±3,7	<0,05	<0,05

Примітки: P_1 – достовірність різниці показників контрольної групи і групи хворих до лікування; P_2 – достовірність різниці показників груп хворих до і після лікування.

Різнонаправленість окремих показників імунної реактивності до лікування порівняно з контролем свідчить про дисфункцію в роботі клітинного та гуморального ланок імунітету. Так, вміст імуноглобулінів А в сироватці крові у хворих до лікування складав (1,54±0,11) г/л, в контролі (1,98±0,14), p<0,05. Вміст IgM достовірно збільшувався до (2,38±0,09) г/л проти (1,40±0,36) в контролі.

Кількість ЦІК збільшувалась до (182,60±14,8), в контролі (65,00±5,00), p<0,05. Після лікування – комплексна антихелікобактерна терапія (1-а група) призводила до деякого регресу клінічної картини захворювання; показники біохімічного аналізу крові (концентрація холестерину, білірубіну, трансаміназ) зменшувались незначно (p>0,05). Показники імунної резистентності після лікування суттєво не змінювались. У хворих 2-ї групи (селенвмісний препарат тріовіт на тлі комплексної терапії) відмічалась деяка нормалізація біохімічних показників крові, підвищення імунної резистентності організму (нормалізувалися Т-лімфоцити, вміст імуноглобулінів М і А), p<0,05.

Отже, у вихідному стані у хворих на ВХ з хронічним неспецифічним реактивним гепатитом спостерігається дефіцит Т-ланки та активація гуморальної ланки імунітету, що вказує на ослаблення реактивності імунної системи внаслідок розвитку у хворих вторинного імунодефіциту. При цьому відмітимо, що збільшення кількості IgM свідчить про наявність запального процесу, активність протитканинних антитіл та можливість формування імунних комплексів, а зниження вмісту IgA в сироватці крові вказує на ви-

снаження сироваткової ланки за рахунок інтенсивного місцевого продукування секреторного IgA в слизовій дванадцятипалої кишки, тобто ці зміни мають перерозподільний характер.

Загальновживана стандартна терапія ВХ приводила до швидкої ліквідації клінічних проявів патологічного процесу, але у цих хворих зберігались ознаки вторинного імунодефіциту, що спонукало нас до включення в комплексну терапію селенвмісного препарату тріовіту. Після курсу такого лікування у хворих на ВХ з РГ відмічено підвищення вмісту $СД_3$ та зниження концентрації ЦІК, тобто підвищується імунна резистентність організму. Позитивний імунологічний ефект тріовіту можна пояснити впливом на основні патогенетичні ланки патологічного процесу мікроелементу селену, оскільки відомо, що селен безпосередньо впливає на обмін нуклеїнових кислот, синтез ДНК і мітотичну активність. Також він входить до складу фермента глутатіонпероксидази (ГП), яка захищає ненасичені ліпіди мембран від реактивних сполук кисню і підтримує активність каталаз і перекисних дисмутаз [4]. Крім того, селенвмісний препарат "тріовіт" стимулює еритропоез, підвищує антиоксидантну здатність ліпідів та регенеративну активність тканин [4, 8].

Провідну роль у механізмі гепатопротекторної і мембраностабілізуючої дії тріовіту відіграють його антиоксидантні властивості. Тріовіт бере участь в метаболічних, біофізичних та енергетичних процесах, впливає на імунний статус організму, збільшуючи титр антитіл [4].

Крім того, відмітимо, що селенвмісний препарат "тріовіт" містить вітаміни Е, С, бета-каротин (провітамін А), тому володіє вираженими антиоксидантними, гепатопротекторними і імуномодулювальними властивостями. Вітаміни С, Е та бета-каротин є біологічними антиоксидантами, які захищають ліпіди та інші речовини мембрани від окиснення вільними радикалами в клітині. Крім того, вітамін Е має ще антиатерогенну дію. Аскорбінова кислота бере участь в реакції з вільними радикалами, нейтралізуючи первинні активні радикали.

Таким чином, отримані дані обгрунтовують доцільність включення тріовіту в комплексне лікування хворих на ВХ з морфофункціональними змінами печінки, оскільки препарат відновлює кількість та функціональну здатність як клітинної, так і гуморальної ланок імунного статусу організму в пацієнтів з мікспатологією.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки із реактивним гепатитом спостерігаються виражені порушення імунологічної резистентності, що проявляються синдромом вторинної недостатності або імунної дисфункції.

2. Включення селенвмісного препарату тріовіту в комплексне лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки з реактивним гепатитом є патогенетично доцільним, оскільки він володіє імуномодулювальними, антиоксидантними та гепатопротекторними властивостями.

Література

1. Бабаєва А.Г., Затиков Е.А., Гайдаш І.С. та ін. Корекція імунних порушень у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки комбінацією фамотидину і антиоксидантного комплексу „три-ві-плюс" // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 3. – С. 59 – 64.

2. Дахнюк І.Є. Динаміка імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів в процесі лікування хворих з стенокардією на фоні хронічного бронхіту // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 41 – 43.

3. Звягінцева Т.Д., Єрмолаєв Д.М. Вивчення стану імунітету у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки на амбулаторному етапі // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 3 (9). – С. 47 – 49.

4. Зубкова С.Т. Селен, здоровье, человек: Обзор литературы по научным исследованиям селена. – К., 2000. – 20 с.

5. Ильина Е.А. Исследование иммунологического статуса у больных язвенной болезнью при обострении и ремиссии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 2. – С. 24 – 27.

6. Коркушко О.В., Коваленко Л.И. Особенности патогенеза и морфофункциональных проявлений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 3. – С. 10 – 13.

7. Нейко Є.М., Островська О.М., Островський М.М. та ін. Головні принципи використання імуномодулюючої терапії // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 1. – С. 139 – 143.

8. Скакун М.П., Князевич М.В., Ониськів Б.О. Селеновмісні сполуки, як перспективний клас лікарських засобів // Лікарська справа. – 1996. – № 5-6. – С. 50 – 54.

9. Чернявский В.И., Бирюкова С.В., Волянский Ю.Л. и др. Патогенетическое значение системных иммунологических нарушений при язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori // Клиническая антибиотикотерапия. - 2002. - № 4. - С. 11 - 14.

10. Ernst P.B., Gold B.D. The Disease Spectrum of Helicobacter pylori the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer // Ann. Rev. Microbiol. - 2000. - № 54. - P. 615-640.

ХІРУРГІЯ

Ковальчук Л.Я., Гуда Н.В.

ЗМІНИ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТУ ПІСЛЯ ФОТОМОДИФІКАЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЗМІНИ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТУ ПІСЛЯ ФОТОМОДИФІКАЦІЇ – Фотомодифікація ліофілізованого ксенодермотрансплантата перед хірургічною пластикою супроводжується збагаченням його субстрату активними формами кисню як технологічно доцільний етап контрольованого in vitro потенціювання адсорбційних, антитоксичних та антимікробних властивостей.

ИЗМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ФОТОМОДИФИКАЦИИ – Фотомодификация лиофилизированного ксенодермотрансплантата перед хирургической пластикой сопровождается обогащением его субстрата активными формами кислорода как технологически целесообразный этап контролируемого in vitro потенцирования адсорбционных, антитоксических и антимикробных свойств.

CHANGES OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF LYOPHILISED XENODERMOGRAFTS AFTER PHOTOMODIFICATION – Photo-modification of xenogenous liophilised graft before surgical plastics is accompanied by enrich of skin substrate with active oxygen as technologically necessary stage of controlled in vitro improvement of graft adsorptional, antitoxic and antimicrobial properties.

Ключові слова: ксенодермотрансплантат, опіки, фотомодифікація ксеногенних ліофілізованих дермотрансплантатів, активні форми кисню.

Ключевые слова: ксенодермотрансплантат, ожоги, фотомодификация ксеногенных лиофилизированных дермотрансплантатов, активные формы кислорода.

Key words: xenodermografts, burns, photomodification of xenogenous liophilised grafts, oxygen active forms.

ВСТУП Останніми роками у лікувальних закладах України широко застосовують ліофілізовані ксенодермотрансплантати, виготовлені із свинячої шкіри [3, 7, 8]. Обробка шкірних клаптів перед ксенопластикою призводить до зміни їх властивостей. Перспективною при цьому є трансплантація на опікові рани ліофілізованих ксенодермотрансплантатів, попередньо збагачених активними формами кисню, зокрема шляхом впливу на них ультрафіолетових променів у відповідному спектральному діапазоні [2, 6]. Активний кисень у вигляді атомарного О, синглетного збудженого молекулярного $^{*}O_2$ та озону O_3, що утворюються з молекул води (водяної пари) в результаті її фотогідролізу під впливом квантів УФ випромінювання і наступних реакцій фотополімеризації кисню з утворенням активних алоформ [10, 5], забезпечує потенціювання адсорбційних, антитоксичних і антимікробних властивостей консервованої ксеношкіри. Названі фотобіологічні процеси в ізольованій ксеношкірі викликають особливий інтерес у комбустіологів, оскільки глибокі некробіотичні зміни в пошкоджених термічним фактором тканинах супроводжуються дестабілізацією внутрішньоклітинного метаболізму, характерною ознакою якої є так званий респіраторний вибух [10]. Однією з важливих особливостей внутрішньоклітинного респіраторного вибуху на фоні термічної травми є утворення біооксидантів у вигляді вільних радикалів, пероксиду водню та активних форм кисню, здатних суттєво змінювати перебіг патологічного процесу. Разом із тим, збільшення вмісту в клітинному мікрооточенні вищезгаданих біооксидантів у певну фазу патологічного процесу здатне ініціювати процес мобілізації антиоксидантних систем, спрямованих на відновлення внутрішньоклітинного енергетичного гомеостазу. Досвід клінічного застосування технології передопераційної обробки шкірних клаптів УФ променями у вологій камері показує, що при інкубації ксенотрансплантатів у збагаченому активним киснем водно-сольовому середовищі відбувається активація біофізичних процесів у консервованому ксеногенному субстраті, що при наступному накладанні клаптів фотомодифікованої ксеношкіри на опікові рани оптимізує відновлення порушеного термічною травмою гомеостазу організму як цілого, забезпечує сприятливі умови для наступного періоду регенерації шкірного покриву.

Усе вищенаведене й обумовило постановку завдання розробки апарата для фотомодифікації ліофілізованих ксенодермотрансплататів як технологічного етапу підготовки їх до операційної пластики та визначення характеру впливу його на адсорбційні, антитоксичні та антимікробні властивості ліофілізованої ксеношкіри.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Фотоактивацію ізольованих клаптів ксенодермотрансплантата (КДТ) здійснювали в спеціально сконструйованому і запатентованому апараті [4], призначеному для передопераційної підготовки клаптів ксеношкіри.

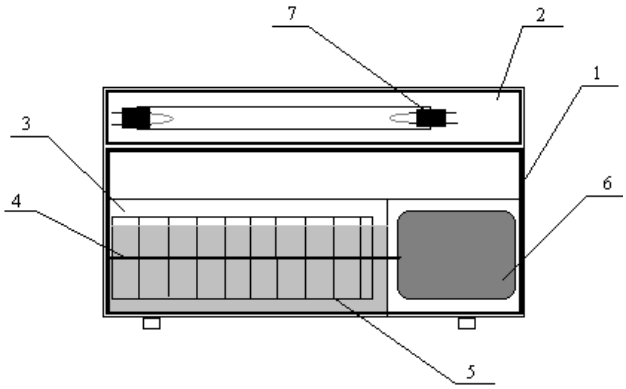


Рис. 1. Схема конструкції апарату для передопераційної підготовки КДТ.

Конструктивно (рис. 1) апарат має корпус (1) з кришкою (2), всередині якого в нижній частині розташована фотоіонізаційна кювета (3) для наповнення інкубаційним розчином, а на поздовжній осі (4) в кюветі встановлені лемехи-підставки для клаптів трансплантата (5), які обертаються на осі (4) від електродвигуна (6). На кришці (2) апарата зсередини міститься джерело УФ променів (7) – газорозрядна лампа ДРБ-8 з випромінюванням у ділянці спектра при довжині хвилі $л_{max}$= 254 нм. Принцип дії апарата полягає в індукції під впливом УФ променів у результаті реакцій фотогідролізу молекул води (водяної пари), фотополімеризації кисню з утворенням таких його алоформ, як атомарний і молекулярний синглетний збуджений кисень та озон.

Завдяки обертанню лемехів-підставок у кюветі апарата відбувається збагачення біосубстрату ксеношкіри активними формами кисню, що забезпечує покращення основних властивостей її як дермотрансплантата при накладанні на ранову поверхню. Обробку клаптів КДТ проводили у фотоіонізаційній кюветі апарата впродовж 5-10 хв, після чого вивчали адсорбційну, антитоксичну спроможність

фотоактивованих клаптів у тестових пробах і реакціях in vitro.

Антитоксичність фотомодифікованих КДТ оцінювали в біологічних тест-реакціях із сперматозоїдами бика і парамеціями [1, 9]. Антимікробну спроможність фотомодифікованих КДТ досліджували шляхом інкубації клаптів фотооксигенованої і неоксигенованої ксеношкіри в стандартизованій мікробній суспензії з наступним висівом матеріалу на живильне середовище, а результати оцінювали за кількістю колоній мікроорганізмів, зокрема золотистого стафілокока.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обробка клаптів ксеношкіри за технологією фотомодифікації з використанням сконструйованого апарата супроводжувала суттєвими змінами властивостей ксеногенного замінника шкіри. Так, якщо після інкубації у токсичній плазмі впродовж 30 хв гине понад 90 % (95±2) тестових клітин – сперматозоїдів бика (контроль 1), а після попередньої інкубації в токсичній плазмі інтактних клаптів ксеношкіри (контроль 2) цей показник знижується до 85 % (84±4), то антитоксична здатність фотомодифікованої ксеношкіри значно підвищується вже після 5-хвилинної обробки клаптів в апараті. Кількість загиблих парамецій у токсичній плазмі після інкубації в ній фотомодифікованої ксеношкіри достовірно зменшується на 17 %, становлячи (78±4)% проти (95±2) % в контролі ($p<0,05$).

На стійкий і виражений антимікробний ефект вказують експериментальні дослідження, в яких клапті фотомодифікованої та інтактної ксеношкіри попередньо інкубували в стандартизованій мікробній суспензії і висівали її та інкубовані клапті на живильне середовище. Так, якщо при інкубації в мікробній суспензії інтактних клаптиків КДТ на живильному середовищі проростало в середньому (413±27) колоній, то інкубація в мікробній суспензії фотомодифікованих клаптів ксеношкіри супроводжувалася у 2,5 раза інтенсивнішим, ніж у контролі, гальмуванням росту колоній: 184±16 ($p<0,05$).

Оцінку результатів дослідження проводили, виходячи з розуміння особливостей технології лікувального застосування ксеногенного трансплантаційного матеріалу, сутність якої полягає в одночасності перебігу спричинених опіковою травмою адаптаційних процесів на рівні багатокомпонентних систем високоорганізованого організму, а також тих порушень в ураженому організмі, що пов'язані з присутністю в рані консервованого біосубстрату у вигляді КДТ. Унікальність використаного методичного прийому полягає ще й у тому, що накладена на рану фотомодифікована ксеношкіра індукує в організмі значний спектр біологічних ефектів, природа яких пов'язана з утвореними в біосубстраті первинними фотопродуктами, з фотоактивацією адсорбційно значущих енергетичних рівнів молекулярних зв'язків. Очевидно, здатність оптимізувати такі властивості ліофілізованої ксеношкіри, як адсорбція токсинів з рани та їх інактивація шляхом окиснення активним киснем, слід розглядати як найважливіший позитивний результат запропонованої технології: адсорбований поверхнею ліофілізованої ксеношкіри активний кисень не тільки інтенсифікує сорбцію токсичних продуктів з рани завдяки активації енергії хімічних зв'язків окисненого біосубстрату, але й набуває здатності інактивувати попередньо адсорбований ксеношкірою токсин. Саме за рахунок цього, на наш погляд, здійснюється потенціювання активності антибіотика, яким клапті КТД просякнуті ще на етапі їх промислового виготовлення: адсорбований та інактивований активним киснем патогенний мікроорганізм втрачає резистентність до антибіотика та інших антибактерійних чинників захисту макроорганізму.

Слід зазначити, що в клінічному відношенні адсорбційна та пов'язана з нею антитоксична здатність ксеношкіри має особливо важливе значення: накладені на рани ліофілізовані ксеноклапті забезпечують не лише зменшення втрати води, білків, електролітів з ран та інфікування рани, але й адсорбцію з неї токсинів, що сприяє елімінації їх з плазми крові, покращує перебіг опікової хвороби.

ВИСНОВОК У зв'язку з цим, є достатньо підстав стверджувати, що наведені результати стануть підґрунтям для формування і розвитку принципово нового наукового напрямку лікування опікових хворих.

Література

1. Бигуняк В.В., Романюк Н.А., Бех Н.Д., Мурованый И.В. Способ определения токсичности сыворотки крови. Авт. свид. № 1476382 от 3 января.

2. Бігуняк В.В., Нагайчук В.І., Дем'яненко В.В. Спосіб мобілізації біофізичних процесів у ліофілізованому ксенотрансплантаті шкіри. Деклараційний патент на винахід 55638А, 2003.

3. М.Ю. Повстяний, Н.В. Гуда та ін. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустіології // Методичні рекомендації.– 2003.– С. 21.

4. Бігуняк В.В., Ковальчук Н.А., Дем'яненко В.В. та ін. Спосіб передопераційної підготовки консервованих біотрансплантатів та пристрій для його здійснення. Патент на винахід № 62943, 2004.

5. Дем'яненко В.В., Гуда Н.В., Герасимів А.І. та ін. Спосіб потенціювання антимікробної активності ліофілізованого ксенодермотрансплантата. Патент на винахід № 65152 А, 2004.

6. Бігуняк Т.В., Гуда Н.В., Хаба Т.П. Фотоактивація ксенодермотрансплантатів // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т. 2. –С. 8.

7. Малютин Н.Б., Тюрников Ю.И., Евтеев А., Кальянов А.В. Опыт применения покрытия из лиофилизированной свиной кожи для лечения пациентов с обширными ожогами // Сборник научных трудов I съезда комбустиологов России. – М., 2005.– С. 138-139.

8. Савчин В.С. Ліофілізовані ксенодермотрансплантати в комплексному лікуванні опіків у дітей: Автореф. дис... канд. мед. наук.–Тернопіль, 1998.– 19 с.

9. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. Методи дослідження ендогенної інтоксикації // Методичні рекомендації. – К., 1998. – 26 с.

10. Рубин А.Б. Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. – М., 1988. – С. 220.

Ковальчук Л.Я., Беденюк А.Д., Футуйма Ю.М.

ЗМІНИ ЛОКАЛЬНОГО КРОВОБІГУ ШЛУНКА ЗАЛЕЖНО ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ВИРАЗКИ ТА МЕТОДУ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЗМІНИ ЛОКАЛЬНОГО КРОВОБІГУ ШЛУНКА ЗАЛЕЖНО ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ВИРАЗКИ ТА МЕТОДУ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ – В статті наведено дані обстеження 108 пацієнтів з виразковою хворобою шлунка. В 43 хворих вивчався локальний кровобіг в слизовій оболонці шлунка залежно від локалізації виразки. Дано аналіз змін кровобігу залежно від методу оперативного лікування в ранньому та пізньому періодах після операції. Найкращі результати, порівняно з резекційними методами Більрота, відмічено після СПВ з ПРІС за Л.Я.Ковальчуком.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЯЗВЫ И МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ – В статье подано данные обследования 108 пациентов с язвенной болезнью желудка. В 43 больных изучалось локальное кровообращение в слизистой оболочке желудка зависимо от локализации язвы. Представлено анализ изменений кровотока в зависимости от метода оперативного лечения в раннем и позднем периодах после операции. Наилучшие результаты, сравнительно с резекционными методами Бильрота, отмечено после СПВ с ПРИС за Л.Я.Ковальчуком.

CHANGES IN THE LOCAL BLOOD CIRCULATION OF THE STOMACH DEPENDING ON THE ULCER LOCALISATION AND SURGICAL METHODS OF ITS TREATMENT – The article contains data about the examination of 108 patients with gastric ulcers. Local blood circulation in the mucous membrane of the stomach depending on the ulcer localization was studied in 43 patients. Changes in the blood circulation depending on the surgical methods of treatment within the early and late postoperative periods were analysed. The best results, comperatively to Billroth's resection methods, were noted after SPV with LRIS by L.Ya.Kovalchuk.

Ключові слова: Виразкова хвороба шлунка, локальний кровобіг, ішемічний сегмент шлунка, резекція шлунка.

Ключевые слова: Язвенная болезнь желудка, локальное кровообращение, ишемический сегмент желудка, резекция желудка.

Key words: gastric ulcer, local blood circulation, ischemic segment of the stomach, gastric resection.

ВСТУП Аналізуючи дані літератури, слід відмітити увагу багатьох авторів на значення в процесі ульцерогенезу ролі локального кровобігу. Останніми десятиліттями минулого тисячоліття розроблені різні методи дослідження судинного русла гастродуоденальної зони [1, 6]. Це і селективна ангіографія (целіакографія), і модифікований Геллером Л.І. та співав. (1984) метод Jacobson (1982), що полягає у визначенні кровобігу слизової оболонки шлунка (СОШ) за кліренсом амідопірину, інтраопераційне визначення кров'яного тиску в інтрамуральних і екстраорганних судинах (Сигал М.З. та Сигал З.М., 1990), лазерна допплерівська ангіографія і кліренс йодантипірину (Franzeck U.K. et al., 1993) та ін. Разом з тим, кожен з методів був недостатньо досконалим та інформативним, мав свої недоліки та обмеження в застосуванні при певних клінічних ситуаціях. Одним з кращих, найбільш доступним у виконанні та широкоінформативним при вивченні локального кровобігу (ЛК) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є метод водневого кліренсу, запропонований Muracami Motonobu at ol. у 1982 році [7], та модифікований Л.Я. Ковальчуком і співавт. у 1984 році [2]. Беззаперечним є взаємозв'язок судинних порушень у виникненні патології шлунка та ДПК, що підтверджено клінічними спостереженнями цілого ряду авторів [3, 5, 7]. Особливу увагу слід приділити ролі кровобігу при вирішенні питання методу хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка (ВХШ) в світлі прогнозування розвитку ранніх та пізніх післяопераційних розладів [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Кровобіг в СОШ вивчали полярографічним методом за водневим кліренсом із застосуванням імпульсного режиму реєстраційної швидкості очищення слизової оболонки шлунка від водню [2] у 108 пацієнтів (89 чоловіків та 19 жінок, середній вік яких 56,6±1,1 років) з виразковою хворобою шлунка до і після виконаного оперативного лікування органощадним методом СПВ з прицільною резекцією ішемізованого сегменту за Л.Я.Ковальчуком (ПРІС) та резекцією за першим та другим методами Більрота. Із 108 осіб – 43 хворим в період з 2002 по 2005 роки виконано обстеження до операції, виразки в яких локалізувались в ділянці малої кривини, на передній чи задній стінці тіла шлунка: у 11 – в субкардіальному відділі (група А), у 22 – в середній (група Б) та у 10 – в нижній третині (група В). Всі оперативні втручання супроводжувались збереженням перигастральних дуг, що забезпечувалось пошаровою мобілізацією ділянки великої і малої кривини, що підлягала резекції. Врахувавши, що при власне шлункових виразках останні локалізуються в нижній, середній та верхній третинах тіла, вирішили за доцільне вивчити локальний кровобіг в цих секторах як в контрольної групи так і у хворих з певною виразковою локалізацією. Виразковий анамнез становив від 1 до 12 років. Подальший поділ груп здійснювався за методом виконаної операції. Після СПВ з ПРІС – 1-ша, після Більрот I – 2-га та Більрот II – 3-тя групи. Окрім того, дослідження виконувались в різні вікові післяопераційні періоди, які характеризують кожну групу, а саме – тим же 43-м (1-ша – n=16, 2-га – n=12, 3-тя – n=15) пацієнтам через 10-12 днів після операції та 41-му з них (1-ша – n=14, 2-га – n=12, 3-тя – n=15) в період 1-5 років; для вивчення віддалених результатів в період 5-18 років відібрано 67 осіб (1-ша – n=20, 2-га – n=23, 3-тя – n=24), що лікувалися в клініці з 1988 по 2001 й оперовані тими ж методами, запрошених методом листування і яких обстежували амбулаторно та стаціонарно за їхньою згодою. У пацієнтів після операції кровобіг визначали в 3-х базових точках: після СПВ з ПРІС в ділянці дистального відділу кукси шлунка по великій кривині, в ділянці антрального відділу шлунка по великій кривині, цибулині ДПК; після Більрот I – в ділянці дистального відділу кукси шлунка по великій кривині, в ділянці маргінальної зони гастродуоденоанастомозу (ГДА) та дванадцятипалій кишці; після Більрот II – в ділянці дистального відділу кукси шлунка по великій кривині, в ділянці маргінальної зони гастроентероанастомозу (ГЕА) та відвідній петлі анастомозу. Результати виражали в мілілітрах крові на 100 г тканини слизової оболонки за 1 хв (мл/100 г · хв). Одночасно з дослідженням кровобігу здійснювався візуальний ендоскопічний огляд слизової шлунка й ДПК, під час якого проводився забір біоптатів для морфологічного дослідження на предмет вираженості дисплазії епітелію слизової оболонки. Дані цих обстежень враховувались при виборі методу оперативного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дослідження, які проведені у групі пацієнтів із загостренням ВХШ, вказують на зниження в тій чи іншій мірі кровобігу в СО обстежуваних зон порівняно з контролем (табл.1). Особливо вираженими є зміни ЛК в ділянці локалізації самої виразки. Під час обстеження контрольної групи різної вікової категорії відмітили збереження вікової залежності показників швидкості ЛК СОШ з вищими показниками у пацієнтів молодого віку та зниженням їх із зростанням віку. Досліджуючи малу кривину в нормі у верхній, середній та нижній третинах тіла шлунка зауважили, що показники зростають з наближенням до пілоричного відділу. Та ж особливість зберігається у дослідженні ЛК при певних виразкових локалізаціях.

Як видно з таблиці 1, при локалізації виразки в субкардіальному відділі при вимірюванні в зоні її запальної інфільтрації відмічено зниження ЛК по малій кривині на 54,69 %

Таблиця 1. Локальний кровобіг СОШ (мл/хв • 100 г) залежно від локалізації шлункових виразок

Відділи дослідження	Контроль (n = 14)	Локалізація виразки			Середній показник (n = 43)
		субкардіальний відділ (n = 11)	середня третина (n = 22)	нижня третина (n = 10)	
Субкардіальний (мала кривина)	35,89±1,23	16,26±0,77 **!** ***	33,15±0,51*	34,25±0,76	-
Середня третина (мала кривина)	37,42±1,27	32,15±0,67**	19,05±0,50 **!** ***	34,38±0,43*	-
Нижня третина (мала кривина)	38,7±1,22	36,62±0,46	35,26±0,57*	21,58±0,94 **!** ***	-
Тіло шлунка (велика кривина)	62,27±3,41	37,8±2,01***	37,02±1,46***	37,71±3,66***	37,38±1,21***
Антральний (велика кривина)	36,16±1,18	32,9±1,32	33,76±0,56	34,14±0,63	33,63±0,46
Дванадцятипала кишка (цибулина)	52,87±1,86	51,14±2,40	51,03±1,14	51,91±1,57	51,30±0,90

Примітка: * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001, - вірогідна відмінність порівняно з групою контролю; **!** – показник вимірювання в ділянці зони запальної інфільтрації виразки.

порівняно з контролем, знижені також показники в зонах, які межують з виразкою, а саме, в середній третині на 14,08 % (P<0,01), в нижній третині на 5,37 % (P>0,05). При виразці середньої третини ЛК знижений на 49,1 %, в сусідніх зонах – у верхній третині – на 7,63 %, в нижній третині – на 8,88 %. На 44,23 % щодо контрольних даних знижений ЛК по малій кривині при виразках нижньої третини тіла шлунка, в сусідніх середній та верхній третинах кровобіг також знижений, відповідно на 8,12 та 4,56 % з вірогідною різницею лише в середній третині (P<0,05). Виявлені значення показників мають свої пояснення, що базуються на особливостях васкуляризації органа. По малій кривині кровопостачання здійснюється за рахунок гілок 2-3-го порядку, що беруть початок безпосередньо від артеріальної дуги малої кривини, входять в стінку шлунка і, розгалужуючись, утворюють сплетення в підслизовому шарі малої кривини.

Аналізуючи показник кровобігу в ділянці середньої третини великої кривини шлунка, відмітили зниження його в групі А на 39,29 %, в групі Б – на 40,54 %, в групі В – на 39,44 % (P<0,001 для всіх груп). В слизовій оболонці антрального відділу шлунка та ДПК статистично достовірних змін швидкості кровобігу при різних локалізаціях шлункових виразок не виявлено, що вказує на те, що виражене його зниження характерне лише для кислотопродукуючих зон органа.

Разом з тим, не відмітили значних змін у пацієнтів з різною виразковою локалізацією між самими показниками ЛК як в середній третині тіла шлунка по великій кривині, так і в антральному відділі по великій кривині (групи А-В), що пояснюється особливістю васкуляризації цих ділянок короткими гілками шлунково-сальникової артерії, які утворюють добре розвинену інтрамуральну сітку від великої кривини в бік передньої та задньої гілок тіла шлунка; а також в цибулині ДПК, – що дозволило нам вирахувати середній показник їхніх змін, і в подальшому полегшило порівняння цих даних з післяопераційними.

По різному розподілився ЛК в досліджуваних точках у пацієнтів, залежно від виду оперативного лікування. Зауважимо, що у всіх обстежених спостерігалось виражене зниження швидкості ЛК в слизовій кукси шлунка. Так в 1-й групі через 10-12 днів після операції швидкість кровобігу в СО по великій кривині дистального відділу кукси шлунка була на 17,21 % менше (P<0,001) доопераційного рівня (табл. 2). Ще нижчі показники даної ділянки відмічено в 2-й та 3-й групах на 26,27 та 35,09 % відповідно. В зв'язку з тим, що у пацієнтів 1-ї групи виконана операція органощадним методом СПВ з ПРІС, у них зберігається пілороантральна зона та природний пасаж їжі по ДПК.

Таблиця 2. ЛК СОШ (в мл/100 г • хв.) після різних методів оперативного лікування та тривалості післяопераційного періоду (M±m)

Групи обстежених	Ділянки дослідження		
Контроль (n = 14)	Тіло шлунка (велика кривина)	Антральний відділ (велика кривина)	Дванадцятипала кишка (цибулина)
	62,27±3,41	36,16±1,18	52,87±1,86
Хворі до операції (n=43)	37,38±1,21	33,63±0,46	51,30±0,90
1-ша група	Кукса шлунка (дистальний відділ великої кривини)	Антральний відділ (велика кривина)	Дванадцятипала кишка (цибулина)
10-12 дн. (n=16)	30,95±1,41**	32,5±0,79	57,46±0,83***
1-5 р-в. (n=14)	33,6±1,09*	35,26±0,63	56,49±0,74***
5-18 р-в. (n=20)	42,41±0,99**	35,03±0,61	53,51±0,44*
2-га група	Кукса шлунка (дистальний відділ великої кривини)	Гастродуоденоанастомоз (маргінальна зона)	Дванадцятипала кишка (початковий відділ)
10-12 дн. (n=12)	27,56±1,23***	25,42±0,82	39,31±1,22
1-5 р-в. (n=12)	31,29±1,34**	31,2±1,12 ¤¤¤	40,90±1,23
5-18 р-в. (n=23)	38,79±0,60	30,22±0,43	40,47±0,91
3-тя група	Кукса шлунка (дистальний відділ великої кривини)	Гастроентероанастомоз (маргінальна зона)	Відвідна петля (початковий відділ)
10-12 дн. (n=15)	24,26±1,40***	21,9±0,55	37,64±0,51
1-5 р-в. (n=15)	29,43±1,15***	24,21±0,48 ¤¤	39,32±0,61 ¤
5-18 р-в. (n=24)	36,55±0,62	25,88±0,56 ¤	36,84±0,48 ¤¤

Примітка: * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001 - вірогідна відмінність порівняно з групою доопераційних хворих. ¤ - P<0,05; ¤ ¤ - P<0,01; ¤ ¤ ¤ - P<0,001 – вірогідна відмінність між однаковими показниками однойменної групи.

Виконуючи контрольне обстеження в 1-й групі через 10-12 днів після операції по великій кривині антрального відділу, виявлено незначне зниження ЛК (P>0,05), що ми пов'язуємо як з перев'язуванням судин під час деоментизації дистальніше ділянки резекції так і перерозподілом крові в бік ДПК в зв'язку з виконаною СПВ. Зростання ЛК в ДПК на 12 % (P<0,001) порівняно з доопераційним, та вищими показниками від контролю, що зберігаються у всі вікові періоди, лише підтверджує думку багатьох науковців щодо доцільності СПВ в лікуванні виразок саме цієї локалізації. Разом з тим, вже в періоді 1-5 років після операції та в віддаленому періоді через 5-18 років ЛК в антральному відділі зростає на 4,84 та 4,16 % вище доопераційного та перебуває в межах контрольних даних здорових осіб (P>0,05).

Підвищується кровобіг в куксі шлунка із тривалістю періоду після операції. Так в 1-й групі в періоді 1-5 років ЛК зріс на 8,56 % вище раннього післяопераційного, залишаючись на 10,11 % нижче доопераційного, а в періоді 5-18 років – на 13,45 % вище показника до операції. В 2-й групі, відповідно, - на 13,53 і 16,29 %, зростаючи в періоді 5-18 років – на 3,77 % вище доопераційного рівня, а в 3-й групі, відповідно, - на 21,31 і 21,26 %, залишившись на 2,22 % нижче доопераційних цифр.

В пацієнтів, що перенесли резекцію шлунка за Більрот I кровобіг в ділянці маргінальної зони ГДА після операції становив в середньому 25,42±0,82 мл/100 г · хв. з коливанням цих показників залежно від стану слизової, що підтверджувалось ендоскопічно. При добре виражених складках СО анастомотичного кільця спостерігався вищий кровобіг, при їх згладженні та атрофії – нижчий. Зазначимо, що анастомози при всіх видах операцій ми формували за допомогою дворядних швів: шовкових серо-серозних за Ламбером та шовкових внутрішньовузликових без захоплення слизової оболонки. В періоді 1-5 років кровобіг в даній зоні значно покращується (P<0,001) й зберігається і надалі, що пов'язано з її реваскуляризацією. Значно вищі показники ЛК визначаються через 10-12 днів після операції в початковому відділі ДПК й становлять 39,31±1,22 мл/100 г · хв без достовірної різниці в різних вікових періодах, що пов'язано з щадним скелетуванням цього відрізку під час мобілізації та збереженням основних гілок обох перигастральних дуг та гастродуоденальної артерії.

Кровобіг в ділянці маргінальної зони ГЕА після операції за Більрот II нижчий порівняно з показниками в зоні ГДА й становить 21,9±0,55 мл/100 г · хв, його залежність від стану слизової зберігається, як і в другій групі, із більшою кількістю випадків, при яких на імпульсних полярограмах визначався довший період піввиведення водню. На 10,54 % зростає кровобіг в даній ділянці в періоді 1-5 років (P<0,01), відносно показника через 10-12 днів, та на 6,89 % (P<0,05) в періоді 5-18 років відносно показника через 1-5 років. В СО початкового відділу відвідної петлі ГЕА показник ЛК через 10-12 днів становив 37,64±0,51 мл/100 г · хв з достовірним збільшенням на 4,46 % від цього показника в другому віковому періоді (P<0,05). Разом з тим, встановлено, що в віддаленому періоді 5-18 років після операції локальний кровобіг в відвідній петлі достовірно знижений (P<0,01) відносно другого вікового періоду, та й щодо першого (P>0,05), що ми пов'язуємо із значно більшою частотою демпінг-синдрому, що зустрічався в цієї категорії післяопераційних хворих.

ВИСНОВОК 1. При власне шлункових виразках спостерігається зниження ЛК в СО різних відділів шлунка з достовірною різницею в ділянці тіла та незначними змінами в антральному відділі та цибулині ДПК.

2. Незалежно від топографоанатомічної локалізації виразкового дефекту в ділянці тіла спостерігається стійка ішемія всього кислотопродукуючого сегмента шлунка, що вказує на доцільність резекції в межах переходу з слизовою антрального відділу.

3. Після того чи іншого виду резекції знижується ЛК в СО кукси шлунка, особливо після їх виконання методами Більрота.

4. Зростання ЛК в ДПК після СПВ з ПРІС забезпечує сприятливий вплив на початковий процес травлення в цій ділянці, попереджує порушення моторно-евакуаторної функції ДПК, дуоденогастральний рефлюкс та явища гастростазу.

5. Низький кровобіг в ділянці ГДА і початковому відділі ДПК та ГЕА і відвідній петлі тонкої кишки сприяє більшому відсотку розвитку післяопераційних розладів після резекцій за методами Більрота порівняно з СПВ + ПРІС.

6. За відсутності вираженої дисплазії доцільно проводити органощадний метод резекції СПВ з ПРІС для попередження ранніх та пізніх післяопераційних розладів.

Література

1. А.А.Самсонов, А.Н.Казюлин, И.Сальман, Е.Г.Лебедева. Роль сосудистой патологии в патогенезе язвенной болезни // Тер.архив. – 1992. – Т. 64. - № 2. – С. 138-143.

2. Ковальчук Л.А. Способ определения кровотока слизистой оболочки желудка // Патол. физиол. и эксперим. терап. – 1984. - № 5. – С. 78-80.

3. Ковальчук Л.А., Гриценко И.М., Шкробот В.В., Максимлюк В.И. Сохранение оптимального желудочного кровотока при резекции желудка у больных язвенной болезнью // Сов.медицина.- 1988.- №7.- С.92-93.

4. Ковальчук Л.Я., Дзюбановський І.Я. – Хірургія – демпінг синдрому: Монографія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 167с.

5. Поташов Л.В., Савранский В.М., Морозов В.П. Кровоток и свободное окисление липидов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при осложненном течении дуоденальной язвы // Хирург. – 1996. - №5. – С. 40-42.

6. Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. Нарушения регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции // Клин. мед. – 1996. - № 4. – С. 31-34.

7. Gana T.J., Soenen G.M., Koo J. A controlled study of human resting gastric mucosal blood flow by endoscopic laser – Doppler flowmetry // Gastrointest. Endosc. – 1990. – Vol. 36. – № 3. – P. 26-47.

8. Murakami M., Moriga M., Miyake T. Contract electrode method in hydrogen gas clearance technico. A new method for determination of regional gastric mucosal blood flow in animals and humans // Gastroenterol. – 1982. – Vol. 82, № 3. – P. 457-467.

Ковальчук О.Л.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ – На біопсійному матеріалі хворих з жовчнокам'яною хворобою на фоні гепатиту з використанням електронно-мікроскопічного методу досліджені ультраструктурні зміни печінки. Встановлені значні порушення субмікроскопічної організації гепатоцитів, жовчних і кровоносних капілярів. Суттєві зміни ядра, цитоплазматичних органел і включень гепатоцитів свідчать про метаболічні порушення при даній патології.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ГЕПАТИТА – На биопсийном материале больных с желчекаменной болезнью на фоне гепатита с использованием електронно-микроскопического метода исследованы ультраструктурные изменения печени. Установлены значительные нарушения субмикроскопической организации гепатоцитов, желчных и кровеносных капилляров. Существенные изменения ядра, цитоплазматических органелл и включения гепатоцитов свидетельствуют о метаболических нарушениях при данной патологии.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF HEPATOCYTES IN PATIENTS WITH GALLSTONES AGAINST A BACKGROUND OF HEPATITIS – Ultrastructural changes in liver have been researched on biopsy material of patients with gallstones against a background of hepatitis by means of electrone microscopic method. Essential disturbances of submicroscopic organization of hepatocytes, biliary and blood cappilaries, have been established. Significant changes of nucleus, cytoplasmatic organellas and hepatocyte inclusions testify to metabolic infringement at the given pathology.

Ключові слова: печінка, ультраструктура, жовчнокам'яна хвороба, гепатит.

Ключевые слова: печень, ультраструктура, желчекаменная болезнь, гепатит.

Key words: liver, ultrastructure, gallstone disease, hepatitis.

ВСТУП Морфологічні зміни печінки у хворих з жовчнокам'яною хворобою на фоні гепатиту вивчені недостатньо. Актуальним є дослідження ультраструктурних змін гепатоцитів, а також виявлення взаємозв'язку тяжкості функціональних порушень з морфологічними змінами печінки у хворих з гепатитами і жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ).

Відомо, що вираженість ступеня ураження гепатоцитів відображається на складі печінкової жовчі і структурі жовчних каменів [1,2,3].

У ряду хворих морфологічні зміни в печінці при ЖКХ є результатом жовчної гіпертензії та гнійного холангіту і залежать від тривалості захворювання, частоти загострень, ступеня запалення жовчного міхура [4].

Оскільки у значної кількості хворих, у яких виявляють камені в жовчному міхурі, є клінічні прояви хронічних гепатитів, актуальним є дослідження ролі хронічних захворювань печінки у формуванні холелітіазу.

Мета дослідження. Вивчення особливостей ультраструктурних змін гепатоцитів при ЖКХ з урахуванням ураження печінки вірусом гепатиту В.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для досягнення поставленої мети проведене дослідження ультраструктурних змін печінки у 30 хворих на жовчнокам'яну хворобу, включаючи 15 хворих, що перенесли вірусний гепатит В, у яких в тканині печінки виявлена персистенція HBsAg.

Біопсія органа здійснювалася під час холецистектомії. Матеріал фіксували в 2,5 % глютаральдегіді з наступною дофіксацією в 1 % чотириокисі осмію і проведенням крізь спирт і ацетон. Фіксована і зневоднена тканина просочувалася в суміші ацетон - смола і заливалася в середовище, що складається з суміші епону 812 і аралдиту. Ультратонкі зрізи одержували на ультрамікротомі марки УМТП-7 і досліджували в електронному мікроскопі ЕМ-125 К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При вивченні тканини печінки на ультраструктурному рівні, у всіх хворих з персистенцією HBsAg спостерігалися зміни субклітинних структур. Насамперед ушкоджувалися найуразливіші ультраструктури, що відповідають за енергетичний обмін і білковосинтезуючу функцію. Характерними субмікроскопічними змінами гепатоцитів у всіх випадках були гіперплазія і поліморфізм мітохондрій. Ці органели мали нечіткі, частково редуковані кристи, а гладка і гранулярна ендоплазматична сітка (ЕПС) значно гіперплазована, канальці її розширені і формують вакуолі. На поверхні мембран гранулярної ендоплазматичної сітки мало рибосом. В цитоплазматичному матриксі гепатоцитів спостерігається багато вільних рибосом і полісом. Значні зміни мітохондрій і ЕПС свідчать про значне порушення енергозабезпечення метаболічних процесів, що перебігають в гепатоцитах.

На фоні вказаних ультраструктурних змін переважало пригнічення білковосинтезуючої функції, про що свідчить наявність у цих хворих біохімічного синдрому гепатоцелюлярної недостатності. Спостерігалося зниження вмісту альбумінів (36±2 г/л), альбуміно-глобуліновий коефіцієнт склав менше 0,8 переважно за рахунок зниження альбумінів, а за наявності хронічного активного гепатиту (ХАГ) - і за рахунок підвищення вмісту глобулінової фракції. Пригнічення білковосинтезуючої функції корелювало з тяжкістю ультраструктурних змін: від незначного зниження альбумінів на фоні слабовиражених дистрофічних змін до вираженої гіпоальбумінемії в поєднанні з гіпофібринемією при тяжких ультраструктурних змінах, обумовлених хронічним активним гепатитом і цирозом печінки вірусної етіології. У 3 хворих з морфологічними діагнозами ХАГ і ЦП спостерігався геморагічний синдром, обумовлений зниженням синтезу в печінці коагулянтів і, насамперед, фібриногену (1,85±0,5 г/л).

Морфофункціональні ознаки порушення білковоутворюючої функції гепатоцитів закономірно поєднувалися з ультраструктурними і біохімічними змінами, що свідчать про пригнічення енергетичного обміну в гепатоцитах. На фоні вираженого поліморфізму мітохондрій, розширення і деструкції гладкої ЕПС в матриксі були обширні поля глікогену.

Разом з тим, вміст глюкози в цільній капілярній крові у цих хворих був знижений і склав 3,2 ммоль/л, що підтверджує наявність ферментативної і енергетичної блокади вуглеводного обміну на рівні гепатоциту. Відзначено, що блокада вуглеводного обміну, що супроводжується накопиченням в гепатоцитах великої кількості глікогену, спостерігалася переважно у хворих з морфологічним діагнозом ХАГ. Ці дані підтверджують зниження утилізації глікогену в гепатоцитах при хронічних запальних захворюваннях печінки і збігаються з результатами, одержаними раніше в роботах [2].

Порушення утилізації глікогену ще більшою мірою сприяє пригніченню процесів енергозабезпечення і призводить до замикання хибного кола в ланцюгу патогенезу пошкодження гепатоцитів.

Тяжкість метаболічних порушень в гепатоцитах підтверджується наявністю змін з боку ядер. Спостерігалися ядра неправильної форми, з інвагінацією ядерної оболонки. Порушення каріолеми проявлялися розширенням перинуклеарного простору, осередковою нечіткістю ядерних мембран, зменшенням числа ядерних пор. Каріоплазма таких ядер була електронно-щільною, оскільки містила конденсований хроматин (рис. 1).

Безпосередніми ультраструктурними проявами порушення жовчоутворення і жовчовиділення є зміни біліарних полюсів гепатоцитів, на яких виявлена деструкція мікроворсинок, жовчні капіляри розширені і заповнені міцелами жовчі (рис. 2).

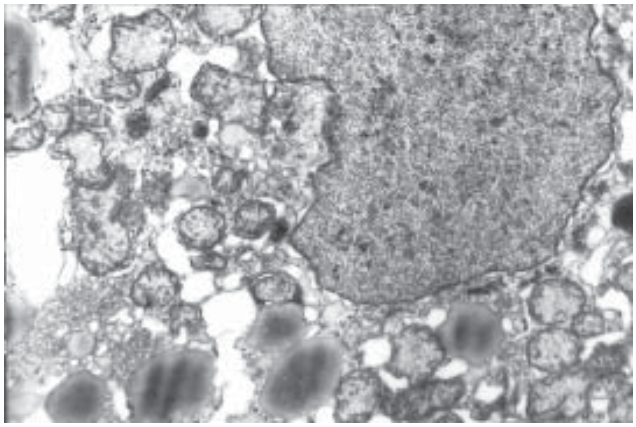


Рис. 1. Значне розширення і деструкція ЕПС, ядро неправильної форми з інвагінацією ядерної оболонки, розширеним перинуклеарним простором і конденсацією хроматину. х 20000

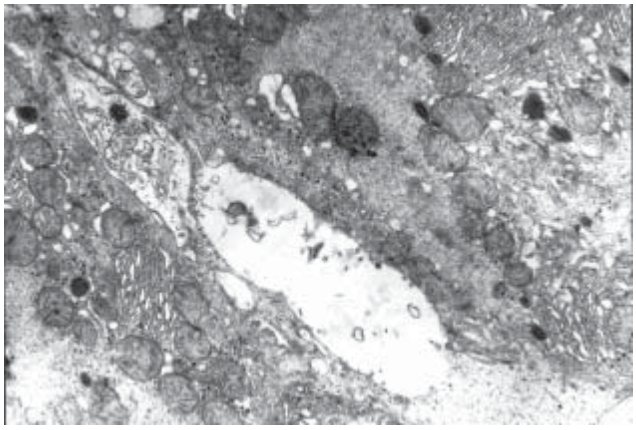


Рис. 2. Біліарні полюси гепатоцитів. Розширений жовчний капіляр з деструкцією мікроворсинок. х 17000

Привертає увагу аномальний розподіл міцел жовчі по цитоплазмі гепатоцитів, який характеризується їх скупченням на апікальних полюсах. Цей факт підтверджує припущення про можливий активний транспорт жовчі через апікальний полюс в умовах внутрішньоклітинного холестазу [5]. Біохімічний аналіз крові показав наявність на фоні вказаних змін синдрому холестазу, який супроводжувався підвищенням рівня як прямого, так і непрямого білірубіну.

Тяжкі морфофункціональні зміни спровоковані запальними і фібропластичними змінами в печінковій тканині, які безпосередньо пов'язані з хронічним ураженням HBV і підтверджуються наявністю HBsAg. Спостерігається проліферація і активація купферівських клітин, виявлені множинні контакти активних лімфоцитів з мембраною і проникнення їх в цитоплазму гепатоцитів. Синусоїди різко розширені з гіпертрофією мікроворсинок. Характерна масивна колагенізація синусоїдів і наявність колагенових фібрил в цитоплазмі гепатоцитів (рис. 3).

На ультраструктурному рівні були виявлені початкові етапи фібропластичного процесу: колагенові фібрили вільно розташовуються в перисинусоїдальних просторах і по ходу ендотеліального вистелення. Колагеноутворення переважно відбувається в значно розширених синусоїдах, що закономірно супроводжується застійними явищами, гіпоксією тканини печінки і, у свою чергу, стимулює функцію фібробластів, сприяючи розвитку фібропластичних процесів.

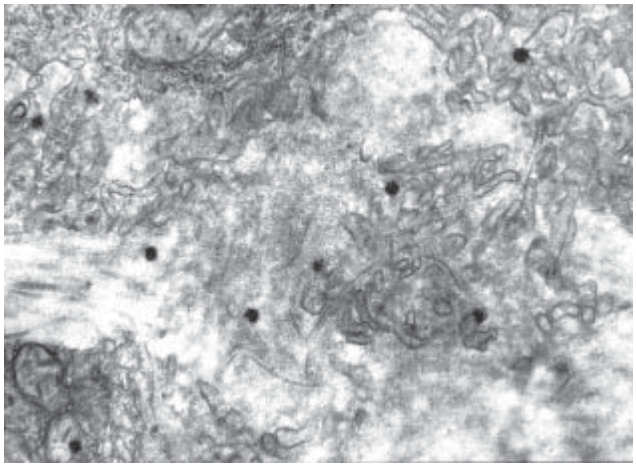


Рис. 3. Фрагмент стінки гемокапіляра. Колагенові фібрили у перисинусоїдному просторі, проникають в цитоплазму гепатоцитів. х 27000

Запальний процес, колагенізація синусоїдів і гіпоксія неминуче призводять до тяжких некробіотичних змін в гепатоцитах. Ультраструктурні зміни при цьому характеризуються деструкцією гладкої і гранулярної ендоплазматичної сітки, зменшенням кількості мітохондрій, поліморфізмом ядер, маргінацією хроматину, інвагінаціями ядерної оболонки, яка має нечіткі контури мембран і розширені перинуклеарні простори.

Вказані ультраструктурні зміни закономірно супроводжуються переважанням біохімічного синдрому цитолізу. У міру наростання некробіотичних процесів, біохімічні зміни в крові супроводжувалися значним підвищенням трансаміназ (АЛТ – 1,2±0,5 мкмоль (ч х мл), ЛДГ - 8,0±1,0 мкмоль (ч х мл)), загального білірубіну - 42,5±3,2 мкмоль/л, переважно за рахунок непрямої фракції (20,5±3,5 мкмоль/л), різким зниженням вмісту альбумінів (30±1,5 г/л) і фібриногену (1,8±0,5 г/л). Привертає увагу той факт, що у всіх випадках на фоні виражених некробіотичних процесів спостерігаються ультраструктурні зміни, які обумовлюють порушення жовчоутворення і жовчовиділення, тяжкість яких не залежала від присутності жовчної гіпертензії в позапечінкових жовчних протоках.

У тканині печінки 5 хворих з морфологічним діагнозом ХАГ і непорушеним відтоком жовчі по холедоху, зміни з боку біліарних полюсів гепатоцитів не відрізнялися від таких при обтурації каменями позапечінкових жовчних шляхів. При цьому разом з масивним внутрішньоклітинним холестазом і деструкцією мікроворсинок спостерігалося значне розширення жовчних капілярів і скупчення в них жовчі у вигляді жовчних озер. Відсутність механічної перешкоди відтоку жовчі в позапечінкових жовчних шляхах підтверджена даними клінічного і інтраопераційного обстеження. В цій групі хворих одиничні камені локалізувалися в жовчному міхурі, при прохідності папіл жовтяниця і напади печінкової коліки відсутні. Камені були виявлені при рентгенологічному і ультразвуковому обстеженні хворих, перебіг захворювання у яких відповідав хронічному активному гепатиту.

ВИСНОВКИ Таким чином, проведені електронно-мікроскопічні дослідження біоптатів печінки хворих на жовчнокам'яну хворобу, що перенесли вірусний гепатит В, встановлені значні порушення ультраструктури гепатоцитів, жовчних і кровоносних капілярів. Суттєві зміни ядра, цитоплазматичних органел і включень гепатоцитів свідчать про метаболічні порушення при даній патології. Одержані результати субмікроскопічних досліджень можуть бути використані для розробки методів лікування даного захворювання.

Література

1. Вагнер Е.А., Палатова Л.Ф., Урман М.Г. Морфологія печени и химический состав камней при ЖКБ // Желчнокаменная болезнь. Материалы Всесоюзного симпозиума.- Душанбе: Дониш, 1981.- С. 12-14.

2. Кривчик А.А., Гринько И.В., Зиновкина В.Ю., Рачков Л.В. Общие закономерности електронно-микроскопических изменений субклеточных структур гепатоцитов в ходе развития разных форм патологии печени // Морфология органов и систем.- Минск, 1990.- С. 75-79.

3. Рывняк В.В., Гудумак В.С., Оня Е.С. Электронно-гистохимическая локализация коллагена в печени // Бюл. Эксперим. биологии и медицины.- 1996, № 1- С. 98-100.

4. Хачатрян Р.Г., Альперович Б.И., Цхай В.Ф. Механическая желтуха.- Томск, 1994.- 303 с.

5. Swell Z., Gregori D.N. et al. Current concept of the pathogenesis of cholesterol gallstones // Med. Clin. – 1978. – V. 58. – P. 1447-1471.

Венгер І.К., Гощинський В.Б., Білочицька В.В.

СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ – Встановлено, що у хворих з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок на тлі артеріальної гіпертензії є різні типи центральної гемодинаміки та спостерігається активація гіперкоагуляційних процесів.

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СВЁРТЫВАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – Установлено, что у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в соединении с артериальной гипертензией есть разные типы центральной гемодинамики и просматривается активация гиперкоагуляционных процессов.

STATE OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND COAGULATIVE BLOOD SYSTEM IN PATIENTS WITH OBLITERATIVE ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITES COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION – It has been defined that there are various types of central hemodynamics and it is observed an activization of hypercoagulation processes in patients with obliterative atherosclerosis of lower extremities combined with arterial hypertension.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, центральна гемодинаміка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, центральная гемодинамика.

Key words: arterial hypertension, obliterating atherosclerosis of lower extremities, central hemodynamics.

ВСТУП Не зважаючи на значний прогрес в клінічній медицині, серцево-судинні захворювання і надалі домінують в структурі захворюваності і смертності в різних країнах [1, 2].

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з основних проблем сучасної кардіології. Формування АГ асоціюється з прогресуючою ремодуляцією серця і судин, розвитком ендотеліальної дисфункції артерій, а також інтенсифікацією розвитку системного атеросклерозу [3, 4].

Порушення цілісності судинної стінки входить в число найбільш небезпечних ускладнень артеріальної гіпертензії і визначає ступінь тяжкості і характер поширення інфаркту міокарда та інсульту головного мозку [5].

АГ є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. Однією із причин формування протромботичних умов при АГ є порушення реологічних властивостей крові. Підвищення в'язкості крові на рівні мікроциркуляторного русла призводить до збільшення первинного опору і порушення перфузії тканин [6].

Розвиток даних патологічних станів перебігає, як правило, на фоні попередньої морфофункціональної і біохімічної перебудови основних структур судинної стінки, що полягає в тих чи інших проявах артеріо – і/чи атеросклерозу (відкладення ліпідів і розвиток атеросклеротичних бляшок, порушенням процесів еластогенезу і еластолізу, явищами фіброзу і склерозу, зміни реактивності судинних клітин і проникності (і т. д.) [7, 8, 9].

В зв'язку з цим виникає питання про характер взаємовідносин вказаних патологічних станів, зокрема ролі артеріальної гіпертензії в розвитку артеріо- і атеросклерозу так само, як і вплив зміни судинної стінки на підвищення артеріального тиску крові.

На процес структурної перебудови артеріальних судин впливають численні фактори, серед яких головна роль належить зміні гемодинамічних умов, які визначають баланс біомеханічних сил, що впливають на стінку артерій [10], а також гуморальними факторами, що зумовлюють кількісні та якісні зміни клітинного складу та компонентів міжклітинної речовини сполучної тканини стінки артерій [11].

На сьогодні немає чітких даних про те, як впливають зміни гемодинаміки та гуморальних факторів на процес структурно-функціональної перебудови артеріальних судин при АГ.

Мета даного дослідження - вивчити стан центральної гемодинаміки та згортальної системи крові та ролі їх порушень у ремоделюванні артеріальних судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 162 хворих з атеросклеротичною оклюзією аорто-стегнового та стегно-підколінно-гомілкового сегментів з II-А – II-Б ст. хронічної артеріальної недостатності (ХАН) на тлі артеріальної гіпертензії II-III ст. Всі чоловіки, віком 45-67 років.

Стан центральної гемодинаміки (ЦД) визначали за методом тетраполярної грудної реографії за Cubicek і співавт. в модифікації Ю.Т. Пушкаря і співавт. (1977) з урахуванням рекомендацій І.А. Гундарєва і співавт. (1984). Для запису реограм використовували реограф РГ4 - 02 та восьмиканальний самописець Н-338/8п.

За результатами інтегральної реографії, використовуючи формулу, запропоновану Є.І. Тищенко (1973), визначали ударний об'єм серця (УОС). Стан і ступінь напруги адреналових механізмів організму оцінювали шляхом застосування математичного аналізу структури серцевих скорочень (Р.М. Баєвський і співавт., 1984). Попереднім етапом математичного аналізу ритму серця була безперервна тривала реєстрація (не менше 100 кардіоциклів) електрокардіограми у II стандартному відведенні. Вимірювали інтервали R-R, записували їх у статистичний ряд. Також визначали наступні показники: а) Мо-мода; б) АМО -амплітуда моди; в) ІН – індекс напруги; г) ВПР – вегетативний показник ритму; д) ЗПСО – загальний судинний периферійний опір; е) ПССО – питомий периферійний опір.

Для визначення коагуляційно-фібринолітичного процесу використовували біохімічні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Нами встановлено, що атеросклеротична оклюзія різних рівнів аортостегнового сегмента сприяє збільшенню у 2,7 раза питомої ваги пацієнтів із гіпертонічним типом центральної гемодинаміки у 58 хворих (35,8 %) порівняно з контрольною групою (здорові особи) (табл.1).

Таблиця 1. Центральна гемодинаміка у хворих із артеріальною гіпертензією II-III ст. в поєднанні з артеріальною оклюзією аортостегнового сегмента II-А – II-Б ст.

Тип центральної гемодинаміки	Кількість обстежених		Показник гемодинаміки			
	абс.	%	УІ, мл/м^2	СІ, л/(хв· м^2)	ЗПСО, кПа·с/л	ППСО$_1$, кПа·с/л
Гіперкінетичний контроль	20	13,07	56,55±3,22 p<0,01	4,42±0,23 p<0,05	1072,50±69,82 p<0,01	596,71±43,40 p<0,01
Хворі	58	35,80	41,28±3,34 p<0,01	3,59±0,13 p<0,01	1634,31±96,58 p<0,01	902,58±89,73 p<0,01
Еукінетичний контроль	78	50,98	51,06±3,43 p<0,01	3,68±0,19 p<0,01	1209,68±83,35 p<0,01	741,58±49,16 p<0,01
Хворі	64	39,51	46,58±3,24 p<0,01	3,16±0,16 p<0,01	1459,62±85,85 p<0,01	841,97±83,21 p<0,01
Гіпокінетичний контроль	55	35,95	37,18±3,39 p<0,01	2,95±0,15 p<0,01	1982,42±102,32 p<0,01	1178,04±98,15 p<0,01
Хворі	40	24,69	32,86±3,18 p<0,01	2,34±0,15 p<0,01	2369,62±111,16 p<0,01	1443±29±96,64 p<0,01

Також встановлено, що існує різниця показників, що характеризують центральну гемодинаміку. Так, рівень УІ, СІ у всіх групах хворих був нижчим, ніж у контрольній, відповідно в 1,4 (p=0,01) і 1,2 – 1,4 (p<0,01) раза. Що стосується загального та питомого периферійного судинного опору, то при гіперкінетичному типі центральної гемодинаміки його величина була у 1,5 (p<0,001), а у пацієнтів з гіпокінетичним типом, відповідно, в 1,6 (p<0,001) і 1,7 (p<0,001) раза більшою, ніж у практично здорових людей.

При аналізі результатів, що характеризують згортальну систему, було встановлено, що із зростанням хронічної ішемії тканин нижніх кінцівок, посилюється феномен гіперкоагуляції (табл.2).

Зміни показників коагулограми при II-Б ступені хронічної ішемії були малопомітні і не у всіх випадках достовірні. При III ст. хронічної ішемії вони були більш значними і помітнішими. При цьому, серед показників згортальної системи крові найбільш виражене підвищення було виявлено зі сторони тромболітичної активності крові, концентрації фібрину в плазмі і фібринстабілізуючого фактора. Їх рівень зростав відповідно, на 15,62 % (p<0,001), 20,37 % (p<0,001) і 20,37 % (p<0,01), 25,97 % (p<0,05) порівняно з контрольними.

Порівняльний аналіз вивчення стану фібринолітичної активності крові, отриманих у контрольній групі хворих із атеросклеротичною оклюзією аортостегнового сегмента на тлі артеріальної гіпертензії показав, (табл.3), що хронічна іше-

Таблиця 2. Залежність показників згортальної системи крові від ступеня хронічної ішемії тканин нижніх кінцівок

Показник згортальної системи	Контрольна група n=22	Ступінь хронічної ішемії	
		II-Б , n=54	III, n=31
Час рекальцифікації плазми, с	113,7±2,1 p<0,05	115,2±2,2 p<0,01	119,0±3,3 p<0,05
Толерантність плазми до гепарину, с	741,0±27,2 p<0,01	683,5±30,1 p<0,01	692,4±30,2 p<0,01
Тромбоцитарна активність, %	50,6±1,5 p<0,005	59,41±1,3 p<0,001	58,6±1,2 p<0,001
Тромбоцитарний індекс, %	93,5±0,67 p<0,01	96,57±0,84 p<0,01	97,82±0,91 p<0,05
Фібриноген, г/л	3,85±0,16 p<0,05	4,56±0,27 p<0,05	4,61±0,26 p<0,05
Розчинний фібриноген, ум./од.	1,66±0,23 p<0,01	1,98±0,28 p<0,01	2,01±0,27 p<0,01
Фібролізуючий фактор, с	41,3±3,5 p<0,05	48,8±4,1 p<0,05	51,9±4,0 p<0,05

Таблиця 3. Показники фібринолітичної системи крові та їх залежність від ступеня ішемії тканин нижніх кінцівок на тлі артеріальної гіпертензії

Показник фібринолітичної активності	Контрольна група n=22	Ступінь хронічної ішемії	
		II-Б, n=54	III, n=31
Фібринолітична активність плазми, хв	11,8±1,7 p<0,05	9,7±1,6 p<0,01	9,0±1,6 p<0,05
Проактиватор плазміногена, с	885,4±53,1 p<0,01	801,5±54,3 p<0,01	722,6±51,2 p<0,05
Активатор плазміногена, с	44,9±3,8 p<0,05	38,5±2,5 p<0,05	34,6±3,3 p<0,05
Плазмін, с	61,2±2,2 p<0,01	54,6±2,8 p<0,05	54,2±2,6 p<0,05
Плазміноген, с	58,6±3,3 p<0,05	64,8±3,9 p<0,5	67,6±3,4 p<0,05
Антифібринолітична активність плазми, %	393,9±30,6 p<0,01	404,7±32,9 p<0,01	456,6±33,5 p<0,05
Антифібринолітична активність сироватки, %	56,7±4,2 p<0,05	69,5±4,1 p<0,05	73,4±4,3 p<0,01

мія тканин нижніх кінцівок викликає зміни зі сторони показників згортальної системи крові.

Виявлено, що чим вищий ступінь ішемії тканин, тим вираженіше виснаження функції активаторної ланки фібринолітичної системи крові. Останнє проявляється у достовірному зниженні вмісту активатора плазміногена на 22,09 % ($p<0,05$), концентрації плазміну на 11,44 % ($p<0,05$) в плазмі хворих із III ст. ішемії порівняно з контролем. Разом із наведеними результатами у вказаній групі обстежених зростала антифібринолітична активність плазми і сироватки, відповідно, на 16,7 ($p<0,5$) і 31,04 % ($p<0,05$) з одночасним підвищенням концентрації плазміногена на 23,80 % ($p<0,01$).

ВИСНОВКИ 1. У хворих з атеросклеротичною оклюзією аортостегнового та стегно - підколінного сегментів нижніх кінцівок на тлі артеріальної гіпертензії у 50,98 % спостерігається еукінетичний тип центральної гемодинаміки, однак, у 35,80 та 24,64 % хворих встановлюється відповідно гіпер- та гіпокінетичний тип ЦД.

2. При хронічній ішемії тканин нижніх кінцівок спостерігається активація гіперкоагуляційних процесів, що відбувається на тлі пригнічення фібринолітичної активності плазми крові.

Література

1. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. – М., 2000. – 96 с.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония. – М., 2000. – 208 с.
3. Денисова А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В. и др. Состояние кровотока в патологически измененных магистральных артериях головы у больных гипертонической болезнью // Терапевт.арх. – 2000. – №2. – 49-52 с.
4. Johnston K.S., Connors A.F., Wagner Jr. et al. A predictive risk model for outcomes of ishemic stroke // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 448-455.
5. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. – К.: Морион, 2001. – 527 с.
6. Ajmani R.S. Hypertension and hemoreology // Clin. Hemorheol. Microrics. – 1997. – Vol. 17. – P. 397-420.
7. Биць Ю.В., Голдобіна О.В., Косенко та ін. Сучасні уявлення про патогенез артеріосклерозу менкебергівського типу// Фізіол. журн. – 2000. – 46, №2. – С.64-72.
8. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн. – 1997. – 43, № 1-2. – С. 3-18.
9. Тереніна О.П., Бутенко Г.М., Копилова Г.В., Магдич Л.В. Вік та реакція судин на пошкодження // Фізіол. журн. – 2000. – 46, № 2. – С. 137-145.
10. Schwartz S.M., Heimark R.L., Majesky M.W. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries // Physiol. Rev. – 1990. – Vol. 70. – P. 1177-1209.
11. Tozzi C.A., Polani G.J., Harangozo A.M. et al. Pressure-induced connective tissue synthesis in pulmonary artery segments is dependent on intact endothelium// J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 84. – P. 1005-1012.

Нецюк О.Г.

ЗМІНИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ЦИБУЛИНИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ЗМІНИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ - У статті показано залежність між способом оперативного лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки та розвитком остеопорозу. Доведено, що найкращих результатів досягають при застосуванні органозберігаючих операцій.

ИЗМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – В статье показана зависимость между способом оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и развитием остеопороза. Доказано, что наилучших результатов достигают при применении органосохраняющих операций.

CHANGES OF MINERAL DENSITY OF BONE TISSUE IN PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF ULCER DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM – The article shows relation between the way of operative treatment of ulcer desease of stomach, duodenum and osteoporosis development. It is proved that best results are being achieved while using organs-preserving operations.

Ключові слова: виразкова хвороба, остеопороз.
Ключевые слова: язвенная болезнь, остеопороз.
Key words: ulcer disease, osteoporosis.

ВСТУП Остеопороз – “системне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси і порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини і призводить до крихкості кістки та схильності до переломів” [1, 2, 5]. Проблема остеопорозу лежить на перехресті інтересів різних медичних спеціальностей – травматології і ортопедії, ревматології, геронтології, ендокринології, гастроентерології, гінекології і на сьогодні є однією із ключових в медицині. Захворювання є досить поширеним як у розвинутих країнах, так і у країнах, що розвиваються і частота остеопорозу росте. Крихкість кісткової тканини при остеопорозі збільшується, відповідно наростає і ризик переломів, які є одними із головних аспектів захворювання. Враховуючи той факт, що тільки у такій розвинутій країні як США, це захворювання має понад 20 мільйонів людей, гострота проблеми стає зрозумілою повною мірою [12, 13].

Серед етіологічних чинників остеопорозу вагому роль відіграють захворювання шлунково-кишкового тракту. Насамперед, це зумовлено порушенням всмоктування кальцію та фосфору, що часто супроводжується порушенням обміну вітаміну D і гіпопротеїнемією. Внаслідок гіпокальціємії активуються паращитоподібні залози – виникає вторинний кишковий гіперпаратиреоз, недостатня кількість вітаміну D, що призводить до порушення мінералізації органічного матриксу [9, 10, 11]. Все це в комплексі, як правило, веде до кишкової остеопатії, остеомаляції з вторинним гіперпаратиреозом, остеопорозу. Серед причин, що викликають остеопороз, значне місце належить виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки і її хірургічному лікуванню. Так, після резекції шлунка у 3-60 % всіх випадків порушується обмін речовин у кістках [9]. А оскільки консервативне лікування, особливо виразки шлунка, не завжди дає бажані наслідки і близько 10% дорослого населення [2] хворіє на виразкову хворобу, ризик розвитку остеопорозу у таких хворих досить високий.

Мета роботи. Вивчити особливості змін кісткової системи у хворих з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки та після різних способів її хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було проведено обстеження 132 хворих, яким зроблено хірургічне лікування виразкової хвороби шлунка чи дванадцятипалої кишки у хірургічному відділенні ТОКЛ протягом 1988-1997 років. У групі обстежених було 93 (70,45 %) чоловіків та 39 (29,54 %) жінок. Термін післяопераційного періоду складав 5-15 років. Вік хворих від 32 до 75 років.

Дослідження стану кісткової тканини у хворих, що перенесли оперативне лікування виразкової хвороби шлунка і

дванадцятипалої кишки, проводилося методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрі DPX-A.

Результати денситометричних обстежень порівнювали із контролем референтної бази фірми "Lunar corporation". Порівняння проводили для кожного поперекового хребця та поперекового відділу хребта на рівні L_1-L_4, враховуючи статеві та вікові особливості організму. Кількісні показники, отримані при проведенні дослідження, оброблені статистично на ПК Pentium II із використанням пакету статистичних програм 'Statistica 5,0 for Windows'.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналізуючи зміни кісткової тканини першого поперекового хребця (L_1) у чоловіків віком до 50 років, які перенесли оперативне лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, слід вказати, що мінеральна щільність кісткової тканини нижча порівняно з даними групи порівняння. Показники Young Adult і Age Matched, у відсотках менші 94 % і в SD менші (-0,25), що вказує на зниження мінеральної щільності. Проте достовірної різниці з контрольними величинами не виявлено.

Вміст мінералів (BMC) становить 13,46±1,02, що є незначно зниженим порівняно із віковими і статевими нормами (P<0,05). Не зважаючи на незначне зменшення Width та Height хребця, співвідношення BMC/W є достовірно зниженим (P<0,05), порівняно з контролем.

Для даної вікової групи у осіб жіночої статі МЩКТ була у L_1 дещо нижчою і становила 1,108±0,019. Втрата кісткової маси за Т-показником суттєво не відрізнялася порівняно з Z-показником (-0,74±0,08 та -0,58±0,07). Проте у 18,5 % осіб даної групи спостереження має місце наявність остеопенії I чи II ступеня. Нижчі показники мінеральної щільності, ніж у чоловіків, підтверджуються зниженим вмістом у тканині хребця і мінералів, BMC становить 12,27±0,01. Загалом особливістю для жінок є і зменшені розміри висоти та ширини хребця та його площі, що значно збільшує BMC/W відношення.

У другій віковій групі, 50 років і старше, МЩКТ L_1 як у чоловіків так і у жінок понижена. МЩКТ чоловіків рівняється 1,021±0,032, що є нижчою від попередньої вікової групи (P<0,05) та порівняно з контрольними даними референтивної бази (P<0,05). За показниками Young Adult МЩКТ L_1 становить 86,0±1,8 (%) (P<0,05). Показник Т вказує на наявність у осіб даної групи остеопенії I ступеня, легкої форми перебігу за Z-показником. Вміст мінералів знижений до 11,12±0,34 грам. Зменшується з віком і загальна площа, висота та ширина хребця, а BMC/W відношення становить 2,59±0,13.

Значно гіршою є картина стану L_1 у осіб жіночої статі даної вікової групи, що перенесли оперативне втручання з приводу виразкової хвороби. За стандартизованим відхиленням від середнього популяційного значення показник Young Adult складає (-2,38±0,14) г/см^2, що характерно для осіб з остеопенією III ступеня. При цьому у 12,32 % обстежених даної вікової групи стандартизоване відхилення переважало (–2,5), тобто констатувалися ознаки остеопорозу. Аналогічними були і цифрові відхилення Age Matched. Z-показник характеризував середньотяжкий перебіг захворювання.

Вивчаючи зміни кісткової тканини другого поперекового хребця (L_2), встановлено, що МЩКТ знаходиться в межах від (1,006±0,032) г/см^2 у жінок віком 50 років і старше, до (1,186±0,008) г/см^2 у чоловіків віком до 50 років.

У осіб чоловічої статі першої вікової групи середні показники BMD достовірно не відрізняються від даних референтивної бази, хоча Т-критерій Young Adult становить (–0,68±0,02). Дещо кращою є різниця Age Matched – 97,5±2,4 % та Z – (-0,28±0,04). Проте самі розміри хребця є змінені, а вміст мінералів в ньому знижений.

Аналогічні тенденції простежуються і у осіб жіночої статі по L_2 для даної вікової групи, але тут показники МЩКТ значно нижчі. У 11,2 % осіб виявлена остеопенія I-III ступеня. Значно менший вміст мінералів у кістковій тканині та низькі показники BMC/W відношень.

У віковій групі 50 років і старше, як у чоловіків так і у жінок, спостерігаються явища демінералізації кісткової тканини. Якщо для даної групи BMD у чоловіків рівняється (1,08±0,017) г/см^2, то у жінок (1,006±0,032) г/см^2. У обох статевих групах має місце прояв остеопенічного синдрому. У чоловіків пересічна величина відповідає I ступеню остеопенії, а у жінок – III ступеню остеопенії.

Таблиця 1. Мінеральна щільність кісткової тканини хребців L_1- L_4 у чоловіків залежно від перенесеного оперативного втручання

Показники		Групи			
		Група: A Резекція шлунка за способом Більрот-I (середній вік 46 років)	Група: B Резекція шлунка за способом Більрот-II (середній вік 52 роки)	Група: C СПВ з дренуючими операціями (середній вік 48 років)	Група D: Пілоросберігаючі і сегментарні резекції шлунка (середній вік – 46 років)
BMD, g/cm^2		1,06±0,071	0,904±0,51	1,167±0,083	1,031±0,041
Young Adult	%	89,3±2,8	75,5±3,0	94,8±4,1	89,9±4,2
	T	-1,16±0,05	-2,41±0,02	-0,52±0,03	-1,03±0,12
Age Matched	%	91,4±2,2	89,8±2,9	95,2±2,6	92,7±3,5
	Z	-0,88±0,03	-1,04±0,03	-0,47±0,03	-0,65±0,09
BMC (grams)		56,82±0,35	53,89±0,48	61,24±0,58	58,76±0,96

Таблиця 2. Мінеральна щільність кісткової тканини хребців L_1- L_4 у жінок залежно від перенесеного оперативного втручання

Показники		Групи			
		Група: A Резекція шлунка за способом Більрот-I (середній вік 54 роки)	Група: B Резекція шлунка за способом Більрот-II (середній вік 59 роки)	Група: C СПВ з дренуючими операціями (середній вік 59 років)	Група D: Пілоросберігаючі і сегментарні резекції шлунка (середній вік – 47 років)
BMD, g/cm^2		1,027±0,109	0,872±0,49	1,08±0,105	1,051±0,041
Young Adult	%	87,3±2,8	78,5±3,0	91,8±4,1	90,9±4,2
	T	-1,34±0,02	-2,20±0,02	-0,92±0,03	-1,27±0,12
Age Matched	%	91,9±3,6	87,3±2,9	93,2±2,6	92,5±3,4
	Z	-0,87±0,03	-1,22±0,03	-0,71±0,03	-0,73±0,09
BMC (grams)		55,28±0,49	52,23±0,35	59,37±0,48	57,82±0,46

Розвинуті морфофункціональні зміни зі сторони травного тракту внаслідок погіршення процесів травлення і всмоктування сприяють вимиванню мінералів із кісткової тканини. Внаслідок цього у L_2 даної вікової групи має місце зменшення, як вмісту мінералів, так і морфометричних характеристик хребця.

За денситометричними характеристиками МЩКТ III поперекового хребця у осіб після оперативного лікування виразкової хвороби коливається в межах від (0,964±0,020) до (1,150±0,043) г/см^2. Втрата мінеральної щільності у чоловіків і жінок віком до 50 років за Т-показниками відповідає рівню остеопенії I ступеня, а у другій віковій групі – остеопенії III ступеня.

Демінералізаційні процеси у четвертому поперековому хребці (L_4) за напрямком зсувів не відрізняються від вищевказаних у L_1, L_2, L_3. У кістковій тканині L_4 МЩКТ в середньому у другій віковій групі знижена за показником Young Adult до рівня остеопенії II ступеня. При цьому більш виражені зрушення спостерігаються у жінок віком 50 років і старших. Найнижчий у цій групі вміст мінералів у тканині хребця, який становить лише (12,28±0,48) грам.

Отримані нами середні значення абсолютних і відносних показників мінеральної щільності всіх чотирьох поперекових хребців і міжхребцевих дисків свідчать про зменшення МЩКТ після хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки у всіх вікових групах. Аналіз МЩКТ L_1-L_4 показав достовірне її зменшення залежно від вікових груп ($P<0,05$).

Порівнюючи середні абсолютні показники і величини МЩКТ окремо по кожній віковій групі у чоловіків і жінок, можна зробити висновок, що остеопенічні явища з'являються незалежно від віку та статі, після оперативного лікування виразкової хвороби. Причому більше виражені зміни у віддаленому післяопераційному періоді наступають у осіб віком 50 років і старших, які призводять до вираженої остеопенії та остеопорозу. Поряд з цим, у даної категорії осіб значно швидше наступає структурна демінералізація кістки та зміна її морфометричних характеристик.

Відхилення показників Young Adult є паралельними з відхиленнями показників Age Matched за абсолютними та відносними значеннями.

При розгляді результатів денситометрії хворих залежно від перенесеного оперативного втручання простежується пряма залежність стану кісткової системи від способу оперативного лікування (таблиця 1, 2).

Як у чоловіків так і у жінок, найкращі значення МЩКТ зберігаються у осіб, котрим виконана селективна проксимальна ваготомія з наступною пілоропластикою або дренуючою операцією. BMD L_1-L_4 у даних осіб коливається кількісно від (1,080±0,106) г/см^2 у жінок до (1,167±0,083) г/см^2 у чоловіків і достовірно не відрізняється від показників групи контролю реферативної бази Lunar corporation. Популяційні та вікові відхилення остеопенічних явищ знаходяться в межах від 0 до -1.

Серед прооперованих даним способом хворих МКЩТ у 54,3 % була в межах вікової норми, 37,1 % – з остеопенією I ступеня та 57 % – з остеопенією II ступеня (табл. 3).

У хворих, яким була виконана резекція шлунка за способом Більрот-I, як у чоловіків так і у жінок МЩКТ була дещо нижчою порівняно з попередньою групою спостереження і становила (1,060±0,71) г/см^2 та (1,027±0,109) г/см^2 .

Відхилення Т-показників Young Adult рівнялися відповідно (–1,16±0,05) і (-1,34±0,02), що вказувало на остеопенію I ступеня. Серед всіх обстежених хворих МЩКТ L_1-L_4 у межах вікової норми виявлена у 6 випадках (28,5 %), остеопенія I ступеня у 4 випадках (19,1 %); II ступеня у 6 випадках (28,5 %); III ступеня у 5 випадках (23,8 %).

Резекція шлунка за способом Більрот-II в модифікаціях, що порушують фізіологічну єдність травного тракту шляхом виключення дванадцятипалої кишки з процесів травлення та всмоктування, сприяла найбільш вираженим змінам мінеральної щільності кісткової тканини. У віддаленому післяопераційному періоді серед прооперованих даним способом хворих у 24,5 % виявлявся остеопороз, у 30,1 % остеопенія III ступеня, та у 35,8 % остеопенія I-II ступеня. Показники МЩКТ у чоловіків в середньому становили (0,904±0,51) г/см^2, а у жінок (0,872±0,490) г/см^2. Вміст мінералів у L_1-L_4 знижувався відповідно до 53,89±0,48 і 52,23±0,35 грам.

Після виконання пілорозберігаючих і сегментарних резекцій шлунка середнє значення BMD L_1-L_4 у чоловіків рівнялося (1,031±0,041) г/см^2, а у жінок (1,084±0,105) г/см^2. За показником Т Young Adult відхилення становили –1,04±0,05 та –1,27±0,12. Отже, загалом серед обстежених хворих мала місце остеопенія I ступеня. В кількісному вираженні у 21,7% (5 обстежених хворих) МЩКТ була у межах вікової норми, у 8,6 % діагностовано остеопенію III ступеня, у 13,04 % – остеопенію II ступеня і у 56,5 % – остеопенію I ступеня.

Таблиця 3. Результати МЩКТ ділянки поперекового відділу хребта за стандартизованим показником Т залежно від перенесеного оперативного втручання

№ за/п	Оперативне втручання	Вікові групи	Вікова норма	Остеопенія			Остеопороз
				I	II	III	
1.	Резекція шлунка за способом Більрот-I	До 50 років	4	2	3	2	-
		50 років і старші	2	2	3	3	-
2.	Резекція шлунка за способом Більрот-II	До 50 років	1	3	3	8	4
		50 років і старші	-	6	7	8	9
3.	СПВ з дренуючими операціями	До 50 років	11	6	-	-	-
		50 років і старші	8	7	2	-	-
4.	Пілорозберігаючі і сегментарні резекції шлунка	До 50 років	3	7	1	1	-
		50 років і старші	2	6	2	1	-

ВИСНОВКИ 1. Більші зміни кісткової тканини після оперативного лікування виразкової хвороби шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки спостерігаються у віковій групі 50 років і старших.

2. Демінералізаційні процеси торкаються всіх хребців у різних вікових групах.

3. Найменші зміни кісткової тканини спостерігаються при використанні СПВ з дренуючими операціями.

Література

1. Бабінець Л.С. Мінеральна щільність кісткової тканини при первинному остеоартрозі: клініко-патогенетичні аспекти, підходи до лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. - С. 24.

2. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики остеопороза и переломов // Третий Российский симпозиум по остеопорозу. – С.Пб., 2000. -С.58-60.

3. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины / / Остеопороз и остеопатии. -1998. -№1. - С. 4-7.

4. Жулкевич І.В., Ковальчук О.Л. Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії //Шпитальна хірургія. - 1999. - №2. - С.12-16.

5. Коваленко В.Н. Остеопороз и ревматические болезни: ранняя диагностика и принципы лечения // Матер. Української наук.-практ. конф. "Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика". - К., 1995. - С.31-32.

6. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Дедух Н.В. Проблема остеопороза с позиции ортопеда и травматолога // Проблеми остеології. - 1999. - Т.2, №1. - С.31-35.

7. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы //Русский мед. журн. - 1998. -№6. - С.1176-1180.

8. Поворознюк В.В. Остеопороз // Лікування та діагностика. -1997. - №3. - С.20-26.

9. Anderson F.H. Osteoporosis in men // Int. J. Clin. Pract. – 1998. – Vol. 52. – P. 176-180.

10. Daniel T.B. Metabolic bone disease. Textbook of Primary Care Medicine. John N (ed). St. Louis, CV Mosby Publisher, 1996, p 557-563.

11. Elffors L. Osteoporotic fractures due to osteoporosis. impacts of a frailty pandemic in an aging world // Aging (Milano). – 1998. – Vol. 10. – P. 191-204.

12. Genant H.K., Cooper C., Poor G., et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for osteoporosis // Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 10. – P. 259-264.

13. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Belle Mead, New Jersey: Excepta Medica, 1998.

14. Ott K. Osteoporosis and bone densitometry (review) // Radiol. Technol. – 1998. – Vol. 70. – P. 129-148.

Рузібаєв Р.Ю., Беденюк А.Д., Футуйма Ю.М.

АНАЛІЗ ЗВЕРТАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗА ПРОВЕДЕНИМ АНКЕТУВАННЯМ ТА КОНТРОЛЬНИМ ОБСТЕЖЕННЯМ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

АНАЛІЗ ЗВЕРТАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗА ПРОВЕДЕНИМ АНКЕТУВАННЯМ ТА КОНТРОЛЬНИМ ОБСТЕЖЕННЯМ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ – Проаналізовано звертання 226 пацієнтів для подальшого вивчення якості життя оперованих в 1987-2005 роках з приводу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Для обстеження запрошено 517 пацієнтів, з них з'явилися - 226 (43,71 %) та не з'явилися - 291 (56,29 %). Частота звертань серед пацієнтів з органозберігаючими та органощадними операціями була більшою (залежно від кількості запрошених з такими операціями) - 68,53 % (61 чоловік) порівняно з Більрот-II - 41,50 % (105) та Більрот-I - 34,28 % (60). Про якість виконаної операції можна говорити за кількістю звертань пацієнтів після запрошення їх на обстеження й подальшого вивчення їх якості життя.

АНАЛИЗ ОБРАЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЗА ПРОВЕДЕННЫМ АНКЕТИРОВАНИЕМ И КОНТРОЛЬНЫМ ОБСЛЕДОВАНИЕМ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – Проанализировано обращение 226 пациентов для последующего изучения качества жизни оперированных в 1987-2005 годах по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Для обследования были приглашены 517 пациентов, из них явились - 226 (43,71 %), не явились - 291 (56,29 %). Частота обращений среди пациентов с органосохраняющими и органощадящими операциями была больше (в зависимости от количества приглашенных с такими операциями) - 68,53 % (61 человек) по сравнению с Бильрот-II - 41,50 % (105) и Бильрот-I - 34,28 % (60). О качестве выполненной операции можно говорить по количеству обращений пациентов после приглашения их на обследование и последующего изучения их качества жизни.

THE ANALYSIS OF THE PATIENTS' VISITS TO THE DOCTOR BASED ON THE QUESTIONNAIRE AND CONTROL EXAMINATION IN THE FOLLOW-UP PERIOD AFTER THE SURGICAL TREATMENT OF ULCER DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM – 226 patients' visits to the doctor have been analysed for further study of life quality of the patients who underwent the operations on ulcer disease of stomach and duodenum in 1987-2005. 517 patients were invited to be examined, only 226 patients came (43,71 %) and 291 did not come (56,29 %). The visits of the patients to the doctor after the organ-saving and organ-sparing operations (68,53 % - 61 patients) are more numerous (depending on number of the invited patients after the above-mentioned operations) in comparison with the similar visits of the patients who underwent Billroth II – 41,50 % (105 patients) and Billroth I – 34,28 % (60 patients). The quality of the performed operation may be estimated by studying the number of the invited patients' visits and further study of patients' life quality.

Ключові слова: виразкова хвороба, операція за Більрот–I, Більрот–II, органозберігаючі та органощадні операції.

Ключовые слова: язвенная болезнь, операция по Бильрот–I, Бильрот–II, органосохраняющие и органощадящие операции.

Key words: ulcer disease, Billroth I and Billroth II operations, organ-saving and organ-sparing operations.

ВСТУП Ефективність хірургічних методів лікування визначається за такими показниками, як летальність, наявність післяопераційних ускладнень, частота і ступінь ураження різних систем і органів, реєстрованих лабораторними та інструментальними методами дослідження [3]. Якнайповніша оцінка будь-якого способу операції при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки може бути дана лише на підставі вивчення віддалених результатів у значного числа пацієнтів [2], що перебувають під спостереженням протягом тривалого терміну після хірургічного втручання [1, 4, 5].

Мета дослідження. Вивчити частоту звертання пацієнтів, що перенесли хірургічне лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХШ і ДПК) за даними анкетування та клінічного обстеження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалами даного обстеження були результати анкетування пацієнтів після операцій з приводу ВХШ і ДПК в період з 1987 по 2005 роки, проведених в Тернопільській обласній комунальній клінічній й 2-й міській клінічній лікарнях міста Тернополя. Шляхом вивчення та відбору історій хвороб 1567 хворих, оперованих протягом попередніх років, в лікувально-діагностичний центр ТДМУ ім. І.Я.Горбачевського було запрошено 517 пацієнтів. З використанням спеціального опитування-анкетування зібрані всі необхідні дані для вирішення поставленої мети. Пацієнтам проводили наступні обстеження: ЕГДС з біопсією для гістологічного та морфометричного досліджень; визначення кислотності, хелікобактерної інвазії; денситометрія поперекового відділу хребта; рівень в крові кальцію, фосфору, активності лужної фосфатази, гормонів щитоподібної залози, статевих залоз; аналіз екскреції кальцію з сечею.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Із всіх запрошених 517 пацієнтів, на обстеження з'явилися 226 хворих, з них 167 чоловіків (73,89 %) і 59 жінок (26,11 %). 98 пацієнтів були жителями міст, а 128 - сіл. Резекція шлунка за Більрот-II виконана 105 хворим, за Більрот-I - 60, органозберігаючі та органощадні операції – 61 пацієнту. 291 викликаних на обстеження не з'явились. З них 148 чоловік прооперовані за методом Більрот-II, 115 - за Більрот-I, 28 хворим виконані органозберігаючі та органощадні операції (ОЗ і ОЩО). Число всіх запрошених в кількісному (абс.) і відсотковому (%) відношенні вказане в таблиці.

Від 44 пацієнтів (8,52 %) і їх родичів отримана відповідь, де вказані причини нез'явлення. 24 пацієнти повідомили, що через супутні захворювання та за загальним ста-

Таблиця. Співвідношення пацієнтів за числом звертань і методом операції

Тип операції	Загальне число запрошених, n=517		Кількість звертань, n=226		Відсутність звертань, n=291	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Більрот-II	253	48,93	105	46,56	148	50,85
Більрот-I	175	33,85	60	26,55	115	39,52
ОЗ і ОЩО	89	17,22	61	26,99	28	9,63

ном здоров'я не можуть з'явитися на обстеження, 9 чоловік - змінили місце проживання, 11 пацієнтів - померли. З 44 пацієнтів 5 хворим виконана ОЗ і ОЩО, 11 - резекція шлунка за Більрот-II, 28 - за Більрот-I. 248 анкет запрошуваних залишилися без відповіді. Число звертань пацієнтів прилеглих районів Тернополя було більшим порівняно з віддаленими районами Тернопільської області.

В термін від 1 до 5 років після операції з'явилися 106 пацієнтів, 6-10 років - 77, 11-18 років - 43 хворих. Показаннями до оперативного втручання у хворих були пенетрація, перфорація, кровотеча, стенози, тривала відсутність ефективності від консервативного лікування. За абсолютними показаннями були оперовані 189 хворих, за відносними - 37. Наймолодшому пацієнту було 20 років (жінка). Їй виконана операція СПВ з приводу виразкової хвороби ДПК, а найстаршому 67 років (чоловік) - операція Більрот-I з приводу ВХШ.

Серед всіх запрошених 16 пацієнтів повторно оперовані у зв'язку з рецидивом виразки та супутніми хірургічними захворюваннями. З них на обстеження з'явилися 4 пацієнти (25,00 %). Одному хворому з пептичною виразкою гастроентероанастомозу (1992 р.) через 4 роки проведена реконструктивна резекція шлунка за Більрот-II, другому після висічення виразки та пілоропластики за Гейнеке-Микуличем (1989 р.) через 4 роки здійснена резекція 2/3 шлунка за Більрот-II в модифікації Гофмейстера-Фінстерера, третьому після зашивання перфораторного отвору виразки ДПК (1989 р.) через 7 років зроблена резекція шлунка за Більрот-I, четвертому після СПВ з приводу субкомпенсованого пілоростенозу через три роки виконана резекція шлунка за Більрот-I. Поєднані операції виконані 5 пацієнтам (всього запрошено 12 таких пацієнтів, звертання яких склало 46,66 %). В трьох випадках це були жінки з виразковою хворобою ДПК й калькульозним холециститом, яким виконана резекція 2/3 шлунка за Більрот-II в модифікації Гофмейстера-Фінстерера та холецистектомія, в одному - жінка з виразкою нижньої третини шлунка й калькульозним холециститом, якій проведена резекція шлунка за Більрот-I та холецистектомія, п'ятому хворому з виразковою хворобою ДПК, псевдокістою підшлункової залози й калькульозним холециститом здійснено економну резекцію шлунка за Більрот-II + СтВ, зовнішнє дренування псевдокісти підшлункової залози та холецистектомію. Всі поєднані операції були наперед заплановані після ретельного обстеження й оцінки соматичного стану хворого.

ВИСНОВКИ Таким чином, зі збільшенням давності проведеної операції з тих чи інших причин кількість звертань пацієнтів зменшується. В перші 5 років після операції звернулися 46,90 %, через 6-10 років - 34,07 %, через 11-18 років - 19,03 % пацієнтів. В цілому явка пацієнтів для обстеження склала 43,71 % від загальної кількості запрошених. Невідомими залишилися долі 247 (47,77 %) осіб.

Відмічається більше число звертань пацієнтів після проведених ОЗ і ОЩ операцій (68,53 %), на другому місці знаходяться пацієнти після резекції за Більрот-II (41,50 %), на третьому місці - за Більрот-I (34,28 %).

Серед обстежених пацієнтів 4 було з повторними операціями та 5 - з симультанними. Нерідко при хірургічному лікуванні ВХШ і ДПК у хворих виникає необхідність виконання повторної операції у зв'язку з рецидивом захворювання. При симультанних операціях найбільш часте є поєднання ВХШ й ДПК з калькульозним холециститом.

При вчасно та правильно встановленому діагнозі, адекватній передопераційній підготовці пацієнта поєднані операції завжди себе виправдовують, оскільки дозволяють позбавити хворого від двох-трьох захворювань [6].

Література

1. Бондарев В.И., Клокол Д.Е., Бондарев Р.В. Непосредственные и отдаленные результаты применения пилоросохраняющих и пилоровосстанавливающих операций в комплексе хирургического лечения перфоративной пилородуоденальной язвы // Клінічна хірургія. - 2004. - № 2. - С. 39-42.

2. Бондаренко Н.М., Крышень В.П. Отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка // Клінічна хірургія. - 1993. - № 3. - С. 10-11.

3. Ветшев П.С., Крилов Н.Н., Шпаченко Ф.А. Изучение качества жизни пациентов после хирургического лечения // Хирургия. - 2000. - № 1. - С. 64-67.

4. Досвід радикальних органощадних і органозберігаючих оперативних втручань в реконструктивній хірургії рецидивної гастродуоденальної виразки / І.Я. Дзюбановський, І.І. Басистюк, Р.В. Свистун, Ю.М. Ковальчук // Клінічна хірургія. - 2004. - № 4-5. - С. 12-13.

5. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / Курыгин А.А., Перегудов С.И., Шафалинов В.А. и др. // Вестник хирургии. - 1999. – Т. 158, № 11. - С. 20-24.

6. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Симультанные операции - название и определение // Вестник хирургии. - 1991. - № 5-6. - С. 3-9.

Дрижак В.І.

КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК: СТАН ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК: СТАН ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ – Проаналізовані захворюваність та стан діагностики колоректального раку. Через незадовільний стан діагностики лише кожному третьому хворому здійснюють радикальне лікування. Подані рекомендації щодо комбінованого лікування та хірургічної тактики при ускладненнях колоректального раку.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ – Проанализированы заболеваемость и состояние диагностики колоректального рака. Из-за неудовлетворительной диагностики лишь каждому третьему больному проводится радикальное лечение. Представлены рекомендации в отношении комбинированного лечения и хирургической тактики при осложнениях колоректального рака.

COLORECTAL CANCER: CURRENT STATE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT – The morbidity and diagnosis of colorectal cancer has been analyzed in the article. Due to late diagnosis only every 3-rd patient is undergone to curative surgery. Author presents recommendations for combined treatment of patients with colorectal cancer and surgical approach in cases of colorectal cancer complications.

Ключові слова: колоректальний рак, діагностика, лікування.
Ключевые слова: колоректальный рак, диагностика, лечение.
Key words: colorectal cancer, diagnosis, treatment.

Колоректальний рак (КРР) є однією з найбільш поширених злоякісних пухлин, захворюваність якої останніми роками невпинно зростає. В загальній структурі онкологічних хвороб у світі КРР займає 4-е місце. Високі показники захворюваності спостерігаються в країнах Західної Європи, Північної Америки, Австралії, Новій Зеландії: ці показники коливаються в межах 35-40 випадків на 100 тис. населення. Понад 50 % всіх випадків захворювання на КРР припадає на вікову групу 60-80 років.

В розвинутих країнах світу КРР становить особливо актуальну проблему в плані онкологічної смертності. В США і країнах Західної Європи смертність від КРР займає друге місце після РМЗ у жінок і третє місце після раку простати і раку легень у чоловіків. Серед країн СНД найчастіше КРР зустрічається в Україні – 36-37 випадків на 100 тис. населення. (табл. 1).

В структурі смертності від злоякісних пухлин в Україні КРР займає одне з провідних місць після раку легень, раку шлунка та молочної залози і складає 23-24 випадки на 100 тис. населення (табл. 1).

Близько третини всіх пацієнтів виявляються в занедбаній стадії хвороби. Навіть при раку прямої кишки, який відноситься до візуальних форм, III-IV стадії складають 28 %. Показовими є дані про смертність хворих на КРР до 1-го року з часу встановлення діагнозу (табл. 2).

Охоплення спеціальним лікуванням представлено в табл. 3.

Таблиця 1. Захворюваність та смертність від КРР (на 100 тис. населення)

Роки	2002		2003		2004	
	захворюваність	смертність	захворюваність	смертність	захворюваність	смертність
Україна	36,7	23,6	37,9	23,7	37,0	23,8
Тернопільська обл.	24,9	17,9	25,1	18,5	26,0	17,8

Таблиця 2. Смертність від КРР до 1-го року (%)

	Україна			Тернопільська обл.		
	2002	2003	2004	2002	2003	2004
Рак товстої кишки	41,8	42,4	42,3	36,2	35,4	48,2
Рак прямої кишки	33,9	34,2	34,2	22,9	28,1	29,2

Таблиця 3. Охоплення хворих на КРР спец. лікуванням (%)

	Україна			Тернопільська обл.		
	2002	2003	2004	2002	2003	2004
Рак товстої кишки	61,7	62,5	63,8	72,4	72,2	75,6
Рак прямої кишки	65,5	65,1	65,8	76,0	73,5	78,1

Однак комбіноване лікування (операція + променева терапія) в Тернопільській області отримують лише 15-17 % хворих (Україна – 39,5 %). Недоліки в діагностиці та лікуванні КРР призводять до того, що значна частина хворих не переживає і року з моменту встановлення діагнозу: при раку прямої кишки – 36,9 % і при раку товстої кишки – 45,7 %.

Таким чином, надання допомоги хворим на ККР залишається важливою і далеко невирішеною проблемою. Найактуальнішим для її вирішення є своєчасна діагностика та надання адекватного спеціального лікування.

Загальне 5-річне виживання хворих, у першу чергу, залежить від стадії захворювання і в цілому становить біля 50 %.

Клінічні прояви ККР залежать від стадії, локалізації пухлини та її анатомічної форми росту. Всіх їх можна звести до наступних клінічних форм:

1. Стенозуюча (обтураційна).
2. Етероколітична.
3. Токсико-анемічна.
4. Диспептична.
5. Псевдозапальна.
6. Пухлинна.
7. Больова.

Для раку прямої кишки характерна тріада наступних клінічних синдромів: а) синдром патологічних виділень з прямої кишки (кров, слиз, гній); б) больовий синдром; в) синдром порушення функції кишки (запори, проноси).

За даними міжнародної статистики, хворих на КРР при первинній діагностиці розподіляють за стадіями наступним чином: I ст. – 15 %, II ст. – 20-30 %, III ст. – 30-40 %, IV ст. – 20-25 %. Найчастіше пухлини метастазують в печінку (40-60 %), лімфовузли (30-40 %), легені (37-39 %), при проростанні серозної оболонки можлива дисемінація по очеревині (24-28 %).

Вибір тактики лікування злоякісних пухлин товстої кишки, у першу чергу, залежить від можливостей доопераційного стадіювання, які базуються на проведенні низки діагностичних досліджень. До них слід віднести:

1. Клінічний огляд (у тому числі пальцеве дослідження).
2. Ректороманоскопія, колоноскопія з біопсією.
3. Іригоскопія, іригографія.
4. Ендоректальна ультрасонографія (ЕРУС).
5. УЗД/КТ печінки, малого таsf.
6. Рентгенографія легень.
7. Лабораторна діагностика.

Використання комплексу представлених методів діагностики дозволяє визначити справжню поширеність пухлинного процесу товстої кишки на доопераційному етапі. Наприклад, застосування комп'ютерної томографії дає можливість виявити метастази в печінку в 90 % випадків. Останніми роками свою високу інформативність показала ендоректальна ультрасонографія (ЕРУС). Точність визначення глибини інвазії пухлини за допомогою ЕРУС становить 81-96 %, а визначення метастатичного ураження лімфатичних вузлів досягає 60-83 %.

На сьогодні більшість онкологів користуються класифікацією за стадіями по системі TNM. Широке розповсюдження отримала також класифікація Дюкса (табл. 4).

Таблиця 4. Класифікація стадійності колоhектального раку за TNM та співвідношення її з класифікацією за Dukes

Стадія I	$T_1N_0M_0$	A
	$T_2N_0M_0$	
Стадія II	$T_3N_0M_0$	B
	$T_4N_0M_0$	
Стадія III	$T_{1-2}N_1M_0$	C
	$T_{1-2}N_2M_0$	
	$T_{3-4}N_{1-2}M_0$	
Стадія IV	$T_{1-4}N_{1-2}M_1$	Д

Важливим прогностичним фактором є результат морфологічного дослідження проксимальної і дистальної лінії резекції кишки, а також регіонарних лімфатичних вузлів (рекомендується дослідження не менше 12 лімфатичних вузлів). Наявність ракових клітин по лінії резекції кишки, які виявляються мікроскопічно, є найнесприятливішим прогностичним показником у хворих на КРР, особливо у хворих на рак прямої кишки. За таких обставин кількість локальних рецидивів зростає з 3 до 85 % незалежно від стадії хвороби. Тому адекватна резекція первинної пухлини з регіонарною лімфодисекцією є необхідною умовою сприятливого прогнозу, а використання ад'ювантної хіміотерапії зменшує відносний ризик смерті на 30-35 %, відповідно підвищуючи показники 5-річного виживання на 20 % (від 40 до 60 %). Наявність таких ускладнень як обструкція кишечника або перфорація, значно погіршує прогноз хвороби.

Вибір тактики лікування залежить, у першу чергу, від стадії і локалізації пухлини. Основним у лікуванні КРР є хірургічний метод. Однак навіть після радикальних операцій не менше 50 % хворих гинуть у різні строки від віддалених метастазів, що свідчить про дисемінацію ракового процесу на момент хірургічного втручання. Особливо це стосується хворих з наявними регіонарними метастазами, при низькій диференціації пухлини тощо. Тому цій категорії хворих доцільно хірургічне лікування доповнювати проведенням ад'ювантної хіміотерапії (ХТ), спрямованої на знищення мікрометастазів.

Європейською асоціацією з медичної онкології (ESMO) розроблені рекомендації з лікування раку ободової і прямої кишки: при I стадії – хірургічне лікування, II стадії – хірургічне (при $T_4N_0M_0$ + хіміотерапія), III стадії – операція + ад'ювантна хіміотерапія, IV стадії – циторедуктивні, комбіновані або симптоматичні операції + хіміотерапія.

В якості стандартної ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з III ст. раку ободової кишки рекомендується наступна схема:

1. 5-фторурацил – 450 мг/м^2, в/в, 1-5 дні.
2. Лейковорин – 20 мг/м^2, в/в, 1-5 дні.

а) кожні 4 тижні, 6 циклів;

б) починати ХТ через 3 тижні після операції.

У пацієнтів з множинними метастазами в печінку можливе проведення регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Вибір адекватного лікування хворих на рак прямої кишки також, в основному, залежить від стадії і локалізації пухлини.

У випадках діагностики резектабельного раку, рекомендується виконання комбінованих і комплексних методів лікування, із залученням променевої і хіміотерапії. При резектабельному раку прямої кишки здійснюється:

1. Доопераційна променева терапія (ДГТ) – по 5 Гр, СВД = 25 Гр.
2. Операція:

а) сфінктерозберігаючі;

б) черевно-промежинна екстирпація.

3. Післяопераційна променева/хіміотерапія: при T_3-T_4, СВД – 50 Гр.

Післяопераційна променева терапія призначається у випадках, коли не був проведений доопераційний курс променевої терапії або у випадках невпевненості хірурга в радикальності операції.

План лікування первинно-нерезектабельного раку прямої кишки передбачає:

1. Доопераційна ТГТ середніми фракціями по 2,5-3 Гр. СВД – 50 Гр. разом з 5-фторурацилом по 500 мг через день, сумарно – 3-5 г, або кселода 500 мг/м^2, іринотекан (кампто) 100-150 мг/м^2.
2. Через 3-4 тижні – спроба операції.
3. При відсутності ефекту –паліативна хіміотерапія.

Сучасні методи основних оперативних втручань при раку прямої кишки виглядають наступним чином:

1. Трансанальне локальне висічення пухлини:
– розміри пухлини до 3 см;
– локалізація – не вище 6-7 см від зубчастої лінії;
– високодиференційована аденокарцинома.
2. Сфінктерозберігаючі резекції:
– передня резекція прямої кишки;
– низька передня резекція (наданальна резекція);
– черевно-анальна резекція прямої кишки.
3. Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки за Кеню.

На думку більшості онкохірургів, сфінктерозберігаючі операції повинні виконуватись при локалізації пухлини вище 5 см від ануса і складати 70-75 % від усіх радикальних операцій на прямій кишці.

На сьогодні загальновизнано, що дистальна межа резекції прямої кишки 2 см від краю пухлини є достатньою, щоб визнати операцію радикальною. Деякі хірурги вважають за можливе виконання сфінктерозберігаючих операцій при локалізації на висоті 2 см від зубчастої лінії. Впровадження в практику циркулярних зшиваючих степлерів значно збільшило частоту низьких анастомозів після резекції прямої кишки.

Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки виконується при розміщенні пухлини у межах 0-5 см від ануса

при умові наявності місцево поширеного процесу (25-30 %).

В клініці онкології за останні 3 роки (2002-2004 рр.) з приводу КРР проведено 145 радикальних операцій, з них 87 – на прямій кишці і 58 – на товстій (табл. 5).

Відсоток сфінктерозберігаючих операцій відповідно склав 59,0, 66,7 і 77,5.

Померло – 3 хворих.

В табл. 6 подані радикальні операції на товстій кишці.

Таблиця 5. Радикальні операції на прямій кишці (2002-2004 рр.)

Назва операції	Кількість операцій		
	2002 р.	2003 р.	2004 р.
Передня резекція	7	5	13
Черевно-анальна резекція	9	7	18
Черевно-промежинна екстирпація + доопераційна ТГТ	5	5	4
Резекція прямої кишки за Гарманом	6	3	5
Всього	27	20	40

Таблиця 6. Радикальні операції на товстій кишці

Назва операції	Кількість операцій		
	2002 р.	2003 р.	2004 р.
Правобічна геміколектомія	3	5	6
Лівобічна геміколектомія	3	1	4
Резекція товстої кишки	10	21	5
Всього	16	27	15

Померло – 3 хворих.

Метастази КРР в печінку діагностуються приблизно у 20 % хворих II стадії і у 50 % – III ст. На сьогодні "золотим стандартом" в лікуванні поодиноких (не більше 3) метастазів КРР в печінку є резекція печінки. У випадках множинного ураження печінки – регіонарна артеріальна поліхіміотерапія з використанням препаратів платини, 5-фторурацилу, кселоди, іринотекану шляхом катетеризації a.hepatica propria. В результаті декількох ретроспективних клінічних досліджень було встановлено, що від 25 до 30 % хворих, у яких були видалені метастази у печінку, пережили 5-річний рубіж. Тоді жоден з непролікованих хворих не прожив 5 років.

Окремо слід зупинитись на хірургічній тактиці при ускладнених формах КРР, оскільки значна частина пацієнтів потрапляє в заклади загально-лікувальної мережі в ургентному порядку. Її вибір необхідно здійснювати залежно від виду ускладнення, ступеня занедбаності захворювання та тяжкості загального стану хворого.

Розглянемо тактику хірургічного лікування при кишковій непрохідності.

За наявності нерезектабельної пухлини загальновизнаним є застосування симптоматичних операцій, які полягають у зовнішньому (колостома) або внутрішньому дренуванні (обхідний анастомоз) товстої кишки. Анастомоз не накладають при тяжкому стані пацієнта, наявності мутної рідини в черевній порожнині, великій (не менше 4:1) різниці діаметрів привідного та відвідного відрізків кишки, значних некротичних змінах у її стінках. Операція завершується назогастральною інтубацією тонкої і товстої кишки.

При резектабельній пухлині існують три основних принципових варіанти дій хірурга, навколо яких уже багато років ведуться дискусії.

Згідно з першим варіантом накладають колостому проксимальніше пухлини (бажано ближче до пухлини), а резекцію ураженої пухлиною кишки здійснюють через деякий час. З цього виду втручань найбільш відомою є операція Цейдлера-Шлофера. Ці операції можливі в окремих випадках (при гострій кишковій непрохідності, наявності ознак перитоніту, загальному тяжкому стані хворого), оскільки дають задовільний безпосередній результат. На сьогодні такого роду оперативні втручання виконуються рідко.

Дещо кращим виглядає другий варіант дій хірурга – провести резекцію кишки разом з пухлиною відповідно до принципів онкологічного радикалізму і вивести один (операція Гартмана) або обидва кінці (операція Мікуліча) на передню черевну стінку. При цьому зберігається можливість здійснення відновної операції через 2-3 міс.

З початку 80-х років тактика хірургічного лікування КРР, ускладненого кишковою непрохідністю, суттєво змінилась. Успішно почали проводити первинно-відновлювальні резекції товстої кишки з використанням методів інтраопераційної кишкової іригації. Відмова від первинного відновлення кишкової безперервності доцільна лише при тяжкому стані пацієнта та декомпенсованій кишковій непрохідності.

З нашої точки зору, принциповим при стенозуючих пухлинах товстої кишки є те, що залишати в черевній порожнині резектабельну пухлину не можна, а можливість проведення первинно-відновлювальних операцій визначається станом проксимальних відрізків кишки та технічними можливостями оперуючого хірурга. В цьому аспекті рекомендуємо оволодівати прогресивними методиками накладання інвагінаційних – дублікатурних анастомозів.

При лікуванні хворих з перфоративними ускладненнями через технічну неможливість видалити пухлину вимушеним заходом є ушивання перфоративного отвору і накладання дводульної колостоми на привідній кишці, а також обов'язкова санація та дренування черевної порожнини у чотирьох точках. За наявності ж резектабельних пухлин необхідним є резекція кишки з пухлиною. За відсутності ознак розлитого гнійного чи калового перитоніту, декомпенсованої кишкової непрохідності виконують первинно-відновлювальну операцію із застосуванням інвагінаційного – дублікатурного анастомозу або низведенням кишки на промежину. При наявності ускладнень рекомендовані двоетапні операції типу Гартмана чи Мікуліча.

ВИСНОВКИ 1. Захворюваність на КРР в Тернопільській області (як і в Україні) неухильно зростає, займаючи третє рангове місце після раку молочної залози і шлунка у жінок і четверте місце після раку легень, простати і шкіри – у чоловіків. 2. Стан ранньої і своєчасної діагностики КРР залишається незадовільним. Смертність до 1-го року з часу встановлення первинного діагнозу за 2004 рік становила для раку товстої кишки 29,2 %, для раку прямої кишки – 48,2 %. 3. Охоплення радикальним лікуванням хворих на КРР слід вважати незадовільним. Лише кожному третьому хворому здійснюється радикальне хірургічне втручання: 65-70 % хво-

рих оперують в III-IV стадії хвороби, а 5-річне виживання хворих не перевищує 50 %. 4. Охоплення комбінованим (операція + променева терапія) лікуванням хворих на рак прямої кишки в Тернопільській області становить лише 14-15 % (Україна – 39,5 %). Тому необхідність проведення комбінованого лікування вимагає здійснення планової госпіталізації хворих в онкоклініку. 5. Для покращення рівня діагностики КРР слід активізувати саносвітню роботу серед населення, а також здійснювати пальцеве, а при необхідності, ендоскопічне обстеження всіх пацієнтів у віці після 40 років.

Гриза П.В[1]., Лучанко П.І.[2]

ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ГЕМОТРАНСФУЗІЙ В ХІРУРГІЇ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА

Львівський національний медичний університетет ім. Данила Галицького[1], Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського[2]

ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ГЕМОТРАНСФУЗІЙ В ХІРУРГІЇ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА – Проведення гемотрансфузійної терапії в хірургії має значні елементи ризику. В першу чергу, це проблема трансфузії компонентів крові, пов'язаних з імунологічною та інфекційною безпекою. Найбільш частими ускладненнями є негемолітичні фебрильні реакції, захисна реакція організму "трансплантат проти господаря" з високим рівнем летальності, гостра трансфузійна легенева недостатність, захворювання на трансмісивні інфекції. Для профілактики імунологічних та інфекційних ускладнень необхідно застосовувати автологічну кров, її компоненти, відмиті донорські еритроцити, розморожені дегліцериновані еритроцити, лейкофільтри для видалення лейкоцитів із клітинних компонентів крові.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ В ХИРУРГИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА – Проведение гемотрансфузионной терапии в хирургии имеет значительные элементы риска. В первую очередь, это проблема трансфузии компонентов крови, связанных с иммунологической и инфекционной безопасностью. Наиболее частыми осложнениями есть негемолитические фебрильные реакции, защитная реакция организма "трансплантат против хозяина" с высоким уровнем летальности, острая трансфузионная легочная недостаточность, заболевание трансмиссивными инфекциями. Для профилактики иммунологических и инфекционных осложнений необходимо применять аутологическую кровь, её компоненты, отмытые донорские эритроциты, размороженные деглицеринованные эритроциты, лейкофильтры для удаления лейкоцитов из клеточных компонентов крови.

IMMUNOLOGIC AND INFECTIOUS COMPLICATIONS OF HEMOTRANSFUSIONS IN SURGICAL PRACTICE AND THEIR PROPHYLAXIS – Performing of hemotransfusion therapy in surgical practice has certain risk factors. This is, first of all, the problem of blood components transfusion safety, associated with immune and infectious safety. The most common complications are non-hemolytic febrile reactions, protective reaction of human organism "graft versus host" with high lethality level, acute transfusion lung failure, transmissible infections morbidity. For prophylaxis of immunologic and infectious complications it is necessary to use autologic blood, its components, donor washed red blood cells, thawed deglycerinated red blood cells, white blood cell filters for WBC removal from cell blood components.

Ключові слова: імунологічні ускладнення, гемотрансмісивні інфекції, хірургія, профілактика.

Ключевые слова: иммунологические осложнения, гемотрансмиссивные инфекции, хирургия, профилактика.

Key words: immunologic complications, hemotransmissible infections, surgery, prophylaxis.

Гемотрансфузійна терапія в хірургії є одним із поширених методів лікування різноманітних станів та захворювань. Хірургічні хворі, як правило, потребують замісної гемотерапії для компенсації кількісних змін складу периферійної крові, для чого застосовуються відповідні компоненти крові. Правильна тактика застосування компонентної гемотрансфузійної терапії забезпечує максимальну її ефективність, безпеку та раціональне використання наявних ресурсів компонентів донорської крові в лікувальному закладі. Проведення гемотрансфузійної терапії в хірургії має в своїй основі значні елементи ризику. На сучасному етапі розвитку трансфузійної медицини перед хірургом, який застосовує для лікування компоненти і препарати донорської крові, виникає питання про відповідність лікувальної ефективності гемотрансфузійного засобу з потенційною безпекою його застосування. В проблемі безпеки трансфузії аллогенних гемокомпонентів необхідно виділити два ключових моменти: імунологічну та інфекційну.

Гемотрансфузійна терапія компонентами донорської крові часто викликає у пацієнтів сенсибілізацію до різноманітних антигенів розміщених на клітинах крові. Сенсибілізація пов'язана, в першу чергу, з імуногенними еритроцитними антигенами систем АВО, резус, Kell та лейкоцитними системами HLA.

Виникнення алоімунізації в організмі асоціюється з тривалим застосуванням гемотрансфузій, що часто не уможливлює проведення замісної гемокомпонентної терапії хворим, особливо при депресіях гемопоезу. Сенсибілізація до тканинних антигенів викликає труднощі у підборі гістосумісних донорів особливо хворим, які очікують алотрансплантації і значною мірою негативно впливає на приживлення та функціонування пересадженого органу або тканини.

Opelz G, Segnar D.P., Mickey M.R. (1973) доказали, що гемотрансфузії пригнічують імунну систему реципієнта, викликаючи імуносупресію [1]. Імуносупресія в організмі реципієнта виникає в результаті попадання значної кількості антигенного субстракта - ядерних клітин (лейкоцитів) з експресованими на них HLA-антигенами. Blumberg N., Heal J. M. (1994) на основі багатолітнього клінічного аналізу довели вплив гемотрансфузій на частоту метастазування пухлин, яка збільшується у 4 рази та ріст смертності онкологічних хворих, що пов'язано насамперед з імуносупресійною дією клітинних компонентів донорської крові[2]. Посттрансфузійна імуносупресія приводить до формування основних імунопатологічних синдромів: імунного, алергічного, інфекційного, лімфопроліферативного**.** Частота несприятливих наслідків гемотрансфузій імунного генезу представлена в табл. 1 [3].

Найбільш частою реакцією організму при застосуванні компонентів донорської крові в хірургії є фебрильні негемолітичні трансфузійні реакції (ФНТР), які становлять 0,5 - 1% при трансфузіях еритроцитної маси та 4-30% при трансфузіях тромбоконцентрату[4]. Причиною виникнення ФНТР є взаємодія лейкоцитів донора з антитілами реципієнта за участю комплемента, що стимулює виділення ендогенних пірогенів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин. Реакція розвивається під час, або через кілька хвилин після проведеної гемотрансфузії. Клінічна картина супроводжується ознобом, лихоманкою, нудотою, блюванням, головним болем, болем у спині, задишкою, гіпотонією. Більшість ФНТР не потребують лікування і не представляють загрози життю хворого.

Для запобігання виникнення ФНТР рекомендується призначати для трансфузії компоненти автокрові, відмиті донорські еритроцити, розморожені дегліцеровані еритроци-

Таблиця 1. Несприятливі наслідки гемотрансфузій імунного генезу (Шевченко Ю.Л., Шабалін В.Н., Заривчацький М.Ф., Селіванов Е.А., 2003 р.)

Вид ускладнень	Частота виникнення
Гострий гемоліз - гемоліз з летальним наслідком	1:500000-1:800000 1:6000-1:33000
Пізній гемоліз	1:4000
Аллоімунізація антигенами еритроцитів	1:200
Фебрильна негемолітична реакція	1:200
Аллоімунізація антигенами лейкоцитів та тромбоцитів	1:100
Алергічна реакція	1:300
Анафілаксія	1:20000-1:50000
Гостре ураження легень	1:5000
Пурпура	рідко
Хвороба "трансплантат проти господаря"	рідко
Імуносупресія	рідко

ти та застосовувати лейкофільтрацію. Кількість ФНТР не знижується при лейкофільтрації компонентів донорської крові після їх тривалого зберігання, що зумовлено накопиченням розчинних цитокінів [5].

Алогенна трансплантація, в тому числі і трансфузія компонентів донорської крові (еритроцитної маси, тромбоконцентрату, плазми) може викликати захисну реакцію організму, направлену на відторгнення трансплантата. Однак можлива і зворотна ситуація: трансплантовані імунокомпетентні клітини можуть активно діяти проти організму реципієнта. Така реакція носить назву "трансплантат проти господаря" і зустрічається у пацієнтів з підвищеним рівнем імунодефіциту та наявністю у великій кількості імунокомпетентних клітин у трансфузійному середовищі. Реакція зустрічається у 0,1-1 % хворих, яким проводилась гемотрансфузійна терапія і характеризується високим рівнем летальності до 90 % [6]. Початок реакції виникає на 2-30 день (найчастіше 7-14 день) після гемотрансфузії. Первинні прояви реакції характеризуються лихоманкою протягом 24-48 год, еритематозними макулопапульозними шкірними висипаннями, нудотою, блюванням, болем в животі, діареєю, порушеннями функціональної діяльності печінки, гіпербілірубінемією. В аналізі крові – панцитопенія, обумовлена дією донорських лейкоцитів на кістковомозкові клітини реципієнта.

Ефективної терапії для лікування цієї хвороби не існує. Незначний позитивний ефект відмічено після призначення хворим кортикостероїдних гормонів, циклоспорину А та анти-СД 3 - моноклональних антитіл [7].

Для профілактики розвитку реакції "трансплантат проти господаря" необхідно проводити трансфузію компонентів крові без лейкоцитів, а також гамма-опромінених компонентів донорської крові у дозі 25 Гр для пригнічення проліферації Т-лімфоцитів. Проведення гамма-опромінення компонентів донорської крові особливо показане при трансфузіях хворим з онкозахворюваннями (нейробластома, медулобластома, рабдоміосаркома тощо), які отримують хіміотерапію у великих дозах. Потрібно мати на увазі, що термін зберігання опроміненої еритроцитної маси до її застосування повинен бути мінімальним, що пов'язане із накопиченням значної концентрації калію [5].

Тяжкою формою пострансфузійного ускладнення є розвиток гострої трансфузійної легеневої недостатності (ГТЛН), або гострого респіраторного дистрес-синдрому.

ГТЛН проявляється розвитком набряку легень. Ураження легень, з однієї сторони, обумовлено наявністю в трансфузійному середовищі HLA-антитіл у високій концентрації, з іншої – ішемією легеневої тканини, яка виникає через накопичення біологічно активних речовин у трансфузійному середовищі особливо при трансфузії компонентів донорської крові з тривалим (15 діб і більше) терміном зберігання, а також під дією вільних радикалів, джерелом яких є поліморфноядерні лейкоцити, які викликають пероксидне окислення ліпідів, що призводить до пошкодження мембран клітин [8]. ГТЛН може проявлятися через кілька хвилин з початку трансфузії до 40 годин після її закінчення. Характерними клінічними ознаками захворювання є швидко наростаюча задуха, ціаноз, озноб, лихоманка, непродуктивний кашель, гіпотензія. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки в обох легенях виявляються периферійні інфільтрати вузлуватого типу, затемнення в нижніх відділах легень без збільшення розмірів серця та розширення судин. Аускультативна картина характеризується наявністю дифузної крепітації та ослабленим диханням.

Захворювання перебігає 7-10 днів при високій летальності до 10-20 % [9]. Лікування ГТЛН включає: кисневу вентиляцію легень, призначення діуретиків, високих доз кортикостероїдів, інфузій 10 % розчину альбуміну.

Для запобігання виникнення ГТЛН необхідно застосовувати автологічну кров, її компоненти, відмиті донорські еритроцити (бажано від одного донора), розморожені деглі-цериновані еритроцити. При наявності лейкофільтрів провести фільтрацію свіжозаготовленої еритроцитної маси під час проведення трансфузії.

В основі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) лежать масивні гемотрансфузії і попадання в кровообіг мікроагрегатів, що викликає первинне ураження зони мікроциркуляції в малому колі кровообігу без ураження дихальних шляхів та альвеол. Був встановлений зв'язок між мікроагрегатами, які блокують прекапіляри діаметром 40-150 мкм та випадками виникнення ГРДС. Навіть трансфузії 2-3 доз донорської крові, з наявністю в них значної кількості мікроагрегатів, можуть викликати розвиток ГРДС. Смертність від ГРДС є досить високою (40-70 %) і на сьогодні немає тенденції до її зниження.

Трансфузія лейкоцитконтамінованих компонентів крові може призвести до трансмісії інфекційних захворювань. Недавніми дослідженнями доказано, що кількість післяопераційних інфекцій на 20-30 % вище у реципієнтів, яким проводились гемотрансфузії [10]. Основне місце серед трансмісивних інфекцій займають віруси, серед яких найбільш поширена латентна форма. Всі без винятку віруси та більшість мікробів здатні персистувати в організмі.

На сьогодні відомо чотири групи гемотрасмісивних інфекцій: 1 група – вірусні гемотрансфузійні інфекції (ВІЛ-1/2 , вірусні гепатити А, В, С, D, E, F, G, TTV, SEN-V; HTLV-I,II; цитомегаловірус (ЦМВ); вірус простого герпесу I,II типів; парвовірус B_{19}; вірус Фунт-Бекара; вірус вітряної віспи, оперізувального лишаю, герпесу людини V, VII,VIII типів тощо.

2 група – бактеріальні гемотрансмісивні інфекції. До них належать: сифіліс, бруцельоз, рікетсіози, проказа, сальмонельоз.

3 група – інфекції, що спричиняються найпростішими: малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трипаноплазмоз.

4 група. Це група інфекцій, які матимуть важливе значення у найближчому майбутньому (пріони, віруси геморагічних лихоманок, енцефалітів, бактерії, які здатні утворювати L – форми тощо) [3].

Доречно зазначити, що це не весь перелік усіх відомих інфекцій, що передаються через донорську кров, її компоненти і через які можуть виникати проблеми інфекційної безпеки в хірургії.

Заклади служби крові України здійснюють тестування донорської крові лише на наявність збудників гепатитів В та С, ВІЛ 1/2, сифілісу, що унеможливлює запобігання інфікування хірургічних хворих іншими трансмісивними інфекціями через проведення гемотрансфузійної терапії. Встановлено, що велика кількість патогенних вірусів зв'язана з лейкоцитами, які після трансфузії можуть викликати захворювання реципієнта (табл. 2).

Таблиця 2. Кількість лейкоцитів в одній дозі компонента донорської крові

№ п/п	Компонент донорської крові	Кількість лейкоцитів в 1 дозі
1.	Цільна донорська кров	1×10^9
2.	Еритроцитна маса	1×10^8
3.	Відмиті еритроцити	1×10^7
4.	Відмиті дегліцериновані еритроцити	1×10^6
5.	Тромбоцитна маса	1×10^7
6.	Плазма отримана аферезом	1×10^6

Необхідно відмітити асоційованість деяких вірусів з лейкоцитами, наприклад, вірус грипу- з нейтрофілами; віруси поліомієліту, СНІДу, кору – з моноцитами; віруси Епштейн – Барра, гепатиту В, паротиту, краснухи, цитомегаловіруси (ЦМВ), пріони – з лімфоцитами.

Деякі віруси знаходяться не тільки в лейкоцитах, але і в плазмі. Це, перш за все, стосується вірусів - ВІЛ 1/2, гепатитів В та С, герпес-вірусів [9]. Трансфузії компонентів донорської крові, що містять життєздатні лейкоцити, можуть у 2-10 % закінчуватися інфікуванням реціпієнта ЦМВ- інфекцією, що підтверджено дослідженнями проведеними в Російській Федерації (2001), які виявили у інфікованих осіб в лейкоцитах білки ЦМВ [9,10].

За даними літературних джерел, гранулоцити у перші години після заготівлі донорської крові або її компонентів, які мають фагоцитовані бактеріальні агенти, можуть бути причиною трансмісивної передачі інфекції, а також її активації у післяопераційному періоді. Сьогодні ефективним методом видалення вірусів із донорської крові, її компонентів вважається лейкофільтрація за допомогою спеціальних лейкоцитних фільтрів. Фільтрування донорської крові, її компонентів рекомендується проводити не пізніше 24 годин після ексфузії, але не раніше ніж через 4-8 годин їх інкубації при температурі 22^{0}С для завершення фагоцитозу гранулоцитами збудників інфекцій. Присутність плазми в клітинному компоненті крові (гематокрит 0,6-0,7 л/л) краще сприяє затримці лейкоцитів при фільтрації та попереджує руйнацію еритроцитів.

Використання лейкоцитних фільтрів при проведенні гемотрансфузій зменшує кількість післяопераційних інфекційних ускладнень з 20 до 2 % [11, 12]. Рада Європи з трансфузійної медицини рекомендує застосовувати трансфузії клітинних компонентів донорської крові з вмістом лейкоцитів не більше $1,0 \times 10^6$ в одній дозі та свіжозамороженої плазми (СЗП) з вмістом лейкоцитів не більше $5,0 \times 10^4$.

У більшості країн Європи, Росії, США, Японії (табл.3) протягом двох останніх десятиріч розроблені різні типи лейкофільтрів для видалення лейкоцитів із консервованої крові, еритроцитної маси, тромбоконцентрату, плазми [3]. У фільтрах використовується целюлоза і синтетичні матеріали (поліпропілен, поліуретан), які проходять спеціальну обробку. Механізм лейкофільтрації залежить від особливості структури та складу фільтрувального матеріалу, дія якого направлена на адгезію (приклеювання) лейкоцитів і частково тромбоцитів до волокон, а також до їх механічної затримки при проходженні через пори фільтра.

Таблиця 3. Лейкоцитні фільтри

Покоління фільтрів	Розмір пор, мкм	Механізм фільтрації	Ефективність фільтрації
Перше	170-260	Просіюючий фільтр	Затримує великі фрагменти. Рекомендується як стандартний фільтр крові, еритроцитної маси, тромбоконцентрату, плазми
Друге	20-40	Мікропористий просіюючий фільтр	Затримує 75-90 % лейкоцитів. Рекомендується для фільтрації крові, еритроцитної маси разом з 170 мкм фільтром
Третє	Пори відсутні	Адгезивний фільтр	Затримує 99,9 % лейкоцитів. Рекомендується для фільтрації крові, еритроцитної маси та тромбоконцентрату разом з 170 мкм фільтром

Крім механічної затримки лейкоцитів, велике значення має міжклітинна взаємодія лейкоцит-лейкоцит, лейкоцит-тромбоцит. У верхніх шарах фільтру, як правило, приклеюються і осідають нейтрофіли, а лімфоцити та тромбоцити затримуються механічним шляхом у нижніх шарах. Оптимальним діаметром пор у верхніх шарах лейкофільтра вважається 30 мкм, в нижніх –15-20 мкм. Лейкофільтрація крові та її компонентів може проводитися під час її заготівлі у відділенні трансфузіології лікувального закладу (станції переливання крові), або під час проведення приліжкової трансфузії. Лейкофільтрацію еритроцитної маси необхідно проводити не пізніше 48 годин після її заготівлі.

Однією із властивостей лейкоцитних фільтрів є абсорбція біологічно активних субстанцій, які накопичуються у клітинних компонентах крові та плазмі в результаті розпаду лейкоцитів. Дані з видалення біологічно активних субстанцій при трансфузії СЗП з використанням лейкоцитних фільтрів IV покоління представлено в табл. 4[13].

У таких країнах як: Франція, Канада, Німеччина, Португалія узаконено обов'язкове фільтрування усіх компонентів донорської крові[14]. В інших країнах проводиться лейкофільтрація лише тромбоконцентрату та плазми.

Причинами недостатнього застосування лейкофільтрації в закладах служби крові та лікувальних установах України є відсутність власного виробництва лейкофільтрів та проблеми з фінансовим забезпеченням, що не дозволяє їх закупівлю в інших країнах.

Таблиця 4. Видалення біологічно активних субстанцій при трансфузії СЗП з використанням лейкоцитних фільтрів

Біологічно активні субстанції	Показники не фільтрованої донорської плазми	Показники донорської плазми, яка пройшла лейкофільтрацію
Гістамін (нмоль/л)	11,3	6,2
ECP* (нг/мл $^{-1}$)	2,8	1,1
EXP*(нг/мл $^{-1}$)	19,1	12,0
MPO*(нг/мл $^{-1}$)	691	205

*ECP- еозинофільний катонічний білок; EXP- еозинофільний білок X; MPO - мієлопероксидаза.

Таким чином, для запобігання виникнення імунологічних та інфекційних ускладнень при застосуванні донорської крові, її компонентів в хірургії рекомендується:

- відмовитися від трансфузій цільної донорської крові;
- максимально зменшити застосування гемотрансфузій;
- ширше впроваджувати в лікувальну практику автогемотрансфузії компонентів крові;
- при використанні компонентів донорської крові застосовувати сучасні технології проведення гемотрансфузії, які забезпечують максимальну безпеку пацієнта.

Література

1. Opelz G., Sednar D.P., Mickey M.R. et al. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants // Transplant Proc.-1973. – Vol. 5, № 3.- P. 253-259.
2. Blumberg N., Heal J.M. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection // Arch. Path. Lab. Med. – 1994. – Vol. 118, № 3. – P. 458-465.
3. Руководство по общей и клинической трансфузиологии // С.Пб.: Фолиант. -2003. –С. 578-581; 586-587.
4. Perrota P.L., Snyder E.L. Non-infectious complications of transfusion therapy // Blood Rev. – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 69-83.
5. Колосков А.В. Иммунные негемолитические реакции и осложнения гемотрансфузий //Гематология и трансфузиология.-2004.- т.49, №3- С.35-42.
6. Brubaker D.B. Transfusion-associated graft-versus-host disease// Hum. Pathol.- 1986.- Vol.17, № 11.- P. 1085-1088.
7. Sakurai M., Moizumi Y., Ushida S. et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patient: early diagnosis and therapy/ / Am. J. Hematol. – 1998. – Vol. 58, № 1. – P. 84-86.
8. Marik P.F., Sibbard W.J. Effects of stored blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis // JAMA. – 1993. – Vol. 269, № 12. – P. 3024-3029.
9. Голубеева А.В., Мартинова М.В., Жибурт Е.Б. Неблагоприятные эффекты, связанные с лейкоцитами, при гемотрансфузиях в хирургии/ / Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- С.Пб.-№ 6. - 2001.- С. 99-103.
10. Гайдукова С.М., Видиборець С.В. Трансфузіологія. Кн.1.-К.-2004- С. 340-349.
11. Jensen L.S., Andersen A.J., Christiansen P.M. Postoperative infection and natural killer function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery // Brit. J. Surg. – 1992. – Vol. 79, № 10. – P. 513-516.
12. Jensen L.S., Hokland M.E., Hielsen H.J.// Leukocyte filtration in elective colorectal surgery. Reduced transfusion associated immunosuppression after bedside procedures// Ugeskr. Laeger. – 1997. – Vol. 18, № 4. – P. 5093-5097.
13. Кузнецова Ю.В. Обзор научной литературы по проблеме удаления лейкоцитов из донорской плазмы // Трансфузиология.- № 2.- 2005.- С.- 108-114.
14. Мельникова В.Н., Плешаков В.Т., Селиванов Е.А., Беляева З.Т. Лейкофильтрация крови и ее компонентов: теоретические и практические аспекты // Материалы Российской науч.-практ.конф. "Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии." – С.Пб. - 2002. – С. 56-59.

Бех М.Д., Кулянда І.С.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОСТЕОМІЄЛІТУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЗАСТОСУВАННЯ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОСТЕОМІЄЛІТУ – У статті наводяться дані про успішне застосовування у 23 хворих ембріональної кісткової тканини для закриття кісткових дефектів, що утворювались після оперативного лікування хронічного остеомієліту. Для заповнення кісткових порожнин застосовували як цілісні трансплантати так і дрібні кусочки кісткової тканини розміром 1,5 х 1 см.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА – В статье приведены данные об успешном использовании у 23 больных эмбриональной костной ткани для закрытия костных деффектов, образовавшихся после оперативного лечения хронического остеомиелита. Для заполнения костных полостей использовали как целостные трансплантаты так и мелкие кусочки эмбриональной костной ткани размером 1,5 х 1 см.

USAGE OF EMBRYONAL BONE TISSUE FOR TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS – The article represents the data of successful usage of embryonal bone tissue in 23 patients for closing bone defects to be formed after operative treatment of chronic osteomyelitis. For filling the bone cavities used both the integral grafts and small pieces of embryonal bone tissue measuring 1,5г1 cm.

Ключові слова: хронічний остеомієліт, ембріональна кісткова тканина.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, эмбриональная костная ткань.

Key words: chronic osteomyelitis, embryonal bone tissue.

ВСТУП За нормальних умов основна частина репаративних процесів кісткової тканини проходить за рахунок остеобластів окістя. Останні проникають у зону ураження і відновлюють цілісність кістки. З віком швидкість та ступінь відновлення кісткової тканини зменшуються. Це, очевидно, можна пояснити зменшенням кількості прогеніторних клітин, а також іншими причинами, зокрема, такими як остеопороз, інволюція ендокринної системи. Відомо також, що всі травматичні ушкодження при переломах кісток супроводжуються як пошкодженням окістя так і розладами місцевого кровообігу. Дані порушення також можуть бути зумовлені травматичністю лікувальних заходів, нестабільністю фіксації уламків та порушеннями режиму функціонального навантаження кінцівки. Розлади місцевого кровообігу впливають на виникнення розладів репаративних процесів як безпосередньо (порушення кровопостачання), так і опосередковано - через порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини [3, 9, 10].

Джерелом клітинних елементів для реконструкції кісткової тканини можуть бути клітини, отримані шляхом диференціювання з клітин попередників різного ступеня зрілості (ембріональні стовбурові клітини, фібробластоподібні і стромальні клітини кісткового мозку, мезенхімальні стовбурові клітини пуповинної крові, стовбурові клітини плаценти, фетальні тканини [2, 5, 8, 10, 11].

В літературі наводяться дані про успішне застосування кісткової тканини ембріонів і плодів людини в хірургічній практиці у зв'язку із відсутністю виражених її антигенних

властивостей, високою біологічною активністю і стимулювальною дією на репаративний остеогенез [4, 6, 7].

Ми наводимо власний досвід застосування ембріональної кісткової тканини при ушкодженнях опорно-рухового апарату.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Застосовувалась кісткова тканина плодів людини три-п'ятимісячного віку консервована в глюкозо-сольовому розчині з антибіотиками при температурі +4^0 С. Забір тканин проводився в операційній при дотриманні усіх правил асептики і антисептики в перші 8 год після аборту. Протипоказанням до забору матеріалу було захворювання матері на інфекційні захворювання. Взяту тканину клали в лоток з антисептиком, промивали і переносили в стерильні банки, заповнені консервантом. Банки герметично закривали і переносили в холодильну камеру. У всіх випадках здійснювався бактеріологічний контроль. Через кожні 10 діб, консервуючи середовище, міняли з метою видалення продуктів метаболізму.

Приготовлені таким чином трансплантати вважались придатними до застосування через 11 діб після консервування. При цьому вважалось, що в процесі такого консервування, виходячи із концепції академіка В.П.Філатова про біогенні стимулятори, кісткова тканина набувала більш вираженої біологічної активності.

Кісткові трансплантати, приготовлені за вказаною методикою, ми застосовували для остепластичного закривання кісткових дефектів, що утворювались після оперативного лікування хронічного остеомієліту у 23 хворих. Для заповнення кісткових порожнин у двох з хворих хронічним гематогенним остеомієлітом і у 21 хворого з післятравматичним гнійним остеомієлітом застосовували як цілісні трансплантати так і дрібні кусочки кісткової тканини розміром 1,5 х 1 см. Травматичний остеомієліт в основному мав місце після внутрішнього металоостеосинтезу і при консервативному лікуванні відкритих переломів.

Розподіл хворих за віком показано у таблиці.

Вік пацієнта	Кількість
Від 6 до 18 років	3
Від 19 до 26 років	5
Від 28 до 49 років	15
Всього	23

Комплексне лікування хронічного остеомієліту проводилось за наступними принципами [1]:

- радикальна санація гнійно-некротичного вогнища;
- принцип спокою (залежно від ступеня розвитку кісткової мозолі, локалізації і поширення остеомієлітичного процесу, стану м'яких тканин, шкірних покривів, об'єму рухів у суміжних суглобах застосовували зовнішній позавогнищевий остеосинтез, внутрішній остеосинтез);
- підготовка ложа для кісткового трансплантата таким чином, щоб він щільно прилягав до останнього і створювались умови для його васкуляризації;
- заповнення кісткового дефекту відповідними за розмірами кістковими трансплантатами. Трансплантати по можливості прикривали окістям і м'язами;
- принцип раціональної антибіотикотерапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Складним питанням кістково-пластичної хірургії хронічного остеомієліту залишається проблема зривання дефектів кістки, котрі утворюються після радикальної секвестректомії. Ми наводимо приклад власного клінічного спостереження. Хвора В. 9 років. Діагноз: хронічний післятравматичний остеомієліт лівої великогомілкової кістки. Норицева форма. Після проведеної секвестректомії, котра була проведена в межах зони гнійно-некротичної деструкції межі останньої визначали візуально, оцінюючи колір, структуру кістки, ступінь її кровоточивості. Після проведеної операції діаліз великогомілкової кістки перетворився на тотальний секвестр, тобто великогомілкова кістка складалася з окремих фрагментів (рис. 1).

Проведена пластична операція із використанням кісткової тканини, взятої від 4-5-місячного плода людини (рис. 2).

Через три місяці після оперативного втручання відмічається клінічно та рентгенологічно процес регенерації кісткової тканини (рис. 3).

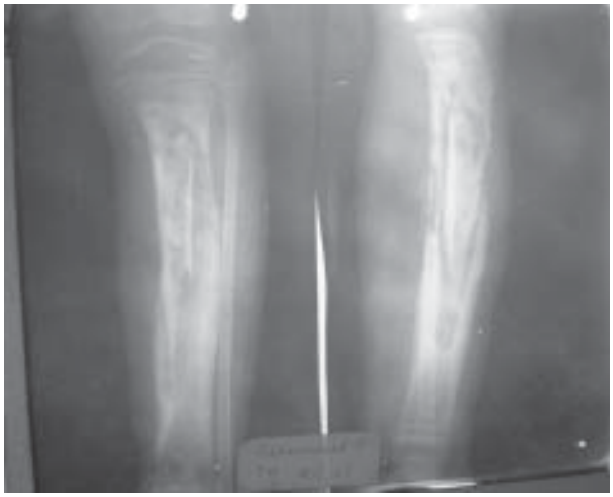


Рис. 1.

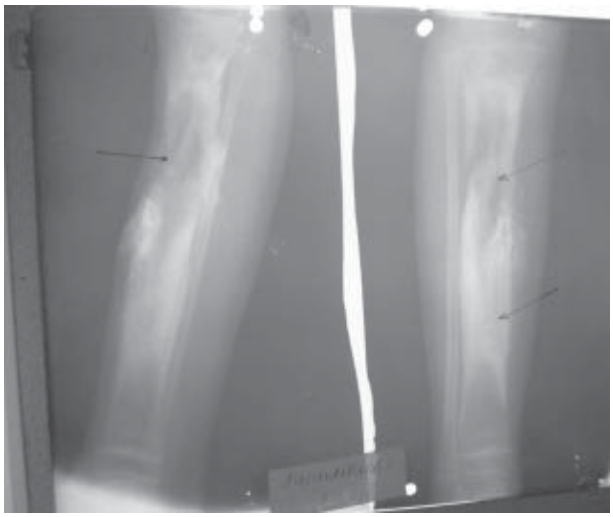


Рис. 2.

Рис. 3.

Через 2 роки і три місяці після операції на контрольних рентгенограмах відмічається повне відновлення великогомілкової кістки, йде формування кістково-мозкового каналу (рис. 4).

Рис. 4.

Післяопераційний період у більшості хворих перебігав без ускладнень. У двох хворих спостерігали часткову секвестрацію трансплантатів. В одного хворого після оперативного втручання з приводу хронічного остеомієліту наступила повна резорбція трансплантату без позитивного результату лікування.

Віддалені результати (до 6 років) простежено в 11 хворих. Згідно з нашими спостереженнями кісткова порожнина після трансплантації кісткової тканини виповнювалась у терміни від 3-х до 5-и місяців.

ВИСНОВКИ Отже, отримані нами і наведені вище результати лікування хронічного остеомієліту дають можливість зробити висновок про доцільність та ефективність застосування консервованої кісткової тканини плодів людини 4-5-місячного віку для заміщення дефекту кістки, що утворився після секвестректомії.

Література

1. Актуальні питання кістково-гнійної хірургії / Вернигора І.П., Гайко Г.В., Грицай М.П. та ін. – К., 1995. – 214 с.

2. Дулаев А.К., Гололобов В.Г., Деев Р.В. и др. Остеогенные клетки и их использование в травматологи. Медицинский академический журнал. – 2003. – № 3. – С. 59-66.

3. Калашніков А.В. Діагностика, лікування та профілактика розладів репаративного остеогенезу при переломах кісток. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 85-річчю Інституту травматології та ортопедії АМН України "Актуальні питання сучасної ортопедії та травматології 19-21 травня". – 2004. – К., – С 243-249.

4. Малахов О.А., Сухих Г.Т., Омельяненко Н.П., Петров И.А. Изучение влияния фетальных тканей на репарацию костей в эксперименте / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Том 126. – с. 96.

5. Пикалюк В.С., Ивченко В.К., Романюк Б.П. Регенерация скелета и факторы, определяющие ее. – Луганск, 1995. – с. 152.

6. Суббота Н.П., Грищенко В.И. Криоконсервированные клетки и ткани плодов человека как источник трансплантационного материала / / Криобиология.— 1991.— № 1.— С. 3–8.

7. Суббота Н.П., Пашинский П.П., Розанова З.Д. Биологические свойства криоэкстрактов эмбриональных тканей // Проблемы криобиологии.— 1998.— Вып. 3.— С. 35–42.

8. Сухих Г.Т., Малайцев В.Д., Богданова И.М., Дубровина И.В. - Мезенхимальные стволовые клетки // Бил. эксперим, биол. – 2002. – Т.133. – № 2. – С 124-131.

9. Riminucci1 M., Bianco P. Building bone tissue: matrices and scaffolds in physiology and biotechnology // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2003. – 36. – P. 1027-1036.

10. Warren L. et al. Human mesenchymal stem cells tissue development in 3D PET matrices // Biotechnol. Prog. – 2004. – 20. – P. 905-912.

11. Barry W. Oakes Orthopaedic tissue engineering: from laboratory to the clinic // Bone and join disorders: prevention and control. – P. s35-s38.

12. Brittberg M. et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation // N. Engl. J. Med. – 1994. – 331. – P. 889-895.

Гриза П.В.

ВІРУСНА БЕЗПЕКА В ТРАНСФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ДОСЯГНЕННЯ

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВІРУСНА БЕЗПЕКА В ТРАНСФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ДОСЯГНЕННЯ – Однією із важливих проблем сучасної трансфузійної терапії є небезпека передачі вірусної інфекції через кров, її компоненти та виготовлені з них біопрепарати. В статті розглянуті шляхи поширення вірусної інфекції через гемотрансфузії, методи вірусінактивації біопрепаратів та вірусної елімінації із застосуванням спеціальних лейкоцитних фільтрів.

ВИРУСНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ И ПУТИ ЕЁ ДОСТИЖЕНИЯ – Одной из самых важных проблем современной трансфузионной терапии является безопасность передачи вирусной инфекции через кровь, её компоненты и изготовлены из них биопрепараты. В статье рассмотрены пути распространения вирусной инфекции через гемотрансфузии, методы вирусинактивации биопрепаратов и вирусной элиминации с применением специальных лейкоцитных фильтров.

VIRAL SAFETY IN TRANSFUSION THERAPY AND WAYS OF ITS ACHIEVEMENT – One of the important issues of contemporary transfusion medicine is transmission of viral infections through blood, its components and biodrugs, produced from them. The ways of viral infections distribution through hemotransfusions, methods of virus inactivation of biodrugs and virus elimination using special leukocyte filters are described in the article.

Ключові слова: компоненти донорської крові, біопрепарати, вірусні інфекції, вірусна безпека.

Ключевые слова: компоненты донорской крови, биопрепараты, вирусные инфекции, вирусная безопасность.

Key words: donor blood components, biodrugs, virus infections, virus safety.

Однією із важливих проблем сучасної трансфузіології є небезпека передачі інфекційних захворювань через кров, її компоненти та виготовлені з них біопрепарати. Особливу загрозу представляють вірусні гемотрансмісивні інфекції. Під гемотрансмісивним шляхом поширення вірусних інфекцій слід розуміти такий інфекційний процес, який виникає внаслідок трансфузії інфікованої вірусами донорської крові, її компонентів та виготовлених з них препаратів, або від контакту людини з вірусінфікованими зразками крові та її компонентами, який характеризується появою у реципієнта клінічних симптомів захворювання, типових морфологічних

змін в органах та наростанням у крові титру специфічних антитіл. На сьогодні відомо до 30000 вірусів, серед яких значна частина патогенна для людини. Їх ідентифікація є складним завданням. Кожний з патогенних вірусів має свій характерний шлях передачі та розвитку в організмі людини. Віруси, які викликають гострі короткотривалі захворювання передаються повітряно-крапельним, або оральним шляхами. Віруси, які викликають персистуючу групу захворювань, можуть передаватися при трансфузії крові, її компонентів та препаратів, оскільки вони можуть бути присутніми в організмі людини протягом тривалого терміну. Віруси, які викликають системне ураження організму, потрапляють до своїх органів-мішеней через кров, лімфу або нервову систему. Як тільки вірус проникає у кров'яне русло, він може вільно знаходитися у плазмі, або зв'язуватися з клітинами крові і, в першу чергу, з лейкоцитами. Незважаючи на значний прогрес у пониженні вірусної контамінації при заготівлі, виробництві та трансфузіях компонентів і препаратів крові за рахунок застосування сучасних технологій трансфузійної медицини та більш чутливих методів тестування, ризик передачі вірусних агентів при гемотрансфузії залишається високим. Необхідно враховувати, що інфекційні агенти у відповідь на стресові умови (стерилізація, опромінення, дія дезінфектантів тощо) втрачають здатність росту на живильних середовищах під час проведення контролю стерильності виготовлених компонентів та препаратів плазми крові. Однак, завдяки перебудові свого генетичного апарату за допомогою сенсорних і регуляторних механізмів, вони здатні до активного метаболізму, попадаючи в організм. Не виключено, що так звані дормантні (англ. dormant – сплячий) форми збудників інфекцій можуть реверсувати в організмі хворого після проведення гемотрансфузії [1]. На сьогодні відомо 2 групи вірусних гемотрансфузійних (трансмісивних) інфекцій.

1 група. ВІЛ-1/2, вірусні гепатити A, B, C, D, E, F, G; віруси TTV, SEN–V; HTLV-I,II; цитомегаловірус; вірус простого герпесу I,II типів; парвовірус В 19; вірус Фунт-Бекара; вірус вітряної віспи, оперізуючого лишаю, герпесу людини V, VII,VIII типів.

2 група. Це група вірусних інфекцій, які матимуть важливе значення у найближчому майбутньому: пріони, віруси геморагічних лихоманок, енцефалітів тощо. Доречно зазначити, що це не весь перелік усіх відомих вірусних інфекцій, що передаються через кров і через які можуть виникати серйозні проблеми з інфекційної безпеки у трансфузійній медицині [2].

Трансфузійний (трансмісивний) шлях передачі вірусних інфекційних захворювань призводить до розвитку тяжких форм, перш за все тому, що компоненти та препарати донорської крові вводяться пацієнтам, які вже ослаблені за рахунок основного захворювання. Крім цього, при застосуванні вірусінфікованих компонентів крові, її біопрепаратів безпосередньо в судинне русло вводиться надзвичайно висока доза інфекційного агента.

Заклади служби крові України проводять тестування донорської крові лише на віруси ВІЛ 1/2, вірусні гепатити В, С, сифіліс. Однак більшість розвинутих країн світу включило обов'язкове тестування зразків крові на цитомегаловірус (ЦМВ), Т-лімфотропний вірус людини 1 типу (HTLV-1), який є причиною захворювання на Т-клітинну лейкемію. Так, за даними Silivan M.T. (2002 р.) у США в 1997 р. 8030 доз донорської крові (0,14%) було забраковано в зв'язку з позитивними маркерами на HTLV-1.

Статистичні дані Центру з питань інфекційної безпеки донорської крові Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України показують на значну поширеність вірусних інфекцій серед донорів крові України (табл. 1).

Сучасні лабораторні технології не дають повної гарантії виявлення у донорській крові вірусної інфекції, особливо у серонегативному періоді (так зване „сероконверсійне вікно") вірусоносійства, тобто проміжку часу від моменту зараження донора (пацієнта) і появи антитіл до вірусів [3].

Перехрестенко П.М., Захаренко А.З., Федоровська Є.А. (2004) визначають наступні терміни серонегативного періоду при інфікуванні гемотрансмісивними вірусами, які представлені в табл. 2 [4].

Таблиця 1. Поширеність вірусних інфекцій серед донорів крові України за 2000-2004 рр. на 100000 донацій

Роки	Вірусні інфекції		
	ВІЛ 1/2	Гепатит В	Гепатит С
2000	84,6	1460,5	2478,9
2001	99,4	1245,0	2700,5
2002	94,6	1350,0	2921,6
2003	108,5	1392,8	2775,4
2004	101,1	1293,2	2337,4

Таблиця 2. Терміни серонегативного періоду при інфікуванні гемотрансмісивними вірусами

Назва вірусу	Дні	
	діапазон коливань	середня кількість днів серонегативного періоду
HIV ½	6-38	22
HCV	54-193	82
HBV	37-81	59
HDV	7-63	35
HTLV	36-72	51

Не виключається можливість взяття крові (плазми) у донора в періоді „сероконверсійного вікна", коли вірус в його крові був неактивним, а скринінгові тести були від'ємними, що уможливлює включення плазми такого донора у виробничий пул, як доброякісної сировини для виробництва біопрепаратів. Встановлено, що серед здорових донорів плазми при від'ємних серологічних маркерах, кількість плазмодач в періоді „сероконверсійного вікна" становить: 30-54 дози з гепатиту В; 33-36 доз з гепатиту С; 1,5 з вірусів ВІЛ 1/2 на один мільйон плазмодач. Це означає, що один із кожних 10 пулів плазми може мати одну дозу плазми, інфікованої вірусом гепатиту В і дві дози плазми інфікованої вірусом гепатиту С [4]. Отримані біопрепарати з пула такої плазми є джерелом поширення вірусної інфекції серед пацієнтів при проведенні трансфузійної терапії. Верифікація вірусів гепатитів В, С, ВІЛ 1/2 в донорській крові проводиться в закладах служби крові України виключно імуноферментним методом, який за чутливістю та специфічності значно уступає сучасним NAT-технологіям.

У багатьох країнах світу контроль вірусної безпеки донорської крові, її компонентів і біопрепаратів проводиться із застосуванням NAT- технології (NAT- мініпул-тестування) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР являє собою процес багаторазового збільшення числа копій (ампліфікації) фрагментів ДНК – мішені, що каналізується in vitro термостабільною ДНК-полімеразою, і дозволяє виявити ту чи іншу специфічну ділянку геному в донорській крові. Тривалість дослідження зразка донорської крові методом ПЛР становить в середньому 4-6 годин. Аналітична чутливість для виявлення ДНК (РНК мікроорганізмів) складає $1x10^2$-$1x10^4$ геноеквівалент/мл (10-1000 мікроорганізмів в пробі), специфічність становить 85-100%. Метод значно скорочує виявлення "сероконверсійного вікна" для вірусу гепатиту В на – 25 днів, гепатиту С – 59 днів, ВІЛ 1/2 - 11 днів. Аналіз можливості зараження трансмісивними вірусами після проведеного NAT-тестування донорів показав, що її впровадження в закладах служби крові, дозволила багатьом країнам Європи, а також США, Японії наблизитися до низької частоти інфікування: 1 випадок на декілька мільйонів трансфузій [5].

Доведено, що велика кількість патогенних вірусів зв'язана з лейкоцитами. Лейкоцити у дозі $2 x 10^5$ є безпосередніми носіями вірусів, які після трансфузії викликають захворювання реципієнта. Необхідно відмітити асоційованість деяких вірусів з білими клітинами крові, наприклад, вірус грипу-з нейтрофілами, віруси полімієліту, СНІДу, корус моноцитами, віруси Епштейн – Бара, гепатиту В, паротиту, краснухи, цитомегаловіруси (ЦМВ), пріони-з лімфоцитами[6]. За даними літературних джерел, гранулоцити у перші години після заготівлі крові та її компонентів, які мають фагоцитовані бактеріальні агенти, до закінчення процесу їх повного поглинання, можуть бути причиною трансмісивної передачі інфекції, а також її реактивації в організмі хворого, особливо у післяопераційному періоді. Вірусна безпека при трансфузії у 95% випадків обумовлена лейкоцитами, які у значній кількості містяться у виготовлених компонентах донорської крові (табл.3).

Таблиця 3. Наявність лейкоцитів у донорській крові, плазмі та клітинних компонентах

Показник	Донорська кров	Плазма	Концентрат тромбоцитів	Еритроцитна маса	Еритро-концентрат
Кількість лейкоцитів в дозі	100%	$0,1 \times 10^9$	$4,45 \times 10^7$	$3,0 \times 10^9$	$1,2 \times 10^9$

Проблема вірусної безпеки компонентів та препаратів крові загострюється у зв'язку з відсутністю в закладах служби крові України надійних та ефективних методів вірусінактивації.

Одним із способів запобігання інфікування хворого є застосування фільтрації донорської крові за допомогою спеціальних лейкоцитних фільтрів, що значно знижує ризик передачі вірусів через компоненти донорської крові. Сьогодні в світі універсальних лейкоцитних фільтрів не існує. Європейські країни та Росія виробляють лейкоцитні фільтри різного застосування - для фільтрації цільної донорської крові та еритроцитної маси, плазми, концентрату тромбоцитів. Фільтри мають різну робочу ємність, як правило, один лейкоцитний фільтр розрахований для фільтрації 1,6 л плазми, або 4-10 доз концентрату тромбоцитів, або 1-2 дози еритроцитної маси. У більшості країн Європи, США, Японії протягом двох останніх десятиріч розроблені і застосовуються різні типи фільтрів для видалення лейкоцитів із консервованої донорської крові, еритроцитної маси, тромбоконцентрату та плазми. У лейкоцитних фільтрах використовується целюлоза і синтетичні матеріали (поліпропілен, поліуретан), які проходять спеціальну обробку. Механізм лейкофільтрації (лейкоделпеції) залежить від особливості структури та складу фільтрованого матеріалу і його дія направлена на адгезію (приклеювання) лейкоцитів та частково тромбоцитів до волокон, а також до механічної затримки при проходженні їх через пори фільтру. Крім цього, велике значення має міжклітинна взаємодія лейкоцит-лейкоцит, лейкоцит-тромбоцит. Так, у верхніх шарах фільтру приклеюються і осідають нейтрофіли, а лімфоцити та тромбоцити затримуються у нижніх шарах. Оптимальним діаметром пор у верхніх шарах лейкофільтра вважається -30 мкм та 15-20 мкм у нижніх. Ступінь очищення за допомогою лейкофільтрів становить $2,0 \times 10^5$ лейкоцитів в одній дозі еритроцитної маси та $2,0 \times 10^4$ у дозі донорської плазми. Втрата компонентів донорської крові при лейкофільтрації становить в середньому 20 –30 мл[7].

Лейкоделпеція все ширше входить у практику проведення гемотрансфузійної терапії в лікувальних закладах. У таких країнах як Франція, Канада, Німеччина, Португалія узаконено обов'язкове фільтрування усіх компонентів донорської крові. В інших країнах лейкофільтрація проводиться тільки тромбоконцентрату та плазми. Причинами недостатнього застосування лейкоделпеції в Україні є проблеми з фінансовим забезпеченням закладів служби крові, лікувальних установ для закупівлі лейкоцитних фільтрів в інших країнах та відсутність їх власного виробництва.

Показаннями до застосування компонентів донорської крові, збіднених лейкоцитами з використанням лейкоцитних фільтрів є:

1. Багаторазові трансфузії компонентів донорської крови (10 разів і більше).
2. Гемотрансфузіїї дітям.
3. Проведення гемотрансфузії вагітним та при пологах і післяпологовому періоді.
4. Наявність у хворого пострансфузійних реакцій та ускладнень.
5. Трансфузії хворим з тяжким алергічним та імунологічним анамнезом.
6. Проведення гемотрансфузії трансплантаційним хворим, або пацієнтам, які очікують трансплантації органів і тканин.
7. Трансфузії компонентів донорської крові хворим старших 65 років.

Необхідно відмітити, що післяопераційні інфекційні ускладнення у хірургічних хворих виникають у 5 % випадків, але їх частота збільшується до 20 - 30 % у пацієнтів, які отримали 2 дози і більше трансфузій донорської крові та її компонентів. При застосуванні лейкофільтрів частота післяопераційних інфекційних ускладнень знижується до 2 %.

При виробництві біопрепаратів плазми крові зокрема 10 % р-ну альбуміну в закладах служби крові України для інактивації вірусів препаратів плазми застосовується метод пастеризації (нагрівання 10% розчину альбуміну до температури 60^0С з експозицією 10 годин). Методика підтвердила свою ефективність протягом багатьох років. Застосування цієї методики для вірусінактивації інших білкових препаратів плазми навіть у присутності стабілізатора є неефективною через швидку руйнацію білків при такому режимі нагрівання.

Другою методикою, яка застосовується для вірусінактивації препаратів плазми крові є **тепловий шок.** Методика рекомендує прогрівання препарату до 100^0С протягом 30 хвилин. Сьогодні цей метод застосовується як другий метод вірусінактивації при виробництві антигемофільного глобуліну (ф. VIII) для створення подвійного ступеня захисту. Однак при застосуванні цього методу є значна втрата активності препарату. Для зменшення втрати акти-

вності препарату застосовується спеціальний стабілізатор.

Із фізичних методів елімінації вірусів є нанофільтрація, яка застосовується у ролі додаткової стадії після хімічної, або термічної вірусінактивації.

Найефективнішим методом вірусінактивації біопрепаратів плазми крові вважається розроблений в 1985 р. Нью-Йорським центром крові **сольвент-детергентний метод** (**С/Д**), який сьогодні називають „золотим стандартом" вірусної інактивації. Механізм інактивації вірусів цим методом складається із 2-х основних етапів, перший - розчинення ліпідної оболонки вірусу за допомогою сольвента; другий - розчинення нуклеокапсиду з допомогою детергента, в результаті чого залишаються тільки фрагменти нуклеїнової кислоти вірусів, які не мають патогенних властивостей. Протягом 13 років в європейських клініках було використано більше 35 млн доз концентратів факторів згортання крові та імуноглобулінів, які пройшли С/Д технологію вірусінактивації. Випадків передачі покритих оболонкою вірусів і токсичних реакцій зареєстровано не було. Даний метод вірусної інактивації неефективний відносно вірусів, які не мають оболонки.

Ще одним методом, який застосовується для вірусної інактивації препаратів плазми крові є - **метод фотохімічної модифікації з барвником метиленовим синім (МВ),** дія якого направлена на ядро віруса. За рахунок позитивного заряду молекула барвника зв'язується з нуклеїновими кислотами, особливо в місцях гуанінових основ, а також з білками вірусного ядра. Синглетний кисень, який утворюється при опроміненні натрієвою лампою з емісією 590 нм біопрепаратів, є діючим фактором фотохімічної інактивації вірусів. Іспанські вчені A. Castrillo, A.Eiras (2003) вивчали вплив процесу вірусної інактивації метиленовим синім з наступною фільтраційною елімінацією на фактори згортання свіжозамороженої плазми (СЗП) та інші показники (табл.4)[8].

Таблиця 4. Вплив фотодинамічної обробки (МВ) на фактори згортання СЗП

Етапи обробки плазми	Ф. 1 г/л	Ф. V %	Ф.VII %	Ф VIII %	Ф.IX %	Ф.XI %	Ф.XII %	АПТЧ	МВ мкг/л
До фільтрації (контроль)	2,43	84,3	111	130	99,5	88,3	125	0,98	-
Після фільтрації і додавання МВ	2,2	88,4	108	128	79,6	73,1	110	1,1	262
Після опромінення	1,78	72,8	109	106	66,2	61,6	84,8	1,2	242
Після видалення МВ	1,78	73,1	110	108	64,1	62,9	88,5	1,2	7,8

Інші показники СЗП: загальний білок, альбумін, імуноглобуліни, протеїн С, протеїн S, антитромбін III, ф. Віллєбранда практично залишилися без змін. Відмічено незначне зниження ф. IX, ф.XI та ф.XII, як наслідок активації контактної фази системи згортання. Таким чином, фільтраційна елімінація МВ із дози вірусінактивованої плазми не веде до втрат основних властивостей СЗП.

Даний метод вірусної інактивації ефективний відносно всіх вірусів незалежно від наявності в них оболонки. Метод МВ широко застосовується в Іспанії, Греції, Шотландії.

Великий інтерес представляє запропонований (P. Bergvall, 2003) метод інактивації вірусів із застосуванням 2- йодоацетальдегіду. Механізм обробки полягає на специфічній реакції галогенацетальдегідів з основами A,C, і G в ДНК/РНК вірусів, яке призводить до незворотних змін у геномі вірусів і їх реплікації. Йодоацетальдегід є нетоксичним препаратом у дозі до 50 мг/кг маси тіла. Обробка препаратів плазми крові цим реагентом підтвердило його високу ефективність відносно вірусів без оболонки так і до вірусів, що мають оболонку. Даний реагент легко видаляється після проведення вірусної інактивації методом фільтрації на гелі софадекс G-25. Контроль повноти видалення реагента з біопрепаратів проводиться методом рідинної хроматографії з використанням флюрометричного детектора.

Необхідно відмітити, що сьогодні ні один (за винятком методу пастеризації 10% розчину альбуміну) із перерахованих методів вірусної інактивації в закладах служби крові України не застосовується.

Таким чином, з метою запобігання поширення вірусних інфекцій при проведенні трансфузійної терапії необхідно:

- на етапі відбору донорів і обстеження донорської крові в закладах служби крові України застосовувати для верифікації вірусів - NAT- технології;
- при проведенні трансфузійної терапії застосовувати лейкоцитну деплецію плазми та клітинних компонентів донорської крові за допомогою спеціальних фільтрів;
- впроваджувати в закладах служби крові України подвійну та потрійну вірусінактивацію біопрепаратів плазми крові, використовуючи сучасні технології.

Література

1. Любич В.В. Запобігання мікробної контамінації під час виготовлення гемотрансфузійних середовищ (в умовах виробничої трансфузіології) // Мат. наук. практ. конф. „Гематологія і трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання". – К., – 2005. – С.117-118.

2. Новак В.Л., Гриза П.В., Орлик В.В. Гемотрансфузионная терапия: прошлое и настоящее// Материалы V съезда гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь. Т.1.– Минск.- 2003.- С.365-368.

3. Новак В.Л., Гриза П.В., Вільхова Т.К. Інфекційна безпека донорської крові та шляхи її досягнення// Інфекційні хвороби – 2001. № 3. - С.5-10.

4. Перехрестенко П.М., Захаренко А.З., Федоровская Е.А. Стратегия обеспечения вирусной безопасности гемотрансфузий в службе крови // Укр. журнал гематології та трансфузіології. – 2004. - № 6 (4). - С. 30-34.

5. Афонин Н.И. Препараты плазмы и вирусная безопасность трансфузионной терапии // Материалы науч.- практ. конф. „Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии".-С.Пб., 2004.- С.111-112.

6. Проблемы и методы обеспечения вирусной безопасности плазматических препаратов // По материалам Всемирной Федерации Гемофилии. – М. – RUSD Medical LLC.- 1998.- С. 4-5.

7. Гриза П.В., Мосейчук В.І., Новак В.Л. Діагностика та профілактика трансмісивних інфекцій у донорстві крові, її компонентів та виготовлених з них препаратів // Інфекційні хвороби – 2003. № 3. - С.52-56.

8. Жибурт Е.Б., Вечерко А.В., Рейзман П.В., Кузьмин Н.С. Новое в трансфузиологии // Трансфузиология.- 2003. - № 4. - Т.4. - С. 72-78.

Аль Зару Фауаз, А. Р. Вергун

ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН: АНАЛІЗ ДЕЯКИХ НАРОДНИХ МЕТОДІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В АРАБСЬКИХ КРАЇНАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН: АНАЛІЗ ДЕЯКИХ НАРОДНИХ МЕТОДІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В АРАБСЬКИХ КРАЇНАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) – В статті наведений аналіз літератури деяких народних арабських методів лікування гнійних ран (інформація зібрана з оригінальних джерел); з коротким описанням особливостей застосування, відповідно до фаз ранового процесу.

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН: АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ НАРОДНЫХ МЕТОДОВ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ В АРАБСКИХ СТРАНАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) – В статье приведен анализ литературы относительно некоторых народных арабских методов лечения гнойных ран (информация получена из оригинальных источников); с коротким описанием особенностей применения, в соответствии с фазами раневого процесса.

TREATMENT OF PURULENT WOUNDS: THE ANALYSIS OF SOME NATIONAL METHODS IN THE ARABIAN COUNTRIES (LITERATURE REVIEW) – The analysis of literature concerning some national Arabian methods of treatment of purulent wounds (information is obtained from original sources); with the short description of application, according to phases of wound process is presented in the article.

Ключові слова: гнійні рани, місцеві лікування, фітонциди.
Ключевые слова: гнойные раны, местное лечение, фитонциды.
Key words: Purulent wounds, local treatment, phytoncides.

ВСТУП З найдавніших часів і до сьогодення гнійні рани є одним з найбільш важливих і актуальних розділів ургентної хірургії. Ще стародавні лікарі усвідомлювали небезпеку гнійних ран і серйозність ускладнень при неадекватному чи запізнілому їх лікуванні. Через століття до нас дійшла багата літературна спадщина лікарів давнини, яка стала одним з найважливіших джерел знань про стан медицини, де описані методи лікування гнійних ран і профілактики їх ускладнень.

Як відомо, гнійні рани класифікуються на: первинні (первинно-інфіковані) – коли мікроорганізми попадають у рану в момент ушкодження; вторинні (вторинно-інфіковані) – коли мікроорганізми попадають у рану під час її лікування, що пов'язано з порушенням асептики.

Незважаючи на опрацювання та впровадження великої кількості ефективних антибактерійних препаратів, проблема лікування хворих із гнійно-некротичними захворюваннями далека від остаточного вирішення, не втратила своєї актуальності у сучасну "еру антибіотиків". Сучасні досягнення медичної науки надзвичайно розширили можливості лікування гнійних ран: призвели до створення принципово нових методів ідентифікування збудника; вибору оптимальної лікувальної тактики з урахуванням етіології і патогенезу гнійно-некротичного процесу.

Лікування гнійних ран повинно проводитися з урахуванням фаз перебігу ранового процесу. Завдання лікування: 1) видалення гною та некротичних тканин; 2) зменшення набряку та ексудації; 3) боротьба з рановою інфекцією; 4) стимуляція процесів репарації.

Мета роботи. Проаналізувати дані літератури щодо деяких народних методів лікування гнійних ран, які використовуються в арабських країнах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Метод. Використання меду (лат. mel, mellis n; англ. Honey) для лікування гнійних ран.

Клінічне застосування.

Склад квіткового меду: води – 13-20 %; вуглеводів (в основному – глюкози і фруктози; крім того – сахарози, мальтози та ін.) – понад 80 %; білків – 0,4 %, неорганічного осаду – 0,3 %. До складу меду входять органічні кислоти (яблучна, лимонна, глюконова та ін.), ферменти (амілаза, каталаза, інвертаза та ін.), ароматичні і мінеральні речовини; K, Na, Ca та ін. У невеликій кількості містить вітаміни (B_2, PP, C, B_6, H, K і E), алкалоїди та природні барвники [3, 5, 9].

7000 років тому стародавні єгиптяни лікували гнійні рани методом використання пов'язок, імбібованих медом. Гіппократ також успішно використовував мед для лікування ран. Ібн Сіна вважав, що мед має виражену властивість адсорбції та рекомендував активно використовувати його для лікування гнійних ран.[9, 11]

Д-р Мохаммад Аль Бінбі в книзі: "Мед бджіл у Корані та у медицині" пише, що одна з особливих властивостей меду є його здатність всмоктувати рановий ексудат; пов'язка не приклеюється до рани, тому що він (мед) забезпечує швидке всмоктування ексудату. Мед містить багато елементів, що відіграють важливу роль у швидкому утворенні грануляційної тканини, знімає біль, прискорює процес видужання [13]. Д-р Ахмед Зуауі в книзі "Мед бджіл і гнійні рани" аргументує позитивну дію меду в процесі загоєння гнійних ран і хронічних виразок шкіри вмістом 40 % декстрози [11].

Ця унікальна речовина дотепер дивує вчених і фахівців своєю здатністю бар'єрного захисту ран від патогенних мікроорганізмів. Мед ефективний, тому що він містить речовини, які пригнічують ріст бактерій, тому можливо використовувати його як місцевий антисептик [2, 3, 4].

Цікавий клінічний випадок був у Судані. У жінки, що страждала на цукровий діабет, на нозі утворилася гнильна рана. Лікування антибіотиками ефекту не дало, прогресування процесу неможливо було зупинити за допомогою множинних некректомій. Консиліум вирішив ампутувати ногу вище коліна за життєвими показаннями, від чого хвора категорично відмовилася. Розпочато спробу використання нетрадиційних методів: щоденні місцеві аплікації меду на рану сприяли подоланню патологічного процесу; у порожнині рани протягом 6 тижнів утворилася грануляційна тканина [10].

Фітонциди (від грец. phyton – рослина і лат. caedo – вбиваю), утворювані рослинами біологічно активні речовини, що гальмують ріст і розвиток бактерій, мікроскопічних грибів, найпростіших. Відкриті Б. П. Токіним у 1928 р. фітонциди – один з факторів природного імунітету рослин. Захисна роль фітонцидів виявляється не тільки в знищенні мікроорганізмів, але й у гальмуванні їхнього розмноження, негативному хемотаксисі рухливих форм мікроорганізмів, стимулюванні життєдіяльності мікроорганізмів, що є антагоністами патогенних форм та ін.

Метод. Використання часничниці (часничника, часникової трави; лат. Alliaria) для лікування гнійних ран.

Рід дворічних рослин сімейства хрестоцвітих. Листки цільні, довгочерешкові. Квітки білі, суцвіття – китиця. Плід – стручок. Рослини мають сильний часниковий запах. Близько 5 видів, росте в тінистих лісах, чагарниках, по ярах, як бур'ян – в парках, садах та городах [6, 12].

Клінічне застосування. Роблять настоянку, якою імбібують пов'язки, або прикладають листки на рану. Рослина за своєю антибактеріальною властивістю подібна до часника, має фітонцидну дію, високі антибактерійні якості, бактерицидна щодо багатьох видів найпростіших, бактерій і нижчих грибів у перші хвилини та навіть секунди застосування [6, 12].

Метод. Використання часнику (лат. Allium sativum) для лікування гнійних ран.

Цибулинна рослина сімейства лілейних. Листки плоскі, ланцетоподібні, жолобкуваті, прямостоячі. Цвітоносне стебло рівне, висотою 60-150 см. Цибулина складна, складається з 2-50 зубців, кожний з яких покритий твердою шкірястою лускою [6, 12].

Клінічне застосування. У цибулинах міститься 35-42 % сухих речовин, 6,0-7,9 % білкових речовин, 7,0-28 мг % вітаміну С (у листках – до 80 мг %), 0,5 % цукру, 20-27 % полісахаридів. Гострота смаку і своєрідність запаху часнику спричинені наявністю ефірної олії (0,23-0,74%), у якій містяться фітонциди. Настій часнику використовується як антисептик для місцевого лікування ран.

Метод. Використання кави для лікування гнійних ран.

Довголітнє дерево, має білі квіти, що продукують сильний ароматичний запах, ядро складається з двох частин, що з'єднані між собою.

Клінічне застосування. У насінні містяться два види алкалоїдів: кофеїн - 0,3-1,5%; тригонілін - 0,2-0,7%. Кава багата нікотиновою і тригоніліновою кислотами. Відвар кави застосовується для імбібіції пов'язок після обробки гнійної рани, що прискорює її загоєння вторинним натягом, тому що кава здатна поліпшувати мікроциркуляцію і має виражену гіперосмолярну дію [12].

Метод. Використання Malva Sylvestris для лікування гнійних ран.

Рослина росте дико при дорогах, у парках, листки мають овальну форму і зубці, стебло довге (високе), покрите дрібними волосками, квіти ясно-червоні.

Клінічне застосування. Застосовуються листки і квіти, які збирають при сухій погоді у фазі раннього цвітіння. Збір висушують при температурі не більше 40^{0}С. Застосовують її відвар, як антисептичну рідину, якою просякають пов'язки або прикладають відварені листки на рану.

Метод. Використання кактуса алое (лат. Aloe Vera) для лікування гнійних ран.

Клінічне застосування. У клінічній практиці використовують "сік" з листя, який наносять на рану. Має фітонцидну дію і стимулює процеси репарації (гранулювання і епітелізування ран) [12].

Метод. Використання Linum Sp. з роду Катана для лікування гнійних ран.

Росте в полях, має високе стебло, листи зубчасті зелені, квіти білі чи сині, плоди кулеподібні.

Клінічне застосування. У своєму складі містить глюксиду і гіркі речовини, олію, вітаміни і мінерали, амінокислоти. Олію цієї рослини застосовують для лікування ран, тому що вона має виражені антимікробні властивості [12].

Метод. Використання рицини (лат. Ricinus Communis) для лікування гнійних ран.

Клінічне застосування. У клінічній практиці застосовують пов'язки, просякнуті олією для прискорення процесів очищення і гранулювання гнійних ран [8].

Метод. Використання хни (лат. Lawsonia Inermis) для лікування гнійних ран.

Клінічне застосування. Дерев'яниста рослина з червоним коренем і міцним стовбуром. Містить ясно-червоний природний барвник. Хна використовується для прискорення очищення ран і лікування гнійних порожнин. Після вторинної хірургічної обробки хну у вигляді "коржів тіста" накладають на гнійну рану. Має антибактеріальну дію [14].

Доведено, що тривале застосування хни на рану у вигляді "перебродженого тіста" забезпечує прискорення репаративних процесів та утворення грануляційної тканини [14].

ВИСНОВКИ 1. Таким чином, на основі аналізу даних літератури можна констатувати, що у першій фазі ранового процесу, як гіпертонічні та гіперосмолярні речовини можна застосовувати мед, хну, відвар кави. Гідрофобними речовинами з антибактеріальною дією є рослинні олії Linum Sp. та рицини. Місцеву ензимотерапевтичну дію проявляє мед, завдяки вмісту у ньому ферментів. Як антисептичні речовини можуть застосовуватися: часничниця, часник, Malva Sylvestris та хна, внаслідок їх фітонцидним властивостям.

2. У другій фазі ранового процесу для стимуляції грануляції та локального покращення мікроциркуляції доцільно застосовувати сік алое, відвар кави; для "захисту" грануляцій – олії Linum Sp. та рицини.

3. Засоби народної медицини, що застосовуються в арабських країнах, у ряді випадків, з урахуванням їх позитивного впливу на перебіг ранового процесу, можуть бути ефективними за умов адекватного застосування та становлять деяку альтернативу "класичним" методам лікування гнійних ран.

Література

1. Священний коран. - Сура "Бджоли", аят 68-69. (араб.)
2. Шамсі Хассан. Як зберегти свою молодість. Дамаск. - Сирія (араб.). - 2000;
3. "Твоє здоров'я". Центр миру, - Єрусалим (араб.) - 1999.
4. Кліфорд Андерсон. Твоя дорога до здоров'я і радості. Бейрут. – Ліван. - Дім знань (араб.) - 1977.
5. Ельхам Махмуд. Живи в молодості довго (араб.). - 1990.
6. Ейз Ельдін Деншарі. Десять принципів стимуляції імунної системи. Каїр. - Народний дім журналістики (араб.). - 1984.
7. Саєд Котоб. В тіні Корану. Бейрут. - Ліван. - Дім воскресіння арабських традицій. - Видання 3. - Сура "Бджоли", аят 68-69 (араб.). - 1961.
8. Алі Мота. Видавництво "Приватний зв'язок". (араб.) - 1980.
9. Абд Аль Азіс Ісмаіль. Іслам і сучасна медицина. Видавництво "Загальна компанія" (араб) - 1959.
10. Ясін Абд Алгафар. Видавництво "Приватний зв'язок" (араб.). - 1985.
11. Ахмад Зуауі. Мед бджіл і гнійні рани. Видавництво "Приватний зв'язок" (араб.) . - 1980.
12. Амін Раухіє. Лікування рослинами. Бейрут. - Ліван (араб.).
13. Мохаммад Аль Бінбі. Мед бджіл у Корані та у медицині (араб.).
14. Хассан Хамад. Корисні властивості хни. Дамаск. - Сирія (араб.).

Михальчук В.Н., Дівоча В.А., Гоженко А.І.

НАЯВНІСТЬ ПРОТЕАЗИ ТА ІНГІБІТОРУ У ВАКЦИНАХ І КОМЕРЦІЙНИХ ПРЕПАРАТАХ КРОВІ

Український НДІ медицини транспорту

НАЯВНІСТЬ ПРОТЕАЗИ ТА ІНГІБІТОРУ У ВАКЦИНАХ І КОМЕРЦІЙНИХ ПРЕПАРАТАХ КРОВІ – Метою дослідження було вивчення наявності трипсиноподібної протеази та її інгібітору у протигрипозних вакцинах і препаратах крові. Як показали дослідження, протигрипозні вакцини: інфлувак, ваксігрип, флюарикс, гоновакцина, герпетична та туляримійна мають у своєму складі велику кількість інгібітору трипсиноподібних протеаз. Комерційні препарати з донорської крові людини: імуноглобулін, інтерферон, фраксипарин та солкосерил мають у своєму складі як трипсиноподібну протеазу так і її інгібітор. Так, імуноглобулін містить в чотири рази більше інгібітору, ніж інтерферон.

НАЛИЧИЕ ПРОТЕАЗЫ И ИНГИБИТОРА В ВАКЦИНАХ И КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ КРОВИ – Целью работы было изучение наличия трипсиновидной протеазы и её ингибитора в противогриппозных вакцинах и препаратах крови. Как показали исследования, противогриппозные вакцины: инфлувак, ваксигрипп, флюарикс, гоновакцина, герпетическая и туляремийная содержат в своём составе большое количество ингибитора трипсиновидных протеаз. Коммерческие препараты из донорской крови человека: иммуноглобулин, интерферон, фраксипарин и солкосерил содержат как трипсиноподобную протеазу так и её ингибитор. Так, иммуноглобулин содержит в четыре раза больше ингибитора, чем интерферон.

PRESENCE OF PROTEASE AND PROTEASE INHIBITOR IN VACCINES AND COMMERCIAL BLOOD PREPERATIONS – The purpose of this investigation was to study the presence of trypsine-similar protease and its inhibitor in

antiinfluenza vaccines and blood preparations. There was showed that antiinfluenza vaccines: influvac, vaccigrip, fluarix, gonorrheal, herpetic and tularemia vaccines contained a large quantity of trypsine-similar proteases inhibitor. Commercial blood preparations: immunoglobulin, interferon, fraxiparin and solcoseryl contain trypsine-similar proteases and its inhibitor. So immunoglobulin contains four times more inhibitor than interferon.

Ключові слова: трипсиноподібна протеаза, інгібітор, кров людини.
Ключевые слова: трипсиновидная протеаза, ингибиторы, кровь.
Key words: trypsine-similar protease, inhibitor, human blood.

ВСТУП На сьогодні велика увага приділяється розвитку противірусних вакцин адаптованих до холоду, особливо для вакцинації дітей проти грипу [1,2]. В попередніх дослідженнях ми встановили, що при очищенні і концентрації вірусу грипу методами швидкісного центрифугування в градієнті сахарози і електрофорезом в поліакріламідному гелі, не звільняло вірус грипу від трипсиноподібної протеази [3].

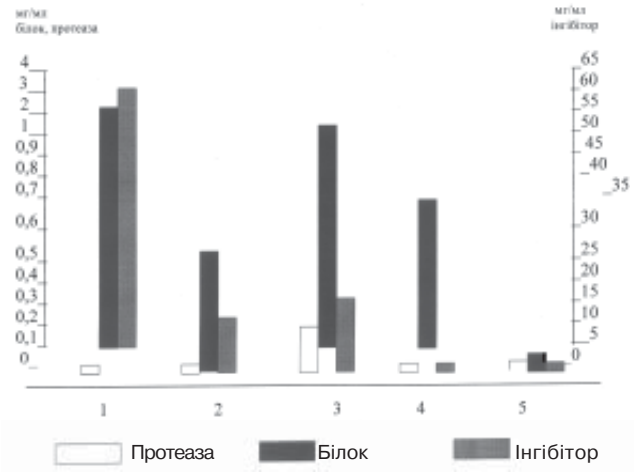
Метою даного дослідження була перевірка наявності протеази і її інгібітора в протигрипозних вакцинах і імунобіологічних препаратах крові як вітчизняного так і зарубіжного виробництва.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У роботі використовували комерційні препарати: інтерферон лейкоцетарний людський, серії 751, 486 і 754, термін придатності до 10. 2002.; імуноглобулін людський, плацентарний, донорський 10 %, Київ "Біофарма", серії 590798, термін придатності до 07.2002 р. вакцину гоноккокову, серії 37-4, 13-14, термін придатності до 09.2002 р., Харків; вакцину герпетичну, серії 200к4157, термін придатності до 01.2003 р., серії 201к4283, термін придатності до 09.2002 р., Одеса; інфлувак-вакцина для профілактики грипу, сезону 2002/ 2003, серія № z- 1301, термін придатності 06-2003, фірма "Solvay Pharmaceutikals B.V" Нідерланди; аваксим-вакцина для профілактики гепатиту А, серія Р0156, придатна до 01.2000 р., фірма «Пастер Мири Коннот», Франція,: флюарикс-вакцина для профілактики грипу, сезону 02/ 03, серія 18731В9, придатна до 06/03 р., фірма «Сміт Клейн Бічем», Німеччина; фраксипарин-препарат крові отриманий з гепарину (античинник Ха), серія 2850 МЕ, придатний до 07.2005 р., фірма "Sanofi-chinoin", Франція; ваксигрип - протигрипозна вакцина, серія w6159, придатний до 2003 р., фірма «Пастер Міри Коннот», Франція; солкосерил-препарат з крові телят для гемодіалізу, серія 605309, придатний до 03/01, фірма «Солко», Базель. Швейцарія, які були закуплені в аптеках м. Одеси.

У всіх вищезгаданих препаратах перевіряли наявність трипсиноподібної протеази і інгібітору за методом А.П.Левицького [4,5] в нашій модифікації [6] і загального білка за методом Лоурі [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У зв'язку з тим, що в попередніх дослідженнях нам не вдалося звільнити вірус грипу, при очищенні і концентрації, від протеолітичної активності, [8] ми провели ряд досліджень, на наявність даних ферментів і їх інгібіторів в препаратах, які випускаються вітчизняною промисловістю. Як видно з результатів досліджень, представлених на рис.1 в комерційних препаратах: імуноглобуліні людському, плацентарному; інтерфероні лейкоцетарному; герпетичній вакцині; гоновакцині і туляремійній вакцині, знайдено наявність як трипсиноподібної протеази так і її інгібітору. Більше всього інгібітору трипсиноподібних протеаз міститься в імуноглобуліні (60,185 мг/л). Він також виявлявся в інтерфероні (15,79 мг/л) і в герпетичній вакцині (19г 750 мг/л). У гоновакцині, яка містила велику кількість трипсиноподібної протеази, були знайдені тільки сліди інгібітору трипсиноподібних протеаз (0,544 мг/л).

Таким чином, комерційний препарат імуноглобулін містить найбільшу кількість інгібітору трипсиноподібних протеаз, порівняно з іншими препаратами що, мабуть, багато в чому, і обумовлює його протективні ефекти при багатьох тяжких інфекційних захворюваннях.



1. Імуноглобулін.
2. Інтерферон.
3. Герпетична вакцина.
4. Гоновакцина.
5. Туляремійна вакцина.

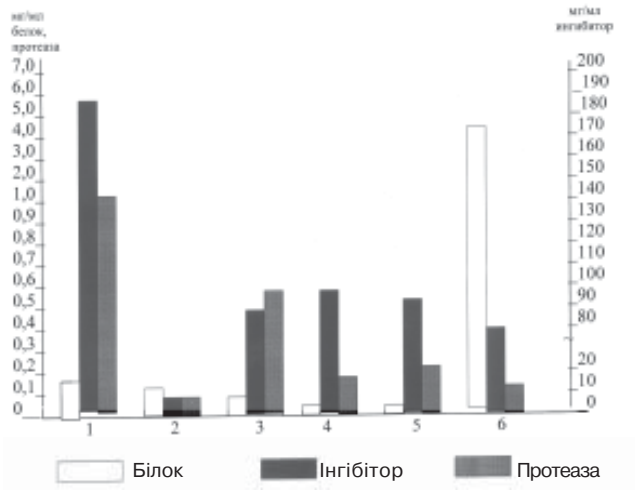
Рис. 1. Наявність протеази і інгібітору в деяких імунобіологічних препаратах крові випускаються сироватковою промисловістю України.

Ми порахували, що, мабуть, вітчизняні препарати слабо очищені від баластних білків [3]. Тому метою наступних досліджень була перевірка наявності протеолітичних ферментів і їх інгібіторів у вакцинах і препаратах з крові, що випускаються фірмами різних зарубіжних країн.

Як показали дослідження, представлені в таблиці і на рис. 2 всі комерційні препарати випущені зарубіжними фірмами також містять інгібітор і протеазу. Кількість інгібітору в 250 разів перевищує вміст протеази. Найбільше інгібітору виявляється в протигрипозній вакцині «Інфлувак» (180,86мг/мл білка), потім в препараті «Фраксипарин»- (111,30 мг/мл). Менше всього інгібітору трипсиноподібних протеаз містить препарат «Аваксим»-інактивування вакцина проти гепатиту А. Протигрипозні вакцини: «Ваксигрип» і «Флюарикс» містять у великій кількості і інгібітори

Таблиця. Наявність протеази і інгібітору в комерційних імунобіологічних препаратах, що випускаються фірмами зарубіжних країн

№ п/п	Найменування препарату	Фірма, країна	Білок мг/0,1мл	Протеаза мг/мл в 0,1	Інгібітор мг/мл білка
1	Інфлувак	Solvay, Нідерланди	0,163	1,2	180,86
2.	Аваксим	Пастер, Франція	0,147	0,12	8,924
3.	Флюарікс	Сміт, Клейн Німеччина	0,096	0,51	9 6,52
4.	Фраксипарин	Sanofi, Франція	0,048	0,17	111,30
5.	Ваксигрип	Пастер, Франція	0,029	0,20	101,73
6.	Солкосерил	Солко, Швейцарія	4,569	0,14	84,34



1. Інфлувак.
2. Аваксим.
3. Флюарикс.
4. Фраксипарин.
5. Ваксигрип.
6. Солкосерbл.

Рис. 2. Наявність інгібітору і протеази в протигрипозних вакцинах і імунобіологічних препаратах крові зарубіжних країн.

та протеазу. Серед названих вакцин «Ваксигрип» містить найменшу кількість трипсиноподібної протеази, тоді як «Інфлувак» в своєму складі мав найвищу протеолітичну активність (1,2 мг/мл). Вакцина «Інфлувак», яка складається з гемаглютанинів і нейрамінідази вірусу грипу, штамів: A/Moscow /10/99(H3N2), A/New Caledonia /20/99 (H/N/), B/Honq Konq /330/2001 містить в своєму складі інгібітору 180,86 мг/мл і протеази 1,2 мг/мл. Ваксигрип складається з трьох штамів вірусу грипу і містить 101,73 мг/мл інгібітору і 0,20 мг/мл трипсиноподібної протеази. Флюарикспротигрипозна розщеплена вакцина складається з гемаглютинінів штамів (H1N1) А/нова Каледонія H3N2: А/Панама і В Шандонт 17/97 і містить в своєму складі 96,52 мг/мл інгібітору і 0,51мг/мл – протеази.

З трьох вивчених протигрипозних вакцин можна вважати, що вакцина "Ваксигрип" згідно з вивченими показниками краща, оскільки вона містить найменшу кількість трипсиноподібної протеази і велику кількість інгібітору, який впливає на формування захисних сил організму, тоді як протеаза сприяє розвитку вірусної інфекції. Вакцину "Інфлувак" слід було б поставити на останнє місце за якістю, оскільки вона містить найбільшу кількість трипсиноподібної протеази. Аваксим-вакцина проти гепатиту А, складається з штама GBM вірусу гепатиту А (160 антигенних од.) і містять в своєму складі тільки 8,924 мг/мл інгібітору і 0,12 мг/мл трипсиноподібної протеази, тобто найменша кількість інгібітору і протеази порівняно з іншими вакцинами. Препарати крові: фраксипарин – складається з фрагментованих елементів глюкозоаміноглікана гепарину (9500 МЕ). Активною речовиною є надропарин кальцію-низькомолекулярний гепарин одержаний із стандартного гепарину методом деполімеризації в спеціальних умовах (дані інструкції). За нашими результатами фраксипарин містить велику кількість інгібітору трипсиноподібних протеаз (111,30 мг/мл) і незначну кількість протеази (0,17 мг/мл). За даними інструкції фраксипарин характеризується вираженою активністю відносно чинника Ха. Єшико Нагая [1990 г] вважає, що чинник Ха розщеплює гемаглютинін вірусу грипу на єдиній аргініновій ділянці, на дві субодиниці HA_1 і HA_2. Вірусактивуюча протеаза і чинник Ха не тільки структурно, але і функціонально подібні один до одного. Чинник Ха, за класифікацією Boehringer Mannheim Biochemica належить до серинових протеаз. Отже, фраксипарин можна вважати інгібітором трипсиноподібних протеаз. Солкосерил складається з депротеїнізованого гемодіалізату з крові телят і включає широкий спектр природних низькомолекулярних речовин. В своєму складі препарат містить компоненти крові і речовини, які звичайно виявляються в організмі [18-БИ -601]. За нашими даними солкосерил містить значну кількість інгібітору (84,34 мг/мл), дуже мало протеази (10,14 мг/мл) і дуже велику кількість загального білка (4,569 мг/мл). Розробники даного препарату в інструкції повідомляють, що фармакокінетику препарату за допомогою хіміко-аналітичних методів не проводили. Виходячи з вищевикладеного можна сказати, що зарубіжні препарати не очищені на 100 % від домішок або їх відділити від вірусних білків компоненту клітини не можливо. Вірусні білки міцно асоційовані з компонентами клітини, тому структуру вірусу грипу слід розглядати з урахуванням взаємодії з клітинними ферментами та їх інгібіторами.

Таким чином, вивчені препарати, які випускаються зарубіжними фірмами, містять в своєму складі як трипсиноподібну протеазу, так і її інгібітор.

ВИСНОВКИ 1. Вітчизняні комерційні препарати: імуноглобулін людський, інтерферон людський, герпетична вакцина, гоновакцина і туляремійна вакцина містять трипсиноподібну протеазу і її інгібітори. Так, імуноглобулін містить в чотири рази більше інгібітору протеаз, ніж інтерферон. Інгібітори знайдені і в герпетичній вакцині. Гоновакцина, яка містить велику кількість трипсиноподібної протеази, визначаються тільки сліди інгібітору. 2. Зарубіжні протигрипозні вакцини: інфлувак, ваксигрип, флюарикс і препарати крові: фраксипарин і солкосерил містять в своєму складі велику кількість інгібітору трипсиноподібних протеаз. 3. Визначення протеазної та інгібуючої активності при приготуванні комерційних препаратів, може служити маркером якості на чистоту препарату.

Література

1. Гендон Ю.З., Марпушин С.Т., Акопова И.И., Коптяева Н.Б., Исаченко А.А., Мазуркова Н.А., Нечаева Е.А. Разработка культуральною живою холодоадаптованою реасортантною грипозною вакциною // Вопр. Вір. 2003. №2. – С. 12-17.

2. Гальперин С.А., Коваль Би., Кларк До І Ін. Назальна трівалентна вакцина грипу, що включають інактивовані антигени грипу з супрамолекулярною біовекторною технологією доставки // Програма і реферати з 39 ICAAC, Сан-Франциско, Каліфорнія: 26-29 вересня, 1990. -Реферат 1636.

3. Дівоча В.О. Вивчення протеолітичної активності у процесі очищення вірусу грипу шляхом центрифугування // Одеський медичний журнал. –2003. -№ 1. – С. 16-19.

4. Левицький А.П. Травні ферменти слинних залоз: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Одеса, 1974. – 32 с.

5. Левицький А.П., Вовчук С.В., Пильнева П.Н. та ін. Використовування показника інгібітору трипсину і хімотрипсину в селекції кукурудзи і ячменю // Методичні рекомендації. – Одеса: ВСГН, 1984. – С. 16-21.

6. Дівоча В.А. Спосіб одержання інгібітору трипсиноподібних протеаз. //Держпатент України №23548 А від 02.06.98.

7. Lowry W.J. Baker F. Protein measurment with Folin reagent //J.Biol. Chem. -1951. Vol. 193. -P. 265-275/

8. Дівоча В.А Протеолітичні ферменти в протигрипозних вакцинах //Досягнення сучасної фармації- в медичну практику. – Харків, 1996. – С. 96-97.

9. Vidal.- Довідник Відаль. Лікарські препарати в Росії. Видання четверте. М., 1998.-С.Б-713, - Б.-601-603.

10. Joshiyuki Nagai, Bin Goton, Tomohiko Odasawara, et al. An endoprotease homologous to blood cloting factor X as a determinant viral tropism in chick embryo. //EMBO. -1990. -v. g.- p.4189-4195.

Венгер І.К., Костів С.Я., Зарудний О.М., Гощинський П.В.

ГЕМОСТАЗ ПРИ РЕКОНСТРУКЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ ОКЛЮЗІЇ АОРТОСТЕГНОВОГО СЕГМЕНТА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ГЕМОСТАЗ ПРИ РЕКОНСТРУКЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ ОКЛЮЗІЇ АОРТОСТЕГНОВОГО СЕГМЕНТА – Під спостереженням перебувало 59 хворих із атеросклеротичною оклюзією аортостегнового сегмента із II Б - IV ст. хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок. У всіх хворих проведено відновлення кровотоку по магістральних артеріях нижніх кінцівок, у 32 випадках проведено додаткову реконструкцію дистального артеріального русла на одній із нижніх кінцівок. Встановлено, що хронічна артеріальна ішемія веде до активації згортальної та пригнічення фібринолітичної систем крові, особливо у пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок. Реконструктивна операція потенціює виявлені зміни згортальної та фібринолітичної систем. Із метою попередження розвитку тромбозу сегмента реконструкції, застосовували введення препарату "Пентосан" за запропонованою схемою, що дозволило знизити кількість випадків тромбозу дистального сегмента реконструкції до 3,1%.

ГЕМОСТАЗ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ОКЛЮЗИИ АОРТОБЕДРЕННОГО СЕГМЕНТА – Под наблюдением находилось 59 больных с атеросклеротической оклюзией аортобедренного сегмента с II - Б - IV ст. хронической критической ишемии нижних конечностей. У всех больных проведено восстановление кровотока по магистральным артериям нижних конечностей, у 32 случаях проведено дополнительную реконструкцию дистального артериального русла на одном из нижних конечностей. Установлено, что хроническая артериальная ишемия ведет к активации свертывающей и угнетения фибринолитической систем крови, особенно у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Реконструктивная операция потенцирует выявленные изменения свертывающей и фибринолитической систем. С целью предупреждения развития тромбоза сегмента реконструкции, применяли введение препарата "Пентосан" по предлагаемой схеме, что позволило снизить количество случаев тромбоза дистального сегмента реконструкции до 3,1 %.

HEMOSTASIS AT THE RECONSTRUCTION OF THE ATHEROSCLEROTIC OCCLUSION OF AORTIC-FEMORAL SEGMENT – Under the supervision were 59 patients with atherosclerotic occlusion of aorto-femoral segment with the II B - IV stage of chronic critical ischemia of lower extremities. At all patients the renewal of blood stream is conducted onto the main arteries of lower extremities, in 32 case the additional reconstruction of distal arterial bed is conducted on one of lower extremities. It was established that chronic arterial ischemia results in activating of coagulation and oppression of the fibrinolytic systems of blood, especially at patients with the critical ischemia of lower extremities. The reconstruction operation increases the exposed changes of the coagulation and fibrinolytic systems. With the purpose of warning the development of thrombosis of reconstruction segment applied the introduction of preparation "Pentosan" according to the offered chart, that allowed to reduce the amount of cases of thrombosis of distal segment of reconstruction to 3,1 %.

Ключові слова: атеросклеротична оклюзія, артеріальна реконструкція, тромбоз сегмента реконструкції.

Ключевые слова: атеросклеротическая окклюзия, артериальная реконструкция, тромбоз сегмента реконструкции.

Key words: atherosclerotic occlusion, arterial reconstruction, thrombosis of segment of reconstruction

ВСТУП Оперативні втручання при атеросклеротичній оклюзії аортостегнового сегмента супроводжуються рядом ускладнень, серед яких тромбоз сегмента реконструкції або артеріального русла. Для попередження вказаних ускладнень використовується ряд методик, серед яких займають чільне місце гемодилюція [2], антиагреганти [3]. Поряд із цим, частота тромбозу сегмента реконструкції залишається на рівні 4 – 6 % [1].

Мета роботи. Вивчити стан згортальної та фібринолітичної систем в умовах реконструкції атеросклеротичної оклюзії аорто-клубово-стегнового сегмента.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 59 пацієнтів із атеросклеротичною оклюзією аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок. Із них у 10 хворих виявлено II Б стадію хронічної ішемії нижніх кінцівок, у 15 – III А ст., та у 27 – III Б ст. (I група) і у 13 – IV ст. хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок (II група), (за модифікованою класифікацією Фонтане, рекомендованою другим Європейським консенсусом судинних хірургів з питань хронічної та критичної ішемії).

Всім пацієнтам проводилось відновлення кровотоку по аорто-клубово-стегновому сегменту, з них у 32 проведено додаткову реконструкцію стегно-підколінного сегмента на одній із нижніх кінцівок.

Проводили клінічне обстеження пацієнтів, що, крім загальноклінічних методів обстеження, включало визначення показників згортальної: тромбіновий час (ТЧ), тромботест (ТТ), фібриноген (ФГ), фібриностабілізуючий фактор (ФСФ), час рекальцифікації плазми (ЧРП), толерантність плазми до гепарину (ТПГ), тромбопластична активність (ТА), протромбіновий індекс (ПІ) та фібринолітичної систем крові: плазмін (ПЛ), плазміноген (ПГ), сумарна фібринолітична активність (СФА), антиплазмін (АП), час лізису еуглобінових згустків (ЧЛЕЗ), фібринолітична активність плазми (ФАП), проактиватор плазміногену (ПП), активатор плазміногену (АкП), антифібринолітична активність плазми (ААП), антифібринолітична активність сироватки (ААС).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті проведених досліджень виявлено, що доопераційний рівень показників згортальної системи у пацієнтів II групи є значно вищий за норму та перевищує показники I групи, так ТЧ у пацієнтів I гр. на 4,6 % перевищує норму, а у пацієнтів II групи - на 30,1 %. Максимальне зниження даного показника відмічається через 24 год після реконструкції, що становить на 51,4 та 66,3 % нижче від доопераційного рівня відповідно у пацієнтів I та II груп (табл. 1, табл. 2).

Таблиця 1. Показники згортальної системи крові у пацієнтів I гр.

Показник	Норма	До опер.	6 год	12 год	24 год
Тромбіновий час, с	15,3±06	14,6±0,6	9,0±0,2	7,6±0,2	7,1±0,3
Тромботест, бали	4,57±0,1	4,4±0,2	4,9±0,1	5,6±0,2	6,1±0,3
Фібриноген (в) г/л	2,75±0,11	2,94±0,1	4,70±0,12	6,57±0,21	6,91±0,18
(ч) г/л	2,75±0,11	2,85±0,13	4,69±0,12	5,86±0,17	6,35±014
Фібриностабілізуючий фактор, с	41,2±3,8	48,8±4,5	48,0±3,8	47,12±3,6	46,2±4,5
Час рекальцифікації плазми, с	113,8±2,0	115,2±2,2	116,3±4,0	118,6±3,8	124,3±4,0
Толерантність плазми до гепарину, с	732,1±29,2	683,5±30,1	651,4±52,2	642,2±49,3	631,3±55,2
Тромбопластична активність, %	50,71±1,32	59,41±1,28	61,82±4,21	66,87±3,80	69,48±2,81
Протромбіновий індекс, %	95,41±0,68	96,57±0,84	96,89±0,96	97,72±0,95	98,15±0,91

Схожа тенденція спостерігається і при вивченні інших показників згортальної системи крові. Рівень ФГ у пацієнтів I групи знаходиться практично у межах норми, тоді, як у II групі незначно перевищує її (на 8,4 %). Після реконструкції відмічається підвищення рівня ФГ із максимумом на 24 год: на 59,7 % - через 6 год після реконструкції, на 123,5 % через 12 год, та на 135,1 % через 24 год у пацієнтів I групи та відповідно на 58,4, 127,5, 135,2 % (табл. 1, табл. 2).

Показник ТПГ у доопераційному періоді нижчий у пацієнтів із тяжчим ступенем ішемії нижніх кінцівок (II гр.) і стано-

Таблиця 2. Показники згортальної системи крові у пацієнтів II гр.

Показник	Норма	До опер.	6 год	12 год	24 год
Тромбіновий час, с	15,3±06	19,9±0,2	8,7±0,4	6,9±0,1	6,7±0,2
Тромботест, бали	4,5±0,1	4,1±0,1	5,3±0,3	6,1±0,1	6,5±0,3
Фібриноген, (в) г/л (ч) г/л	2,75±0,11 2,75±0,11	2,98±0,08 2,91±0,12	4,72±0,15 4,69±0,11	6,78±0,19 5,97±0,16	7,01±0,18 6,49±0,13
Фібриностабілізуючий фактор, с	41,2±3,8	49,7±3,1	47,4±3,3	46,8±3,1	46,1±2,9
Час рекальцифікації плазми, с	113,8±2,0	119,1±1,7	125,4±3,2	126,3±2,6	129,0±3,1
Толерантність плазми до гепарину, с	732,1±29,2	681,3±31,4	643,6±40,1	635,1±34,5	621,4±39,4
Тромбопластична активність, %	50,71±1,32	62,17±1,47	66,42±2,52	69,8±2,93	73,26±2,12
Протромбіновий індекс, %	95,41±0,68	97,12±0,41	97,96±0,93	98,79±0,79	99,29±0,47

вить 681±31,4 (с), що на 6,9 % нижче за норму та на 0,3% нижче від даного показника у пацієнтів I гр. Через 24 год відмічається зниження даного показника у пацієнтів II гр. на 8,8 % від вихідного рівня, а у пацієнтів I гр. – на 7,6 %.

Рівень ПІ у доопераційному періоді у хворих I гр. на 1,2 % вище за норму, а у хворих II гр. – 1,8 %. У пацієнтів обох груп спостерігається максимальне збільшення ПІ на 24 год після оперативного втручання і становить 98,15±0,91 % - I гр. та 99,29±0,47 % - II гр.

Поряд із змінами показників згортальної системи крові відмічається і реакція фібринолітичної системи. Так, спостерігається, що ПЛ у пацієнтів I гр. в доопераційному періоді на 4,3 % нижче за норму, а ПГ на 0,7 % перевищує норму, а у пацієнтів II гр. відповідно на 8,5 % нижче та на 16,1 % вище за норму. Після операції спостерігається зниження рівня ПЛ з максимумом через 24 год у пацієнтів обох груп: на – 17,4 % у осіб I гр. та на 22,4 % у осіб II гр. від доопераційного рівня (табл. 3, табл. 4).

Таблиця 3. Показники фібринолітичної системи крові у пацієнтів I гр.

Показник	Норма	До операції	6 год	12 год	24 год
Плазмін, %	105,3±3,1	100,8±1,6	99,4±1,3	86,8±0,9	79,7±3,2
Плазміноген, %	92,6±2,8	98,2±2,5	96,7±0,7	87,2±0,8	81,1±1,2
Сумарна фібринолітична активність, %	97,5±1,8	98,7±1,1	97,8±0,9	82,7±0,7	79,2±0,4
Час Хагеман-залежного фібринолізу, хв	19,8±1,1	20,5±1,0	20,2±0,8	27,3±1,4	36,1±1,2
Час лізису еуглобулінових згустків, хв	163,8±2,8	158,8±2,0	166,3±1,8	175,6±0,9	179,2±1,3
Антиплазмін, %	98,1±2,9	99,4±1,6	103,5±1,3	133,4±1,7	141,2±1,4
Фібринолітична активність плазми, %	11,8±1,7	9,7±1,6	10,1±1,1	12,9±1,4	15,7±2,1
Проактиватор плазміногену, мм^2	885,4±53,1	801,5±24,3	890,8±15,3	904,7±22,2	969,8±11,3
Активатор плазміногену, мм^2	44,9±3,8	38,5±2,5	34,7±2,1	31,8±1,2	29,7±1,4
Антифібринолітична активність плазми, мм^2	393,9±30,6	404,7±12,9	391,4±10,5	355,1±11,2	317,4±25,8
Антифібринолітична активність сироватки, мм^2	56,7±4,2	69,5±3,4	57,2±3,0	51,1±3,1	48,4±3,2

Таблиця 4. Показники фібринолітичної системи крові у пацієнтів II гр.

Показник	Норма	До операції	6 год	12 год	24 год
Плазмін, %	105,3±3,1	96,4±1,1	91,5±1,4	81,2±0,4	74,8±1,3
Плазміноген, %	89,2±2,8	103,6±1,4	92,3±0,6	84,1±0,9	77,1±0,5
Сумарна фібринолітична активність, %	97,5±1,8	99,3±0,8	97,8±0,68	79,4±0,3	77,5±0,4
Час Хагеман-залежного фібринолізу, хв	19,8±1,1	22,7±1,1	23,5±0,5	29,6±0,9	39,8±1,3
Час лізису еуглобулінових згустків, хв	163,8±2,8	162,5±1,7	170,1±1,5	179,8±1,2	184,7±1,1
Антиплазмін, %	98,1±2,9	102,1±1,4	109,8±0,9	138,4±1,2	146,2±1,1
Фібринолітична активність плазми, %	11,8±1,7	10,1±1,2	11,2±1,0	14,1±1,3	16,3±0,8
Проактиватор плазміногену, мм^2	885,4±53,1	807,5±24,3	901,4±17,6	908,1±20,6	979,8±11,9
Активатор плазміногену, мм^2	44,9±3,8	36,1±1,9	31,7±1,6	29,6±1,8	26,8±1,3
Антифібринолітична активність плазми, мм^2	393,9±30,6	401,3±9,5	359,1±10,3	347,9±11,0	309,6±15,3
Антифібринолітична активність сироватки, мм^2	56,7±4,2	69,9±2,8	53,2±2,7	47,4±2,1	45,6±2,8

Рівень ПЛ теж знижується із найменшим показником через добу після реконструкції та становить 81,1±1,2 % при доопераційному рівні 98,2±2,5 % у пацієнтів I гр. та 77,1±0,5 % при доопераційному показникові 103,6±1,4 % у пацієнтів II гр. Така ж тенденція відмічається за рівнями ФАП, АП, ААП, ААС.

В доопераційному періоді спостерігається зниження окремих показників у пацієнтів обох груп, зокрема ПП, АкП, ФАП і становить на 9,5, 14,3, 17,8 % нижче норми у пацієнтів I гр. та на 8,9, 19,6, 14,4 % - у пацієнтів II гр. Значне зниження АкП відмічається на 24 год після проведення артеріальної реконструкції і становить у пацієнтів I гр. на 22,6 % нижче доопераційного рівня, а у пацієнтів II гр. на 25,8 %. Рівень ПП та ФАП через 24 год після оперативного втручання зростає у пацієнтів I гр. на 20,9 та на 61,9 %, а у пацієнтів II гр. – на 21,3 і на 61,4 %.

Встановлено, що у хворих на облітеруючий атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок спостерігається активізація згортальної системи, що залежить від ступеня хронічної артеріальної ішемії. В зв'язку з цим, є необхідність даним хворим у доопераційному періоді проводити терапію антитромботичними препаратами, спрямовану на зниження активності згортальної та підвищення активності фібринолітичної систем крові. Даним вимогам відповідає препарат групи низькомолекулярних гепаринів „Пентосан", який пригнічує активацію VIII фактора згортання крові, попереджуючи тим самим утворення фактора VIII а, знижує активність фактора V більше ніж на 50 %, селективно та незалежно інгібує фактор згортання Стюарта-Праура (Ха) та протромбін (IIа), підвищує концентрацію тромбоцитарного фактора 4 в плазмі крові, чинить сильний вплив на подовження активованого парціального тромбопластичного часу. 32 пацієнтам, яким планувалось проведення додаткової реконструкції артерій стегно-підколінного з метою профілактики тромбозу сегмента реконструкції, застосовували підшкірне введення препарату „Пентосан" за схемою: 1- у ін'єкцію за 1-2 год до операції у дозі 50 мг; у той же день, але не раніше, ніж через 6 год після операції вводять наступні 50 мг препарату і потім по 50 мг препарату через кожні 12 год. Введення препарату продовжують не менше 7 днів. У даної групи пацієнтів після проведення реконструктивної операції спостерігали 1 (3,1 %) випадок тромбозу дистального сегмента реконструкції.

ВИСНОВКИ Хронічна артеріальна ішемія зумовлює активізацію згортальної і пригнічення фібринолітичної систем крові. Реконструктивна операція потенціює вказані зміни, особливо у пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок. Тому слід проводити профілактичні заходи, спрямовані на зниження активності згортальної системи крові у пацієнтів із хронічною артеріальною ішемією у доопераційному періоді із продовженням останніх після відновлення кровотоку по оклюзованих сегментах.

Література

1. Венгер І. К. Методи попередження тромбозу алошунта (протеза) після реконструкції атеросклеротичної оклюзії аортостегнового сегмента: дис. ... д-ра мед. наук – Тернопіль, 1996. – С. 215.

2. Гришин И.Н., Савченко А.И. Клиническая ангиология и ангиохирургия. – Минск, 1991. – 216 с.

3. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – 411 с.

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Вороненко Н.Ю.

ВИБІР МЕТОДИКИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ НАЯВНОСТІ ТИРЕОЇДНИХ АНТИТІЛ ТА ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

ВИБІР МЕТОДИКИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ НАЯВНОСТІ ТИРЕОЇДНИХ АНТИТІЛ ТА ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ – Серед різних ендокринних форм безплідності, які обумовлюють звернення до клінік екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), в 14,6% випадків спостерігається порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ). При цьому в сироватці крові у таких пацієнток можуть визначатись тиреоїдні антитіла (ТА), що свідчить про автоімунне ураження функції ЩЗ. Але ТА не обов'язково супроводжуються порушенням функціональної здатності ЩЗ – їх наявність може спостерігатись і на тлі еутиреозу, проте здатність зачати у пацієнток з ТА знижується. Зв'язок тиреоїдної дисфункції та порушення фертильності не викликає сумніву, однак особливості вибору лікувальної методики допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок з патологією ЩЗ практично недосліджені. Тому метою нашої праці стало вивчення особливостей ДРТ та їх результативності у жінок з тиреоїдною патологією. В результаті проведеного ретроспективного дослідження медичних карток пацієнток з патологією ЩЗ, які лікувались від безпліддя, з'ясувалась відсутність спонтанного росту фолікулів у пацієнток з тиреоїдною гіпофункцією, що унеможливлювало використання природного циклу в методиках ДРТ. Стимуляція овуляції загальнотерапевтичними дозами кломіфен цитрату спричинила мультифолікулярну реакцію яєчників та перехід на ЕКЗ тільки у пацієнток з гіпофункцією ЩЗ. При стимуляції фолікулогенезу та суперовуляції препаратами гонадотропінів у пацієнток з патологією ЩЗ реакція яєчників не мала особливостей. Що стосується результативності ДРТ, то для пацієнток з тиреоїдною патологією тендеційно характерним виявилось підвищення рівня настання вагітності, порівняно з жінками з нормальним тиреоїдним гомеостазом (48,5 та 42,5%, p>0,05). У пацієнток з високими рівнями ТА відзначають суттєво нижчу результативність ДРТ, ніж при низьких їх рівнях.

ВЫБОР МЕТОДИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ НАЛИЧИИ ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ И ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Среди различных эндокринных форм бесплодия, которые обусловливают обращение к клиникам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в 14,6 % случаев наблюдаются нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). При этом в сыворотке крови у таких пациентов могут определятся тиреоидные антитела (ТА), что свидетельствует об аутоимунном поражении функции ЩЖ. Но ТА не обязательно сопровождается нарушением функциональной способности ЩЖ – их наличие может наблюдаться и на фоне эутиреоза, но способность зачать у пациенток с ТА снижается. Связь тиреандной дисфункции и нарушения фертильности не вызывает сомнения, однако особенности выбора лечебной методики вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с патологией ЩЖ практически неисследованы. Поэтому целью нашей работы стало изучение особенностей ДРТ и их результативности у женщин с тиреоидной патологией. В результате проведенного репродуктивного исследования медицинских карток пациенток с патологией ЩЖ, которые лечились от бесплодия, выяснилось отсутствие спонтанного роста фолликулов у пациенток с тиреоидной гипофункцией, что делало невозможным использованием природного цикла в методиках ВРТ. Стимуляция овуляции общетерапевтическими дозами кломифен цитрата вызвало мультифолликулярную реакцию яичников и переход на ЭКЗ только у пациенток с гипофункцией ЩЖ. При стимуляции фолликулогенеза и суперовуляции препаратами гонадотропинов у пациенток с патологией ЩЖ реакция яичников не имела особенностей. Что касается результативности ВРТ, то для пациенток с тиреоидной патологией тенденционно характерным явилось повышение уровня наступления беременности, сравнительно с женщинами с нормальным тиреоидным гомеостазом (48,5 и 42,5 %, p>0,05). У пациенток с высокими уровнями ТА отмечают существенно более низкую результативность ВРТ чем при низких их уровнях.

THE CHOICE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY METHOD IN PATIENTS WITH THYROID ANTIBODIES AND THYROID DYSFUNCTION – Among the patients of in vitro fertilisation (IVF) clinics, the prevalence of thyroid dysfunction is observed in 14,6 % cases. Serum of such patients may contain thyroid antibodies (TA), which is the evidence of autoimmune thyroiditis. But TA are not always related to a thyroid dysfunction. TA may be present in euthyroid patients, and may reduce ability to conceive. Correlation between thyroid dysfunction and infertility is of no doubt. However, usage of an assisted reproductive technology (ART) method in women with thyroid disorders still remains a question of choice. Thus, the aim of our study was to investigate the peculiarities and outcomes of ART in patients with thyroid disorders. A retrospective study of medical cards of patiens with thyroid disorders who underwent treatment of infertility, confirmed the absence of follicular development in hypothyroid women, so there was no possibility to use the natural cycle in ART methods. Ovulation induction with standard doses of clomiphene cytrate induced a multifollicular response and the conversion to an IVF programme in hypothyriodism group only. Controlled ovarian stimulation with gonadotropins did not differ in the group of patients with thyroid disorders and controls. Women with thyroid disorders revealed the tendency of better ART outcome, compared to controls (48,5 versus 42,5 %, p>0.05). The high prevalence of TA correlated with low pregnancy outcomes.

Ключові слова: гіпотиреоз, тиреоїдні антитіла, допоміжні репродуктивні технології.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреоидные антитела, вспомогательные репродуктивные технологии.

Key words: hypothyroidism, thyroid antibodies, assisted reproductive technologies.

ВСТУП З багатьох літературних джерел відомо, що частота безплідності у шлюбі коливається у межах 10-18% [1-6]. За даними ВООЗ, 50–80 мільйонів подружніх пар у світі є безплідними, що складає 7–15 % від усіх пар репродуктивного віку (від 18 до 49 років) [4].

Однією із причин, що призводять до ендокринних форм безпліддя у жінок репродуктивного віку, є патологія щитоподібної залози (ЩЗ): тиреоїдна дисфункція виявляється в 14,6% випадків ендокринних причин, при чому в структурі безплідності тиреоїдного генезу у 59,1% пацієнток спостерігається первинний гіпотиреоз [7]. Серед різних видів тиреоїдної дисфункції, які обумовлюють жіночу безплідність, найбільш вагомими є гіпотиреоз та автоімунний тиреоїдит.

В переліку показань для проведення різних методик допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є і ендокринні форми безплідності, у тому числі порушення функції ЩЗ. Тому метою нашого дослідження є вивчення особливостей ДРТ та їх результативності у жінок з тиреоїдною патологією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводилось на базі Інституту репродуктивної медицини (ІРМ) з вересня по грудень 2004 р. До ретроспективного аналізу було включено понад 100 медичних карт пацієнток, які зверталися до ІРМ з листопада 2003 по грудень 2004 рр.

У дослідження було включено 73 жінки, які використовували ДРТ при різних формах безплідності. Вони були розділені на дві клінічні групи. Основна група (ОГ) включала 33 жінки віком від 23 до 40 років (середній вік 29,3 ±0,75 р.), до яких застосовувались ДРТ при тиреоїдній патології. Контрольна група (КГ) складалась із 40 жінок віком від 22 до 42 років (середній вік 30,3 ±0,77 р.), які використовували ДРТ і мали нормальну функцію ЩЗ.

Розподіл жінок ОГ спостереження за функцією ЩЗ та наявністю тиреоїдних антитіл (ТА) представлений у табл.1.

Оскільки вплив гіпотиреозу та автоімунного тиреоїдиту (наявність ТА та гіпофункції ЩЗ) на порушення фертильності безсумнівний [8-11], то цікаво було б дослідити також вплив тиреоїдної дисфункції на результативність ДРТ та вивчити особливості лікування безплідності такими мето-

Таблиця 1. Розподіл пацієнток основної групи за видом тиреоїдної патології

Варіант тиреоїдної патології	Кількість пацієнток
Гіпотиреоз (I)	2
Гіпотиреоз з підвищенням титру АТ-ТРО (II)	8
Підвищення титру АТ-ТРО на фоні еутиреозу (III)	23
Загалом	33

диками. З цією метою були створені I та II підгрупи. Стосовно створення III підгрупи, то в наукових працях останніх років [12-16] з'являються припущення, що присутність ТА може впливати на отримання невисоких результатів у програмах ЕКЗ/ЕТ, навіть у еутиреоїдних жінок.

Пацієнткам визначались рівні фолікулостимулювального (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та естрадіолу (Е2) у 1-3 день менструального циклу для встановлення якості яєчникового резерву, вивчались концентрації ТТГ, T_3, T_4 та наявність і рівень антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТРО). Впродовж циклу стимуляції виконувався ультразвуковий моніторинг кількості і розмірів фолікулів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість безплідності у пацієнток ОГ спостереження була 6,3±0,7 р., а у жінок КГ цей період був достовірно тривалішим, і складав 8,6±0,8 р. ($p<0,05$).

Кількість програм ДРТ, застосованих до пацієнток ОГ та КГ спостереження та різних підгруп ОГ наведена у табл. 2.

Таблиця 2. Розподіл програм ДРТ у жінок основної та контрольної груп та I,II,III підгруп основної групи спостереження

Вид програми ДРТ*			Кількість програм ДРТ				
			ОГ	підгрупи			КГ
				I	II	III	
КЗ			1	–	1	–	3
ВМІ	у природному циклі		8	–	–	8	15
	на фоні стимуляції яєчників		11	–	6	5	25
ЕКЗ та ЕТ у природному циклі			2	–	–	2	4
ЕКЗ та ЕТна фоні кломіфен цитрату			2	–	1	1	–
ЕКЗ/ ІКСІ та ЕТ	а-ГнРГ	"довгий" протокол	20	1	2	17	25
		"короткий" протокол	7	–	1	6	13
	ант-ГнРГ		8	1	1	6	4
ЕТ-кріо			10	–	1	9	16
Загалом			69	2	13	54	105

* КЗ – контрольоване зачаття; ВМІ – внутрішньоматкова інсемінація; ЕКЗ та ЕТ – екстракорпоральне запліднення та ембріо трансфер; ІКСІ – інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда; а-ГнРГ та ант-ГнРГ – агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізинг гормону; ЕТ-кріо – ембріотрансфер кріо відтаяних ембріонів.

Як бачимо, виконання методик ДРТ у природному циклі (ВМІ та ЕКЗ/ІКСІ) було неможливим у пацієнток з тиреоїдною гіпофункцією, незалежно від наявності у них автомінного ураження ЩЗ. Відомо, що при гіпотиреозі часто спостерігаються ановуляторні цикли з відсутністю спонтанного росту фолікулів. При цьому відновлення овуляції досягається шляхом призначення адекватної замісної терапії гормонами ЩЗ [17]. Та при гормональній стимуляції фолікулогенезу нормалізація тиреоїдного гомеостазу може відбуватись навіть без застосування левотироксину. Адже вища за норму сироваткова концентрація естрадіолу (наприклад, при прийманні оральних контрацептивів) може підвищувати чутливість тиреоцитів до ТТГ [18], тоді, коли на фоні стимуляції фолікулогенезу та суперовуляції спостерігаються супрафізіологічні рівні естрадіолу і, відповідно, більш значний вплив на ЩЗ. З іншого боку, внаслідок структурної подібності багатьох гормонів аденогіпофізу (ФСГ, ЛГ, лХГ та ТТГ) [7-11,18], приймання гонадотропінів в циклах ЕКЗ/ІКСІ може чинити стимулювальний вплив також і на функційну здатність ЩЗ, що, у свою чергу, може сприяти покращенню репродуктивної функції.

В межах нашого дослідження при прийманні кломіфен цитрату для стимуляції фолікулогенезу в циклі ВМІ у двох жінок ОГ (II та III підгруп), під час УЗ-моніторингу було виявлено ріст багатьох фолікулів. Тому, у зв'язку з високим ризиком багатоплідної вагітності у разі одночасної овуляції багатьох фолікулів, обом пацієнткам була проведена УЗ–пункція всіх фолікулів з переходом на програму ЕКЗ та ЕТ.

Кількість ампул ФСГ у розрахунку на один цикл стимуляції для різних протоколів в ОГ, КГ та різних підгрупах ОГ наведена в табл. 3.

Таблиця 3. Кількість ампул ФСГ, застосованих при різних протоколах контрольованої стимуляції суперовуляції серед пацієнток основної та контрольної груп та I,II,III підгруп основної групи спостереження (M±m)

Протокол	Кількість ампул ФСГ, застосованих в жінок					p**
	ОГ	підгрупи			КГ	
		I	II	III		
"Довгий"	30,2±1,5	32,0*	32,0*	30,1±1,7	32,0±1,5	p>0,05
"Короткий"	28,0±2,9	–	38,0*	26,1±2,4	28,2±1,8	p>0,05
Протокол з ант-ГнРГ	26,6±1,9	17,0*	30,0*	27,8±1,5	26,6±1,8	p>0,05

* кількість спостережень мала у зв'язку з невеликим розміром груп, тому статистичний аналіз вірогідності різниці не проводився;

** вірогідність різниці оцінювалась між кількістю ампул ФСГ в основній, I,II,III підгрупах основної та в контрольній групі спостереження.

Виходячи із таких даних, зрозуміло, що у пацієнток ОГ та КГ не спостерігається відмінностей у кількості ампул ФСГ для стимуляції фолікулогенезу в різних протоколах. Ці дані можуть свідчити про відсутність відмінностей у реакції яєчників на стимуляцію у пацієнток двох клінічних груп.

Результативність ДРТ в ОГ спостереження становила 48,5% (прогресуюча вагітність у 12 жінок, у 4 пацієнток – пологи), при чому в КГ цей показник становив 42,5% (прогресуюча вагітність у 4 пацієнток, у 14 жінок – пологи) (p>0,05). Тобто з'ясувалась тенденція до більш високих шансів на вагітність серед пацієнток ОГ, порівняно з КГ.

Взаємозв'язок рівня АТ-ТРО з результативністю методик ДРТ представлений у табл. 4.

Таблиця 4. Результативність методик ДРТ у 15 жінок з позитивними тиреоїдними антитілами залежно від рівнів антитіл

Результат	Всі жінки, позитивні за АТ-ТРО (%)	Жінки з кількістю АТ-ТРО		r
		рівня 1 (%)**	рівня 2 (%)**	
Вагітність	15 (93,8)	10 (62,5)	5(31,3)	-0,5*

*вірогідність похибки коефіцієнта кореляції не більше 1% (p<0,01); ** рівень 1 = 85–1000 МО/мл рівень 2 = 1001–2200 МО/мл.

Як видно, між рівнем тиреоїдних антитіл та настанням вагітності в результаті лікування методиками ДРТ з'ясовано зворотний кореляційний зв'язок високого ступеня вірогідності.

ВИСНОВКИ Тривалість безплідності була достовірно меншою в ОГ, порівняно із КГ спостереження.

Використання природного циклу в методиках ДРТ (ВМІ та ЕКЗ/ІКСІ) було неможливим у пацієнток з тиреоїдною гіпофункцією, незалежно від наявності автомінного ураження ЩЗ, у зв'язку з відсутністю у них спонтанного росту фолікулів.

Мультифолікулярна реакція на стимуляцію загальнотерапевтичними дозами кломіфен цитрата спостерігався тільки у пацієнток з гіпофункцією ЩЗ та ТА.

Загальнокурсова доза ФСГ була однаковою в ОГ та КГ.

Для пацієнток ОГ тендеційно характерною є більш висока результативність ДРТ, порівняно з жінками КГ (48,5 та 42,5%, p>0,05).

Зі збільшенням рівня ТА зменшується вірогідність настання вагітності.

Література

1. Хміль С.В., Кучма З.М., Романчук Л.І. Жіноча безплідність // Гінекологія: Підручник. 1999. – С. 241 – 254.

2. Запорожан В.М. Неплідність // Акушерство та гінекологія. 2000. – Т. 2. – С. 106 – 121.

3. Дахно Ф.В. Биотехнология "оплодотворения ин витро". Теория и практика репродуктивного потенциала супругов // Сексопатология и андрология. / Под ред. Б.М. Ворника. – 1995. – С. 148 – 158.

4. Montoya J.M., Bernal A., Borrero C. Diagnostics in assisted human reproduction.

5. Аншина М.Б. История и эволюция методов лечения бесплодия // Проблемы репродукции. – 1995. – № 1. – С.9-14

6. Вихляева Е.М., Пшеничникова Т.Я. Роль специальной программы ВОЗ по репродукции человека в решении актуальных проблем бесплодного брака // Акушерство и гинекология. – 1988. – № 6. – С.3-4.

7. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины // Эндокринная гинекология. – 2003. – С. 200-217.

8. Бондар П.М., Приступюк О.М. Захворювання щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2002. – С. 85-182.

9. Овсянникова Т.В. Современная концепция нейроэндокринной регуляции менструального цикла // Гинекологическая эндокринология. Под ред. В.Н. Серова. – 2004. – С. 8-50.

10. Щедрина Р.Н., Яворовская К.А. Роль эндокринной системы в реализации программы экстракорпорального оплодотворения // Практическая гинекология (Клинические лекции) / Под ред. В.И. Кулакова и В.Н. Прилепской. – 2001. – С. 417-42.

11. Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины. – 2001. – С. 289.

12. Gleicher N., Pratt D., Dudkiewiciz A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure: a critical review // Autoimmunity. – 1993. – 16. – P. 115-140.

13. Lejeunne B., Grun J.P., de Nayer P. et al. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1993. – 100. – P 669-672.

14. Pratt D.E., Kaberlein G., Dudkiewicz A. et al. The association of antithyroid antibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent first trimester abortions in next pregnancy // Fertil. Steril. – 1993. – 60. – P. 1001-1005.

15. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cohen R.H. et al. Detection of at-risk pregnancies by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies / / JAMA. – 1990. – 264. – P. 1422-1425.

16. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L. Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure // Hum. Reprod. – 1995. – 10. – P. 2560-2563.

17. Bals-Pratsch M., Schober O., Hanker J.P., de Geyter C., Schneider H.P. Disorders of thyroid function and sterility in the woman // Zentralbl. Gynakol. – 1993. – 115(1). – P. 18-23.

18. Барроу Джеральд Н. Щитовидная железа и репродукция: Пер. с англ. // Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 1 / Под ред. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. – М.:Медицина. – 1998, – С. 587-612.

Поташнюк І.В.

ОБІЗНАНІСТЬ З ПРОБЛЕМОЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я І СТАВЛЕННЯ ДО НЬОГО ПІДЛІТКІВ 16–17 РОКІВ

Міжнародний економіко-гуманітарний університет імені академіка Степана Дем'янчука, м. Рівне

ОБІЗНАНІСТЬ З ПРОБЛЕМОЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я І СТАВЛЕННЯ ДО НЬОГО ПІДЛІТКІВ 16–17 РОКІВ – Наводяться результати вивчення рівня обізнаності з проблемою репродуктивного здоров'я і окремі показники ставлення до неї підлітків 16–17 років. Вказано шляхи подолання недоліків в освітньому середовищі підлітків і молоді з формування здорового способу життя, ставлення до власного здоров'я.

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ПРОБЛЕМЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ОТНОШЕНИЕ К НЕЙ ПОДРОСТКОВ 16–17 ЛЕТ – Наводятся результаты изучения осведомленности о проблеме репродуктивного здоровья и отдельные показатели отношения к ней подростков 16–17 лет. Указаны пути преодоления недостатков в образовательной среде подростков и молодежи по формированию здорового образа жизни, отношения к собственному здоровью.

EXPERIENCE IN THE PROBLEM OF REPRODUCTIVE HEALTH AND ATTITUDE TOWARDS IT OF THE 16-17-YEAR-OLD ADOLESCENTS – The results of investigation of the level of experience in the problem of reproductive health and the certain indices of attitude towards it of the 16-17-year-old adolescents are presented. The ways of removing the shortcomings in educating the children and the youth on forming wholesome life-style and attitude towards own health are shown.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, підлітки, здоровий спосіб життя, освіта.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, подростки, здоровый образ жизни, образование.

Key words: reproductive health, adolescents, wholesome life-style, education.

ВСТУП Глибока демографічна криза в Україні, яка характеризується депопуляцією (збільшення смертності, зниження народжуваності), старінням населення і зменшенням тривалості життя, обумовила проведення низки державних соціально-економічних заходів. Зокрема, була розроблена Національна програма "Репродуктивне здоров'я 2001–2005", схвалена Указом Президента України від 26 березня 2001 року №203/2001. В преамбулі до цієї програми відзначається, що стан репродуктивного здоров'я негативно впливає на розвиток продуктивних сил, рівень добробуту населення, загальну економічну ситуацію в державі. Його поліпшення має стратегічне значення для виправлення демографічної та соціально-економічної ситуації в державі, забезпечення сталого розвитку суспільства.

Здійснені протягом останніх років заходи – створення служб планування сім'ї, соціальних служб захисту населення, підвищення рівня матеріальної допомоги матерям, багатодітним сім'ям тощо – сприяють призупиненню негативних процесів. Однак, як свідчать дані офіційної статистики [2,3,4], показники захворюваності жінок репродуктивного віку, а також смертності немовлят та матерів лишаються високими. Прогресивно погіршується стан здоров'я підлітків – майбутніх батьків. Набули значного поширення хвороби, що передаються статевим шляхом. На сьогодні головними чинниками, що призводять до високого рівня захворюваності жінок, є недостатній рівень медичного обслуговування, низький рівень обізнаності з проблемами репродуктивного здоров'я.

Серед завдань, означених Національною програмою, актуальними залишаються такі, як: сприяння подальшому розвитку системи виховання, спрямованої на формування у підлітків та молоді відповідального ставлення до репродуктивного здоров'я, планування сім'ї, профілактики захворювань; проведення наукових досліджень, спрямованих на визначення основних чинників ризику порушень репродуктивного здоров'я; вдосконалення просвітницької діяльності по поліпшенню репродуктивного здоров'я (планування сім'ї, запобігання абортам, інфекційним хворобам, які передаються статевим шляхом тощо).

Актуальність проблеми обумовила напрямок наших наукових досліджень.

Незважаючи на освітні реформи останніх років, проблеми статевого виховання та сексуальної просвіти ще й досі не знайшли належного місця як у змісті навчання, так і у виховній роботі з підлітками [1,5,6].

Лібералізація статевих стосунків у сучасному суспільстві спричиняє ранній початок статевого життя підлітків при низькій культурі статевого виховання. Нині перший статевий контакт відбувається у більш молодому віці, ніж 10–15 років тому, раніше розпочинається регулярне статеве життя. Результати соціологічних досліджень [6,7] свідчать про наступне: якщо серед 25–28-річних тільки 6% у перший статевий контакт вступили у віці до 16 років, то серед вікової групи 21–24 роки таких 11%, серед 18–20-річних – 16%, а наймолодшої молодіжної групи 15–17 років – 21%.

Психологічною особливістю підліткового віку є байдуже ставлення до власного здоров'я. Водночас існуюча система лікувально-діагностичних установ неповною мірою відповідає їх потребам у медичній допомозі. Якщо питання медичного обслуговування юнаків допризовного віку вирішена, то дівчатам у віці 14–18 років практично приділяється увага лише при профілактичних оглядах, які здійснюються один раз на рік, а виявлені хворі дівчата практично залишаються поза полем зору установ охорони здоров'я.

Результати досить численних досліджень свідчать про низькі показники соматичного здоров'я дівчат віком 15–18 років. Зокрема, понад 70 % з них мають екстрагенітальні захворювання, майже у 50 % виявляються порушення овариально-менструальної функції [1].

Витоки багатьох проблем (не тільки репродуктивного здоров'я), з якими стикається сучасне суспільство, а саме: високий рівень венеричних захворювань серед молоді, абортів, випадків незапланованого материнства серед неповнолітніх, злочинів, скоєних на сексуальному грунті, слід шукати у тому, яку школу підготовки до шлюбу та сімейного життя проходять підлітки в процесі їх соціалізації [6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ обмежувалася з'ясуванням рівня обізнаності учнів випускних класів гімназії з проблем репродуктивного здоров'я та пошуку на цій підставі шляхів подолання недоліків в освітньому середовищі підлітків і молоді з формування здорового способу життя, ставлення до власного здоров'я.

ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ Дослідженнями охоплено 125 учнів 10-х (54 учні) і 11-х (71 учень) класів гімназії (№4 м. Луцька), з яких було 52 юнаки і 73 дівчини. Проведено анонімне опитування за анкетою, складеною нами разом з педагогами, психологами, лікарями-гінекологами. Анкета включала 16 основних питань, 62 означених пунктів відповідей. Розраховувався відсотковий розподіл учнів за окремими показниками, при необхідності розраховувалась вірогідність розбіжностей окремих показників у віковому і гендерному аспектах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Виявлено, що під терміном "репродуктивне здоров'я" учні старших класів гімназії у 67,2 % розуміють народження здорової дитини, у 35,2 % – здатність народжувати дітей, у 17,6 % – здатність до запліднення. Зі збільшенням віку учнів у розумінні репродуктивного здоров'я вірогідно збільшується його оцінка як здатності народжувати дітей (з 23,9±3,8 до 50,0±4,5%; $p<0,05$), здатності до запліднення (з 8,4 до 27,8%; $p<0,001$), зменшується оцінка тільки як народження здорової дитини (з 74,6±3,9 до 57,4±4,4%; $p<0,01$).

Про зміст терміну "репродуктивне здоров'я" учні дізналися з різних джерел: на частку шкільних програм припадає 11,2 % відповідей, засобів масової інформації – 29,6 %, батьків – 10,4 %, однолітків і друзів – 18,4 %, з інших джерел – 64,8 %. Отже, ні навчальний заклад, ні сім'я, на жаль, не стали основними джерелами отримання знань учнів з цієї проблеми. Необхідно відзначити, що дівчата частіше звертаються за інформацією до інших джерел – 78,1 % випадків, ніж юнаки – 67,3 %.

Учні одностайні у переконанні, що шкідливі звички батька і матері впливають на здоров'я майбутньої дитини (96,8 % позитивних відповідей).

Ставлення до шлюбу, як майбутньої умови створення сім'ї і народження дітей, виглядає таким чином: 54,4 % молодих людей віком 16–17 років вважає, що до шлюбу можна вступати у 18–20 років. Більше третини учнів (36,0 %) оцінюють доцільність шлюбу у 25–30 років. За більш пізній шлюб, після 30-ти років, висловлюється незначна частина – 1,6 % респондентів, проте 8,8 % вважають можливим створення сім'ї у 16–17 років.

Важливим, на наш погляд, було знати думку респондентів про те, яким рисам свого обранця вони надали б перевагу, коли б йшлося про створення сім'ї. Ранжований ряд рис майбутнього чоловіка (дружини) і батька (матері) власних дітей, яким респонденти надають перевагу, виглядає таким чином: любов – 90,4 %, порядність – 90,4 %, здатність забезпечити сім'ю матеріально (здійснювати обов'язки дружини і матері) – 86,4 %, інтелект – 84,0 %, ставлення до дітей – 80,8 %, зовнішній вигляд – 74,4 %, мужність (жіночність) – 68,0 %. Майже половина респондентів вказали всі сім перелічених рис, близько 20 % вказали 4–5 рис. Дівчата частіше, ніж юнаки оцінюють значення у подружжя ставлення до дітей, здатність матеріально забезпечити сім'ю (93,1±2,77 проти 84,0±5,0%).

У наших дослідженнях 37,6 % учнів 10–11-х класів вважають, що у статеві стосунки можна вступати після повноліття, 20,8 % – після одруження. 10,4 % респондентів допускають їх і в віці молодшому за 18 років, 31,2 % – в будь-якому віці, тобто і в молодшому. Необхідно відзначити, що думки юнаків і дівчат стосовно цього питання розходяться. Юнаки вважають допустимими статеві стосунки у віці молодшому за 19 років у 24,4±5,9 % випадків, а дівчата – у 8,3±3,2 % ($p<0,05$).

Серед причин, які сприяють вступу в інтимні стосунки, респонденти вказують: любов – 80,0 % відповідей (71,8 % у учнів 10-х , 90,7 % – 11-х класів); взаємна симпатія – 60,8 %; потреба задоволення сексуального бажання 54,4 % (відповідно до класів – 43,7 і 68,5 %); бажання мати дітей – 34,4 %; 16,0 % як причину вказують прагнення розслабитися, 8 % – самоствердження.

На питання про наявність інтимних стосунків позитивно відповіли 21,6 % респондентів, з них 22,2 % у 10-х і 21,1 % – у 11-х класах; серед юнаків поширеність цього явища становила 23,1 %, серед дівчат – 20,5 %. Негативні відповіді отримані від 59,1 % опитаних. Не бажали відповідати 19,3 % (з них 59,0 % – юнаки, 41,0 % – дівчата). Респонденти, що мали інтимні стосунки, майже однаково часто мали як одного (54,0 %) так і декілька партнерів. У 96 % випадків застосовувалися контрацептивні засоби. Не знають ролі засобів контрацепції 3,5 % всіх опитаних.

Знання юнаків і дівчат з питання щодо наслідків ранніх статевих стосунків не можна вважати задовільними. Найчастіше вказуються аборти в підлітковому віці – 84 % відповідей, в той час як вагітність, наслідком якої є аборт, – 48,0 %. На можливість зараження захворюваннями, що передаються статевим шляхом, вказують 68,8 %, виникнення запалення внутрішніх статевих органів – 48,0 % опитаних.

Необхідним для народження здорової дитини 92 % респондентів вважають здоров'я батьків, 84,3 % – здоровий спосіб життя батьків, 36 % – підкреслюють значення матеріального становища батьків, 21,6 % – вік батьків.

Наведені дані про значення біологічних чинників як умов народження здорової дитини свідчать про загальні знання, які мало зіставляються з власним здоров'ям. Цікавими є уявлення респондентів про склад сучасної молодої сім'ї, який мав би покращити демографічну ситуацію в Україні, зокрема, ріст народжуваності. Переважна більшість молодих респондентів вважає, що сім'я повинна мати 2-х (58,4 %) або 3-х (28,0 %) дітей; по 6,8 % опитаних вважають, що в сім'ї повинна бути або одна дитина або багато дітей. 94,1 % респондентів усвідомлюють відповідальність за створення здорової сім'ї і народження здорових дітей (92,3 % юнаків і 95,9 % дівчат).

ВИСНОВКИ В середніх освітніх закладах, сім'ях, у засобах масової інформації недостатньо приділяється уваги вихованню у підлітків сексуальної культури, сексуального здоров'я як елементу репродуктивного здоров'я. Рівень наукової поінформованості підлітків і молоді з цих питань залишається низьким.

Подолання недоліків в освітньому середовищі підлітків і молоді спільними зусиллями педагогів, батьків, медичних працівників, засобів масової інформації сприятиме якісному поліпшенню знань з проблем репродуктивного здоров'я, формування здорового способу життя і дбайливого ставлення до власного здоров'я у молоді, яка вступає у доросле життя.

Література

1. Актуальні проблеми репродуктології. – Алмати, 1997.

2. Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я України в 1990–1999 р.р. (статистично-аналітичний довідник). – К., 2000. – 205 с.

3. Здоров'я населення та діяльність галузі охорони здоров'я України в 1996–2002 рр. (статистично-аналітичний довідник). – К.: ЦМС, 2003. – С. 210–223.

4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2000–2001 рр. – К., 2002.

5. Роль засобів масової інформації та інших джерел у формуванні здорового способу життя молоді /О.Яременко, О. Балакірєва, Н. Бугаєнко та ін. – К.: УІСД, 2000. – 111с.

6. Формування здорового способу життя: Навчальний посібник для слухачів курсів підвищення кваліфікації державних службовців / О.Яременко, О. Вакуленко, Л. Жаліло та ін. – К.: УІСД, 2000. – 232с.

7. Формування здорового способу життя молоді: Проблеми і перспективи /О.Яременко, О. Балакірєва, О. Вакуленко та ін. – К.: УІСД, 2000. – 207с.

Нітефор І.Б.

СТАН СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК З МИМОВІЛЬНИМИ ВИКИДНЯМИ ТА ВІРУСНОЮ УРОГЕНІТАЛЬНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АМІЗОНУ

Івано-Франківський державний медичний університет

СТАН СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК З МИМОВІЛЬНИМИ ВИКИДНЯМИ ТА ВІРУСНОЮ УРОГЕНІТАЛЬНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АМІЗОНУ – Проведено оцінку клітинного імунітету у 67 жінок з мимовільними викиднями в першому триместрі вагітності, інфікованих цитомегаловірусною та герпетичною інфекцією, які отримали противірусну терапію після вишкрібання порожнини матки. Залежно від призначеного лікування, жінки були поділені на дві групи. До першої групи ми віднесли 32 жінки, які отримували загальноприйняту етіотропну противірусну терапію. Другу групу склали 35 жінок, яким у комплексі з етіотропною противірусною терапією застосовували амізон. Контрольну групу склали 22 практично здорових особи жіночої статі репродуктивного віку. Аналіз імунограм, проведених після отриманого лікування показав, що у групі жінок, які отримували у комплексі з етіотропною терапією амізон, показники клітинного імунітету максимально наближалися до показників у практично здорових невагітних жінок (група контролю). Слід зазначити, що показники у групі жінок, які отримали загальноприйняту етіотропну противірусну терапію, істотно відрізнялися від показників у жінок контрольної групи.

СТАН СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ПРОИЗВОЛЬНЫМИ ВЫКИДЫШАМИ И ВИРУСНОЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМИЗОНА – Проведено оценку клеточного иммунитета у 67 женщин с произвольными выкидышами в первом триместре беременности, инфицированных цитомегаловирусной и герпетической инфекцией, которые получили противовирусную терапию после выскабливания полости матки. В зависимости от назначения лечения, женщины были разделены на две группы. К первой группе мы отнесли 32 женщины, которые получали общепринятую этиотропную противовирусную терапию. Вторую группу составили 35 женщин, которым в комплексе с этиотропной противовирусной терапией применяли амизон. Контрольную группу составили 22 практически здоровых лиц женского пола репродуктивного возраста.

THE STATE OF IMMUNITY SYSTEM OF WOMEN WITH INVOLUNTARY MISCARRIAGE AND VIRAL UROGENITAL INFECTION UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY WITH AMIZONE USE – It has been investigated the cellular immunity of 67 women with miscarriage in the first trimester of pregnancy, infected by cytomegalovirus and herpetic infection, and who received antiviral therapy after uterine cavity curettage. Depending on the prescribed treatment, the women were divided into two groups. The first group consisted of 32 women who received common etiotropic antiviral therapy. The second group consisted of 35 women who alongside with common etiotropic antiviral therapy received amizone. The control group consisted of 22 healthy women of childbearing age. The analysis of immunograms, conducted after the treatment, had shown that the group of women who received etiotropic antiviral therapy with amizone had the rate of cellular and humoral immunity maximum near to the rate of healthy nonpregnant women (control group). It is necessary to mention that the parameters in women who received common etiotropic antiviral therapy essentially differed from the parameters of women in control group.

Ключові слова: цитомегаловірус, герпесвірус, мимовільні викидні, клітинний імунітет.

Ключевые слова: цитомегаловирус, герпивирус, произвольные выкидыши, клеточный иммунитет.

Key words: cytomegalovirus, herpes virus, involuntary miscarriages, cellular immunity.

ВСТУП Особлива роль у порушенні репродуктивного здоров'я жінки, що призводить до невиношування вагітності, належить герпесвірусним інфекціям. Вони належать до найбільш поширених вірусних хвороб. За даними ВООЗ, захворювання, викликані вірусами звичайного герпесу, займають друге місце (15,8 %) після грипу (35,0 %) у ролі причин смерті від вірусних інфекцій. В країнах СНД на хронічні герпесвірусні інфекції хворіють не менше 22 млн людей.

За даними глобального огляду герпесвірусних досліджень, інфікованість і захворюваність людства з року в рік зростає більше ніж на 10 %, а 90 % дорослого населення в усіх країнах світу інфіковані одним або кількома сероварі-антами вірусів герпесу. На рецидивуючі герпесвірусні захворювання страждають від 2 до 12 % людей, які потребують допомоги протягом всього життя [1].

У терапії генітального герпесу є значні труднощі у зв'язку з хронічним рецидивним перебігом захворювання, багакомпонентним характером ураження і імунними зсувами в організмі хворої людини. Препарати для лікування і профілактики герпесу, що застосовуються на сьогодні, не завжди забезпечують терапевтичний ефект, тому невдалі спроби лікування хворого коливаються від 15 до 50 %. Такий високий діапазон коливань залежить не тільки від біологічних особливостей збудника захворювання, але й від стану імунної реактивності організму, характеру взаємодії макроорганізму із збудником [2].

Для лікування хворого з герпесвірусним інфікуванням доцільною є розробка нових методів лікування, що засновані на застосуванні ефективних противірусних препаратів (етіотропна терапія), і методу активного впливу на організм, що заснований на корекції імунних порушень (патогенетичне лікування).

Останніми роками з'явились роботи, в яких подані дані про високу противірусну активність лікарських засобів – індукторів інтерферону, що дозволяє використовувати останній для профілактики і лікування інфекційних захворювань. Їх ефективність пов'язана не тільки з індукцією інтерферону, але й імуностимулювальною та імунокорегувальною дією при імунодефіцитних станах [3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 67 жінок з мимовільними викиднями в першому триместрі вагітності, інфікованих цитомегаловірусною та герпетичною інфекцією, які отримали противірусну терапію після вишкрібання порожнини матки. Залежно від призначеного лікування, жінки були поділені на дві групи. До першої групи ми віднесли 32 жінки, які отримували загальноприйняту етіотропну противірусну терапію. Другу групу склали 35 жінок, яким у комплексі з етіотропною противірусною терапією застосовували амізон за такою схемою: 0,25 г (1 таблетка) 3-4 рази на добу внутрішньо після їди, не розжовуючи протягом 7 днів. Лікування амізоном розпочинали зразу ж після вишкрібання порожнини матки. Таке призначення амізону виправдане не тільки імуномодулюючим, а й знеболювальним, протизапальним та жарознижувальним ефектом. Контрольну групу склали 22 практично здорових особи жіночої статі репродуктивного віку. В жінок всіх груп вивчали субпопуляції Т- і В-лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл: Т-лімфоцити (CD3+), Т-хелпери (CD4+), Т-супресори (CD8+), природні кілери (CD56+(NK), В-лімфоцити (CD20+).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ Проведені дослідження показали, що у жінок з мимовільними викиднями вірусної етіології показники CD3+ та CD4+ становили відповідно (58,3±1,53) та (39,3±0,98) %. При застосуванні у комплексній терапії амізону дані показники зростали і становили (63,4±1,7) та (41,9±1,54) % ($p<0,01$) відповідно, тоді, коли у жінок I групи рівні CD3+ та CD4+ лімфоцитів дещо зростали (59,2±0,8) та (40,8±1,98) % ($p<0,01$), але були значно меншими порівняно з показниками у жінок II групи ($p<0,05$).

Рівень CD8+ у жінок II групи після лікування становив (20,9±1,23) %, що є дещо вищим ніж у жінок I групи (20,2±0,78) % ($p<0,05$). Рівень даного показника в обох групах збільшувався в процесі лікування і наближався до рівня у практично здорових жінок (21,3±0,86) %.

Зниження рівня CD56+(NK) після лікування пояснюється тим, що забір крові на дослідження до лікування ми здійснювали у день вишкрібання порожнини матки, а природні кілери, як відомо, беруть безпосередню участь у лізисі трофобласту і запуску цитокінового каскаду при мимовільних викиднях. Але даний показник у групі жінок, які

отримували противірусну терапію з використанням амізону був вищим ніж у групі жінок, які отримували загальноприйняту терапію (12,4±0,45) % і становив (14,9±0,65) % (p<0,05) та максимально наближався до відповідного показника у групі практично здорових жінок (15,4±0,72) %.

Рівень CD20+ у обстежених жінок після лікування дещо знизився, але суттєвих змін не зазнав і становив (13,1±0,87) % до лікування та після лікування (12,6±0,34) % (p<0,05) у жінок I групи і (12,1±0,35) % (p<0,05) у жінок II групи (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка вмісту лімфоцитарних субпопуляцій сироватки крові при лікуванні герпесвірусних інфекцій у жінок з мимовільними викиднями

Субпопуляція лімфоцитів, %	Жінки з мимовільними викиднями до лікування герпесвірусних інфекцій (n=67)	Жінки з мимовільними викиднями після лікування герпесвірусних інфекцій		Практично здорові обстежені (ПЗО) (n=22)
		I група (n=32)	II група (n=35)	
CD3+	58,3±1,53	59,2±0,8*	63,4±1,7*	67,8±1,42
CD4+	39,3±0,98	40,8±1,98*	41,9±1,54* #	43,7±1,23
CD8+	19,7±0,65	20,2±0,78*	20,9±1,23* #	21,3±0,86
CD56+(NK)	17,3±1,06	12,4±0,45*	14,9±0,65* #	15,4±0,72
CD20+	13,1±0,87	12,6±0,34**	12,1±0,35**#	10,4±0,64

Примітка: вірогідність різниці показників до і після лікування: * — p<0,01, ** — p<0,05. вірогідність різниці між показниками у жінок I та II груп: # — p<0,05.

ВИСНОВОК Використання препарату "Амізон" у комплексній прегравідарній противірусній терапії герпесвірусних інфекцій у жінок з мимовільними викиднями позитивно впливає на стан клітинного імунітету, що в майбутньому попередить рецидиви захворювання і дозволить знизити рівень перинатальних втрат та допоможе у вирішенні проблеми народження здорового покоління.

Література

1. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. – №2. – С.5-11.

2. Шабалин А.Р. Иммунные нарушения и их коррекция у больных с генитальной герпесвирусной инфекцией// Дерматологія та венерологія. – 2002. - №2(16). – С. 47-50

3. Бутенко Г., Мальцев В., Дранник Г., Терешина О., Попова Л., Ефимцева Т., Адрианова Л. Подходы к клиническим испытаниям индукторов интерфероногенеза // Клінічні випробування ліків. – 2003. — №11. – С. 9-17.

Галникіна С.О., Вітенко Б.В.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ КСЕРОЗУ ШКІРИ У ЖІНОК З ПОСТОВАРІОЕКТОМІЧНИМ СИНДРОМОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ КСЕРОЗУ ШКІРИ У ЖІНОК З ПОСТОВАРІОЕКТОМІЧНИМ СИНДРОМОМ – У статті наведені результати клінічного та гормонального обстеження 156 жінок з ксерозом шкіри на тлі постовaріоектомічного синдрому. Доведена необхідність включення в комплекс лікування препарату естрогенної дії «Естрожель», фітоестрогену Клімадинон та засобу системної ензимотерапії «Вобензим».

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КСЕРОЗА КОЖИ У ЖЕНЩИН С ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – В статье приведены результаты клинического и гормонального обследования 156 женщин с ксерозом кожи на фоне постовариоэктомического синдрома. Доказана необходимость включения в комплекс лечения препарата эстрогенного действия «Эстрожель», фитоэстрогена Климадинон и средства системной энзимотерапии «Вобензим».

CLINICAL AND PATHOGENETIC ESTIMATION OF THE COMPLEX THERAPY EFFICACY OF SKIN XEROSIS IN WOMEN WITH POSTOVARYECTOMIC SYNDROME – The article presents the results of clinical and hormonal research of 156 women suffering from skin xerosis with postovaryectomic syndrome. The necessity to include estrogen preparation "Estogel", phytoestrogen Clymadynon and systemic enzyme remedy "Vobenzym" in to complex therapy of the pathology is proved.

Ключові слова: ксероз шкіри, постоваріоектомічний синдром, гормональний фон.

Ключевые слова: ксероз кожи, постовариоэктомический синдром, гормональный фон.

Key words: skin xerosis, postovaryectomic syndrome, hormonal balance.

ВСТУП Численні дослідження, проведені науковцями, свідчать про те, що шкіра, волосся та слизова піхви перебувають під контролем статевих гормонів протягом усього життя, оскільки тут містяться специфічні естрогенні рецептори. Зміни гормонального статусу ведуть до суттєвих змін стану шкіри, її придатків та слизових оболонок у жінок клімактеричного періоду [1, 2, 3, 4].

Одним із найнесприятливіших етапів у житті жінки в плані ризику виникнення захворювань є клімактеричний період, коли всі системи та органи зазнають гормональної та загальновікової перебудови, особливо зміни відбуваються в шкірі, що є фоном для виникнення дерматологічної патології: клімактеричної екземи, андрогенної алопеції, ксерозу шкіри, рожевих вугрів і целюліту [5, 6,7,8].

Останніми роками намітилась тенденція до збільшення захворювань шкіри у жінок у зв'язку із зростанням кількості пацієнток відносно молодого віку, яким з тих чи інших причин видалені яєчники. Двобічна оваріоектомія у репродуктивному віці і пременопаузальному періоді призводить до різкого зниження вмісту статевих гормонів в організмі [9,10,11,12]. Вважають, що дефіцит естрогенів у жіночому організмі має прямий і опосередкований вплив на фізіологічні та патологічні зміни у шкірі. Ця проблема має соціальне значення тому, що останніми роками відмічається тенденція до зростання активного періоду життя жінки. Великої ваги набувають питання якості життя пацієнток менопаузального віку, що пов'язано з різними медичними, естетичними та культурними аспектами [13, 14].

Більшість авторів, розглядаючи проблему патології шкірного покриву в період менопаузи, відмічають поліетіологічність чинників, що призводять до гормонального дисбалансу в організмі жінки [15, 16, 17].

Однак, крім природної, генетично запрограмованої менопаузи, існує так звана штучна менопауза – „постоваріо-

ектомічний синдром" (ПоеС), який має прояви патологічних симптомів, що виникають після видалення яєчників – нейровегетативні, психоемоційні та обмінно-ендокринні порушення, в основі яких є гіпоестрогенемія. Різке зниження рівня естрогенів призводить до деструктивних змін у шкірі та її придатках. У літературі немає повідомлень про ксероз шкіри у жінок з постоваріоектомічним синдромом, і особливо в умовах застосування фітоестрогенів та ензимотерапії.

Мета роботи: вивчення гормонального фону та клінічної ефективності лікування хворих на ксероз шкіри у жінок з постоваріоектомічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами обстежено 156 жінок з постоваріоектомічним синдромом, які були розподілені на 3 групи. Перші дві групи становило 126 жінок після видалення матки з придатками, з проявами постоваріоектомічного синдрому та наявністю шкірної патології, такої як ксероз шкіри.

І групу – 62 жінки – склали жінки, які отримували традиційне лікування, що передбачало призначення таблетованих естрогенних засобів у загальноприйнятому дозуванні.

ІІ групу – 64 жінки – склали хворі, які отримували розроблене нами лікування постоваріоектомічного синдрому – комплексну терапію, до якої включали препарат естрогенної дії „Естрожель" у вигляді гелю, половинну дозу якого, а саме 1,25 г, наносили на поверхню передпліччя до повного всмоктування 1 раз через день. Площа нанесення гелю приблизно дорівнювала площі долоні. Через день призначали фітоестроген „Клімадинон" по 20 крапель всередину 3 рази на добу протягом 2 місяців. Додатково застосовували засіб системної ензимотерапії „Вобензим" – по 2 капсули тричі на добу за півгодини до їди.

ІІІ групу становили 30 жінок з постоваріоектомічним синдромом (яким оперативним методом видалили матку з придатками), без проявів шкірної патології.

Дослідження гормональних показників у пацієнток з постоваріоектомічним синдромом проводились до лікування та на 14, 30, 60 добу лікування.

Для діагностики гормонального статусу визначали рівні естрадіолу та прогестерону в крові за допомогою імуноферментного методу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Жінки першої і другої груп були обстежені до призначення лікування та в динаміці. Віковий склад хворих практично не відрізнявся в різних групах. Більшість обстежуваних жінок була у віці 41–50 років. Тривалість хірургічної менопаузи в більшості обстежених жінок становила від 3 до 5 років в усіх групах.

Згідно з класифікацією лабораторії Віші (Франція, 1996), розрізняли три ступені тяжкості ксерозу шкіри.

Ми вирішили проаналізувати залежність тяжкості ксерозу від тривалості постоваріоектомічного синдрому, щоб визначити, чи правомірно вважати його основним етіологічним фактором даної патології (рис. 1).

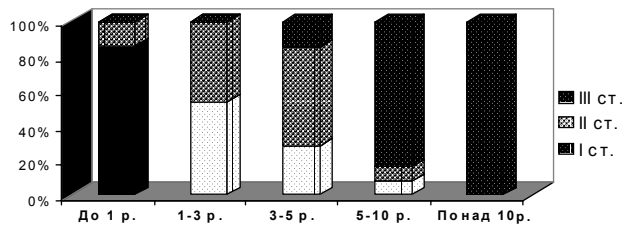


Рис. 1. Залежність тяжкості ксерозу шкіри від тривалості постоваріоектомічного синдрому.

Як видно з наведеної схеми, для ксерозу характерна прямо пропорційна залежність тяжкості від часу, що минув після оперативного втручання. Так, сухість шкіри ІІІ ст. спостерігалась у всіх жінок з тривалістю ПОЕС понад 10 р., у випадку, якщо від операції минуло 5-10 р., також переважав ІІІ ст. ксерозу, хоча у 2 жінок з цієї групи спостерігався ксероз ІІ ст. і у 2 – І ст. При тривалості синдрому від 3 до 5 років переважав ІІ ст. ксерозу, що виявлявся в 70 % жінок, при тривалості від 1 до 3 років кількість жінок з І і ІІ ст. ксерозу практично не відрізнялась, а жінки, в яких від операції минуло менше 1 року, у 86 % випадків мали легкі прояви ксерозу.

Вищенаведене свідчить про те, що на тлі постоваріоектомічного синдрому в організмі жінок внаслідок змін гормонального фону та різкого зменшення кількості естрогенів виникає дисбаланс у всіх системах і органах, особливо в шкірі, яка має рецептори до естрогенів, що є сприятливим ґрунтом для розвитку ксерозу шкіри.

Повторне обстеження жінок проводили через 3 місяці після початку курсу лікування. Окрім загальних схем, описаних вище (І група – замісна терапія естрогенними таблетованими препаратами, ІІ група – "Естрожель", "Вобензим" та "Клімадинон"), деяким жінкам при необхідності призначали місцеву терапію. Так, при виражених ступенях ксерозу рекомендували застосування зволожувальних кремів. Ці засоби призначались жінкам як І, так і ІІ груп, тому ми не вважаємо суттєвим їх вплив на результати дослідження.

Після проведеного лікування спостерігалася позитивна динаміка клінічних проявів ПОЕС. Слід сказати, що, хоча покращення спостерігалось в обох групах, зміни були більш значними у хворих, які отримували розроблену нами схему комплексної терапії з включенням "Вобензиму".

Ми спостерігали виражений позитивний вплив запропонованого лікування на шкіру, що проявлялось передусім зменшенням симптоматики ксерозу. Після проведеного лікування спостерігались зменшення сухості шкіри та вираження атрофічних змін, підвищення її еластичності.

Найефективнішим призначене лікування виявилось при невеликій тривалості ПОЕС та слабовираженому ксерозі. Так, у цьому випадку повної клінічної ремісії вдалось досягти у 14 жінок з І групи, що становило 70 %, та у 19 жінок з ІІ групи, тобто у 100 % випадків. При ксерозі ІІ ст. ефект також був хорошим – повної ремісії у І групі ми досягли у 8 жінок, тобто у 30 %, а в ІІ – у 12 жінок (48 %). У решти жінок з ксерозом ІІ ст. він став або менш вираженим і вкладався у клінічну картину І ст. (відповідно, 10 жінок (41,67 %) з І групи і 12 (48 %) – з ІІ), – в 6 жінок з І групи та 1 з ІІ лікування не мало суттєвого впливу на стан шкіри.

При ксерозі ІІІ ст. достатньо ефективним було лише запропоноване нами комплексне лікування, що у 13 жінок ІІ групи (65 %) дозволило зменшити клінічні прояви до ІІ ст., а у І групі такий ефект спостерігався лише у 6 пацієнток, що становить 33,33 % від початкової кількості.

Для обґрунтування клінічної ефективності використання естрогенів та системної ензимотерапії у жінок, хворих на ксероз шкіри на тлі постоваріоектомічного синдрому, проведено вивчення гормонального фону.

Дослідження гормональних показників у пацієнток з постоваріоектомічним синдромом проводились до лікування та на 14, 30, 60 доби лікування. Нами встановлено, що у жінок з ПОЕС відмічено різке зменшення вмісту естрогенів (естрадіол 18,22 ±3,15 пг/мл) виникають умови для несприятливого перебігу патології шкіри на тлі хірургічної менопаузи, що свідчить про доцільність використання більш ефективних методів його лікування. При виконанні цієї роботи для реалізації даного завдання ми застосовували фітоестроген "Клімадинон", використання якого чергували з естрогеном "Естрожель" у поєднанні з препаратом системної ензимотерапії "Вобензим". У жінок з ксерозом шкіри на тлі постоваріоектомічного синдрому запропоноване комплексне лікування дозволяє ліквідувати виявлену неспроможність гормональної системи після різкого зменшення ест-

рогенної насиченості в організмі жінки (18,22±3,15) пг/мл. Уже на 14-ту добу було відмічено тенденцію до збільшення кількості естрогенів (естрадіол – (25,15+3,60) пг/мл, тоді як у жінок, які отримували традиційне лікування, його показники складали (20,15+2,90) пг/мл.

Починаючи з 30 доби патогенетичного лікування, відбувається подальша інтенсифікація процесу, який аналізується на 60-ту добу спостереження. При цьому було досліджено, що показники естрадіолу збільшились на 60 добу до (39,15+2,80) пг/мл, що достовірно дорівнювало показникам здорових жінок менопаузального віку, а також спостерігалась тенденція до збільшення вмісту прогестерону (0,30+0,03) нг/мл.

ВИСНОВОК У жінок з ксерозом шкіри на тлі постовариоектомічного синдрому, які отримували фітоестроген "Клімадинон", естрогель "Естрожель" та "Вобензим" відбувалась нормалізація гормональної насиченості організму естрогенами, що, в свою чергу, сприяло ліквідації симптомів ксерозу, що є патогенетично обумовленим в лікуванні патологічних станів шкіри.

Література

1. Калюжная Л.Д., Бондаренко И.Н. Пути повышения эффективности терапии ограниченной склеродермии у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периодах // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1-2. – С. 222.

2. Проценко Г.В., Бондаренко И.Н. Влияние половых гормонов на физиологические процессы в дерме // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2001. – № 1. – С. 133–137.

3. Sator P.-G. et al. The influence of hormone replacement therapy on skin aging // Journal of the Medical Association of Thailand. – Vol. 81, Supp. 1. – Jan. 1988. – P. 119.

4. Алиханова З.М. Патофизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 1. – С. 11–14.

5. Возианова С.В., Шармазан С.И. Исследование гормонального статуса у больных розацеа // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1-2. – С. 218

6. Цепколенко В.О., Насибулін Б.А., Максимова С.Ф. Косметологічні аспекти трофічних зрушень та замінна гормональна терапія //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1. – С. 96–97.

7. Калюжна Л.Д. Андрогенетична алопеція у жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1. – С. 89–90.

8. Головченко Д.Я., Пуришкіна О.Д. Перебіг та імунологічний стан хворих на екзему жінок в періоді постменопаузи // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – №1. – С. 91–92.

9. Венцківський Б.М., Нізова Н.М., Татарчук Т.Ф. Замінна гормональна терапія як патогенетичний метод профілактики та лікування клімактеричних зрушень // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1 (додаток). – С. 49–58.

10. Використання замісної гормональної терапії у жінок після овариектомії / Я.П. Сольський, Т.Ф. Татарчук, Т.І. Кваша та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 3. – С. 104–106.

11. Нагорна В.Ф., Григор'єва Н.В., Тюєва Н.В. Клінічний перебіг віддаленого післяопераційного періоду у жінок клімактеричного віку після хірургічної кастрації // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1. – С. 36–38.

12. Rosenbaum H. Menopause in Europe: the state of the ert // European Consensus Development Conference on Menopause / Eds. M.H. Birkhauser, H. Rosenbaum. – Montreux, Switzerland: Editions ESKA, 1996. – P. 13-19.

13. Сметник В.П. Климактерические расстройства в принципе заместительной гормонотерапии // Терапевтический архив. – 1995. – № 10. – С. 70–74.

14. Brincat M., Studd J.W.W. Skin and the menopause // Oxford: Blackwell scientific publications. – 1998. – P. 85-101.

15. Стасюк Г.М. Хофітол і Клімонорм у комплексному лікуванні жінок, хворих на екзему, з урахуванням перименопаузального віку // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1-2. – С. 84-87.

16. Blanco Castelo-Blanco C., Duran V., Gonzalez-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy // Maturitas.– 1992.– № 15.– P. 113–119.

17. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51–56.

ПЕДІАТРІЯ

Бутницький Ю.І.

РОЗВИТОК ЗАХВОРЮВАНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ ІНФІКОВАНОСТІ HELICOBACTER PYLORI

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

РОЗВИТОК ЗАХВОРЮВАНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ ІНФІКОВАНОСТІ HELICOBACTER PYLORI – Обстежено 56 дітей з різними формами гастродуоденітів, ерозіями та виразками віком від 12 до 16 років. Їх поділено на дві групи по 28 дітей. До першої групи віднесено хворих, в яких не виявлено Helicobacter pylori (Hp), а до другої – в яких захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту були асоційовані з Hp. При порівнянні груп встановлено, що серед дітей II групи Hp асоційовані захворювання гастродуоденальної зони частіше зустрічаються у хлопчиків ($p<0,01$). В дітей з II групи, тривалість захворювання переважно була до року. Це пов'язано з більш вираженими запальними ураженнями слизової оболонки та швидшим зверненням хворих за лікарською допомогою. Гастродуоденоскопія показала, що поверхневий гастродуоденіт I ступеня зустрічався тільки в дітей першої групи, деструктивні ураження слизової оболонки переважно виявлялися в хворих II групи. Порівнюючи I і II групи, можна стверджувати, що гіперпластичний гастродуоденіт та виразка дванадцятипалої кишки в більшості випадків асоціюється з Hp (p відповідно $<0,05$ і $<0,01$). Ступінь обсіювання слизової оболонки Hp залежить від глибини її ураження та від тривалості захворювання.

РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ИНФИЦИРОВАННОСТИ HELICOBACTER PYLORI – Обследовано 56 детей с различными формами гастродуоденитов, эрозиями и язвами в возрасте от 12 до 16 лет. Их разделили на две группы по 28 детей. В первую группу вошли больные, у которых не была выявлена Helicobacter pylori (Hp), а во вторую - у которых заболевание верхних отделов желудочно-кишечного тракта было ассоциировано с Hp. При сравнении групп мы пришли к заключению, что среди детей II группы Hp ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны чаще встречаются в мальчиков, ($p<0,01$). У детей II группы, продолжительность заболевания преимущественно была до года, что связано с более выраженными воспалительными поражениями слизистой оболочки и более ранним обращением больных к врачу. Сравнивая результаты гастродуоденоскопии в обеих группах, можно констатировать, что поверхностный гастродуоденит I степени встречался только у детей из первой группы, деструктивные поражения слизистой оболочки преимущественно обнаруживались у больных II группы. Сравнивая I и II группы, можно утверждать, что гипертрофический гастродуоденит и язва двенадцатиперстной кишки в большинстве случаев ассоциируется с Hp (p соответственно $<0,05$ и $<0,01$). Степень обсеменения слизистой оболочки Hp зависит от глубины поражения слизистой и от продолжительности заболевания.

DEVELOPMENT OF DISEASES OF THE GASTRODUODENAL AREA IN CHILDREN DEPENDING ON THEIR INFECTIONING WITH HELICOBACTER PYLORI – 56 children with different forms of gastroduodenitis, erosions and ulcers aged from 12 to 16 have been surveyed. Children were divided in two groups, 28 in each group. The first group included patients with no Helicobacter pylori (Hp) detected, whereas the second one included those whose diseases of upper divisions of gastrointestinal tract were associated with Hp. At comparison of the groups it has been determined that among the children of the 2nd group Hp associated diseases of gastroduodenal zone were being found more often in boys ($p<0,01$). The disease in the children from the 2nd group lasted mainly up to one year. This being caused by more marked inflammatory affection of the mucous tissue and, as result, faster seeking of health care. Gastroduoendoscopy showed that superficial gastroduodenitis of the 1st degree had been found in the children from the first group only, whereas destructive affections of the mucous tissue mainly appeared in the patients of the II group. Comparing groups I and II, it's possible to affirm that nodular gastroduodenitis and duodenum ulcer in most cases is associated with Hp (p accordingly $<0,05$ and $<0,01$). The degree of staining of the mucous tissue by the Hp depends on the depths of its affection and on the duration of the disease.

Ключові слова: гастродуоденіт, гастродуоденоскопія, виразка, ерозія, Helicobacter pylori, діти.

Ключевые слова: гастродуоденит, гастродуоденоскопия, язва, эрозия, Helicobacter pylori, дети.

Key words: gastroduodenitis, gastroduodenoscopy, ulcer, erosion, Helicobacter pylori, children.

ВСТУП Захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки займають одне із чільних місць в клініці внутрішніх хвороб дітей і є серйозною медико-соціальною проблемою. Серед багатьох факторів, які призводять до розвитку хронічних запальних змін верхніх відділів травного каналу, особливе значення має Helicobacter pylori (Hp).

За даними Няньковського С.Л. та співавторів [3], майже половина хворих дітей звертається за кваліфікованою допомогою до гастроентеролога тільки через 1,5-2 роки від початку захворювання. При цьому тільки у 10-15 % хворих проводиться фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) і лише в поодиноких випадках досліджується наявність Hp.

Відомо, що інфікування Hp в дитячому віці призводить до розвитку виразкової хвороби, а при довготривалій персистенції вірулентних штамів Hp, можлива метаплазія слизової та поява ділянок дисплазії [4, 5].

З огляду на це **метою** нашої роботи було вивчити вплив Hp на розвиток гастродуоденальної патології у дітей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В Тернопільській міській дитячій лікарні обстежено 56 дітей, 25 (44,6 %) хлопчиків і 31 (55,4 %) дівчинку віком від 12 до 16 років. Хворим виконано ФЕГДС фіброскопами фірми "Olympus" GIF PQ 20 і P 3 та визначено Hp бактеріоскопічним та уреазним методами.

Біоптати слизової оболонки шлунка брали з ділянок максимальної гіперемії та набряку. Висушені мазки-відбитки з гастробіоптатів забарвлювались за Романовським-Гімзою. Мікроорганізми Hp в препаратах мали вигляд темно-синіх прямих, вигнутих паличок або спірил. Оцінка результатів цитологічного дослідження проводилася за загальноприйнятою методикою: слабкий ступінь обсіювання – до 20 мікроорганізмів у полі зору (збільшення х 900), середній – 20-50 , високий – більше 50 мікроорганізмів [1].

Уреазний тест вважали позитивним, якщо розчин змінював забарвлення з жовтого на малиновий.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обстежено 56 дітей із різними формами гастродуоденітів, ерозіями та виразками віком від 12 до 16 років. Дітей було розділено на дві групи. До першої групи віднесено хворих, в яких не було виявлено Hp, а до другої, в яких захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту були асоційовані з Hp (табл.1).

В першій групі з 28 осіб переважали дівчатка, а в другій з такою ж кількістю дітей – хлопчики (табл.1). Звідси можна зробити висновок, що серед дітей старшого шкільного віку Hp асоційовані захворювання гастродуоденальної зони частіше зустрічаються у хлопчиків, (статистично достовірно, $p<0,01$).

Порівнюючи хворих I та II груп, відмічено, що при Hp асоційованій патології більша половина дітей хворіла до року ($p<0,01$). Очевидно, це зумовлено глибшими ураженнями слизової оболонки, тому і яскравіше вираженою клінікою, що відповідно впливає на термін звертання за лікарською допомогою (табл. 2).

Одна дитина з I групи (табл.3), мала активну виразку цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК). В решти хворих діагностовано: антральний поверхневий гастрит I ст. – в

Таблиця 1. Розподіл дітей на групи за статтю та наявністю Нр

I група Нр (–), n = 28				II група Нр (+), n = 28				Всього
Дівчатка		хлопчики		дівчатка		хлопчики		
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20	71,4	8	28,6	11	39,3	17	60,7	56

Таблиця 2. Тривалість захворювання гастродуоденальної зони залежно від інфікування слизової оболонки Нр

Тривалість захворювання	Клінічна група				P
	I (n = 28)		II (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
До 1 року	6	21,4	15	53,6	<0,01
До 3 років	13	46, 4	7	25,0	>0,05
Більше 3 років	9	32,2	6	21,4	>0,1

Таблиця 3. Зміни слизової оболонки шлунка та ДПК залежно від інфікування Нр

Ендоскопічні зміни	Нр (–)		Нр (+)		P
	абс.	%	абс.	%	
Поверхневий антральний гастрит I ст.	1	3,6	–	–	–
Поверхневий гастродуоденіт I ст.	16	57,1	–	–	–
Поверхневий гастродуоденіт II ст.	5	17,9	2	7,1	<0,05
Гіперпластичний гастродуоденіт	3	10,7	9	32,1	<0,05
Субатрофічний гастродуоденіт	2	7,1	3	10,7	>0,5
Ерозивний гастродуоденіт	–	–	6	21,5	–
Виразка ДПК	1	3,6	8	28,6	<0,01

1(3,6 %) хворого, поверхневий гастродуоденіт I ст. в 16 (57,1 %) випадках, поверхневі зміни II ст. – у 5 (17,9 %), гіперпластичні в 3 (10,7 %) та субатрофічні – у 2 (7,1 %).

У батьків шести дітей (21,4 %) з II групи в анамнезі була виразкова хвороба. У 4 (14,3 %) дітей вже були ерозії або виразки. Тільки у 2 (7,1 %) пацієнтів діагностували поверхневий гастродуоденіт II ст., у 9 (32,1 %) був гіперпластичний гастродуоденіт, у 3 (10,7 %) – субатрофічний, у 6 (21,5 %) – ерозивний, у 8 (28,6 %) – активні виразки в цибулині ДПК, при чому у 3 хворих ці виразки виявилися множинними.

Порівнюючи результати гастродуоденоскопії у хворих обох груп, можна констатувати, що поверхневий гастродуоденіт I ст. зустрічався лише в дітей з першої групи, деструктивні ураження слизової оболонки переважно виявлялися в хворих II групи. Порівнюючи I і II групи, можна стверджувати, що гіперпластичний гастродуоденіт та виразка ДПК в більшості випадків асоціюється з Нр (статистично достовірно), що підтверджує дані інших авторів [2, 6].

Серед хворих II групи (табл. 4) слабкий ступінь обсіювання слизової Нр виявлено у 28,6 %, середній у – 17,8 % та високий у – 53,6 %.

При гіперпластичному гастродуоденіті у хворих дітей переважав високий ступінь обсіювання, при субатрофічному – слабкий, при ерозивному гастродуоденіті спостерігалися різні ступені обсіювання, при виразках превалював високий ступінь обсіювання слизової.

При тривалості хвороби до року ступінь обсіювання Нр був різним (від слабкого до високого), при тривалості хвороби більше року переважав високий ступінь обсіювання слизової Нр (табл.5).

Таблиця 4. Обсіювання слизової оболонки залежно від діагностованої патології

Ендоскопічні зміни	Ступінь обсіювання слизової						Всього
	слабкий		середній		високий		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Поверхневий гастродуоденіт II ст.	–	–	1	3,6	1	3,6	2
Гіперпластичний гастродуоденіт	2	7,1	2	7,1	5	17,9	9
Субатрофічний гастродуоденіт	3	10,8	–	–	–	–	3
Ерозивний гастродуоденіт	2	7,1	2	7,1	2	7,1	6
Виразка ДПК	1	3,6	–	–	7	25,0	8
	8	28,6	5	17,8	15	53,6	28

Таблиця 5. Ступінь обсіювання слизової оболонки залежно від тривалості захворювання

Тривалість хвороби	Ступінь обсіювання слизової			Всього
	слабкий	середній	високий	
До 1 року	6	4	5	15
Від 1 до 3 років	1	1	5	7
Більше 3 років	1	–	5	6

ВИСНОВКИ 1.Тривалість захворювання при Нр асоційованій патології гастродуоденальної зони переважно була до року, що пов'язано з більш вираженими запальними ураженнями слизової оболонки та швидшим зверненням за лікарською допомогою. 2. Гіперпластичний та ерозивний гастродуоденіти і пептичні виразки в більшості випадків зумовлені персистенцією Нр. 3. Ступінь обсіювання слизової оболонки Нр залежить як від глибини ураження слизової, так і від тривалості захворювання.

Література

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori и активности хронического гастрита // Архив патологии. – № 3. – 1995. – С. 75 – 76.

2. Бабій І.Л. Роль і значення інфекції Helicobacter pylori в розвитку хронічних захворювань органів гастродуоденальної зони у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – № 2. – 2000. – С. 5 – 9.

3. Особливості діагностики, перебігу та лікування пілоричного гелікобактеріозу у дітей / Няньковський С.Л., Денисова М.Ф., Івахненко О.С., Іванців В.А., Макара В.З. / Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 1. – С. 65 – 71.

4. Харченко Н.В., Черненко В.В. Инфекция Helicobacter pylori как фактор риска возникновения рака желудка // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 60 – 62.

5. Czinn S.J. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management // The Journal of Pediatrics. – 2005. – Vol.146. – P. S21-S26.

6. The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease / S. Kato, Y. Nishino, K. Ozawa, M. Konno, S. Maisawa, S. Toyoda, H. Tajiri, S. Ida, T. Fujisawa, K. Iinuma // Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 39, № 8. – P. 734-738.

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

Вадзюк С.Н., Курко Я.В.

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПЛАВЦІВ ПРИ РІЗНИХ МЕТЕОРОЛОГІЧНИХ СИТУАЦІЯХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПЛАВЦІВ ПРИ РІЗНИХ МЕТЕОРОЛОГІЧНИХ СИТУАЦІЯХ – Вивчали психологічні показники у плавців групи оздоровчого плавання та плавців-розрядників. Виявлено погіршення об'єму, стійкості уваги, зниження сили волі і сприйняття часових інтервалів при 3-му типі метеорологічної ситуації порівняно з такими при 1-му типі.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПЛОВЦОВ ПРИ РАЗНЫХ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ – Изучали психологические показатели у пловцов группы оздоровительного плавания и пловцов-разрядников. Выявлено ухудшение объема, стойкости внимания, снижение силы воли и восприятие часовых интервалов при 3-м типе метеорологической ситуации сравнительно с такими при 1-м типе.

FEATURES OF PSYCHOLOGICAL INDEXES IN SWIMMERS AT DIFFERENT METEOROLOGICAL SITUATIONS – Psychological indexes in the swimmers from group of the health swimming and swimmers-spark-gaps have been studied. Worsening of volume, stability of attention, decline of strength of will and perception of sentinel intervals at the 3th type of meteorological situation comparatively with such at the 1st type is revealed.

Ключові слова: психологічні показники, плавці, метеорологічна ситуація.

Ключевые слова: психологические показатели, пловцы, метеорологическая ситуация.

Key words: psychological indexes, swimmers, meteorological situation.

ВСТУП У плаванні, як і у інших видах спорту, об'єктом тренувальних процесів є людина з усією складністю функцій її організму, психіки та взаємодії з оточуючим середовищем [1].

У сучасній літературі вчені та спеціалісти, на відміну від фізичної підготовки, мало приділяють уваги психологічному статусу та психологічним критеріям спортивного відбору плавців, хоч вони повинні обов'язково входити в інтерпретацію готовності їх до спортивної діяльності [2, 3].

На думку Скребця В.А. і співавт. [4] у навчальній спортивній спеціалізації плавців найбільше значення відводиться властивостям уваги, яку потрібно враховувати під час підготовки спортивного резерву. По динаміці зміни показників уваги плавців можна судити про зміни працездатності [5]. Крім цього, слід вказати, що на змаганнях діє "правило одного старту", яке потребує максимальної концентрації уваги, щоб не допустити фальстарту, через який спортсмен дискваліфікується.

Однією з важливих психологічних рис характеру, яка необхідна плавцю-спортсмену є воля. Н.Ж. Булгакова і співавт. [6] вважають, що високий рівень здібностей плавців не гарантує успіху, якщо спортсмен не може проявити вольових зусиль в боротьбі за досягнення високих спортивних результатів. Винятково високий ступінь волі здатний компенсувати нестачу здібностей і навпаки.

Важливу роль під час змагань відіграє сприйняття плавцями часових інтервалів. Плавці-стаєри, для того, щоб ефективно пропливти довгу дистанцію, повинні рівномірно та раціонально проходити окремі ділянки, корегуючи силу, темп та час, щоб не викликати прогресування втоми [2, 3, 6].

У науковій літературі є дані, що психологічний стан здорових людей залежить від метеорологічних ситуацій [7, 8].

Виходячи з вищевказаного, мета даної роботи полягає у встановленні психологічного статусу, а саме об'єму, стійкості уваги, сили волі і сприйняття часових інтервалів у плавців групи оздоровчого плавання (ГОП) та плавців 3-го та 2-го спортивних розрядів (чоловіки віком 18-23 роки) при метеорологічних ситуаціях 1-го і 3-го типів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Стан уваги у плавців досліджували за допомогою 5-ти бланкових таблиць Шульте [9], на яких у випадковому порядку розміщені цифри однакового шрифту та кольору від 1 до 25. Обстежувані за сигналом якнайшвидше шукали і показували указкою цифри в порядку їх зростання. Основним показником був час виконання дослідження (пошук всіх 25-ти цифр) таблиці, який ми реєстрували поетапно за допомогою секундоміра "Інтеграл ЧС-01".

З метою визначення сили волі нами була розроблена та використана діагностична комп'ютерна програма "Воля-1" при різних типах погоди, свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 14497 [10]. Досліджуваним пропонували прочитати і дати відповіді на запитання програми, з максимальною об'єктивністю. Програма автоматично підсумовувала одержані бали.

Для дослідження сприйняття часу ми застосували методику визначення тривалості часових інтервалів – "Рефлекс на час" М.С. Корольчука [11]. Обстежувані, незважаючи на циферблат, вмикали секундомір і вимикали його тоді, коли, на їх думку, пройде 15 секунд. Тривалість суб'єктивного часового еталону визначали у кожного плавця, як відношення результату, отриманого в експерименті до заданого, вираховуючи середню величину відхилення часу в % у 5-ти спробах. Дослідження проводили при медико-метеорологічних ситуаціях 1-го та 3-го типів, використовуючи класифікацію типів погоди І.І. Григор'єва і співавт. [12]. Статистичну обробку проводили, використовуючи *t*-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Про стан уваги у плавців при метеоумовах 1-го і 3-го типів свідчать наступні результати.

При метеорологічній ситуації 1-го типу у 73-х плавців ГОП час тестування 5-ти таблиць Шульте становив 158,19 $\pm$ 0,74 с, а при метеоумовах 3-го типу він статистично достовірно збільшився на 5,57 % ($P < 0,01$) і складав 167,05 $\pm$ 0,72 с. У 23-х плавців 3-го розряду час затрачений на пошук цифр складав 156,80 $\pm$ 1,64 с, а при метеоумовах 3-го типу він статистично достовірно збільшився на 5,30 % ($P < 0,01$) і становив 165,11 $\pm$ 1,13 с.

У 22-х плавців 2-го розряду при метеорологічній ситуації 1-го типу час затрачений на пошук цифр у всіх 5-ти таблицях складав 158,24 $\pm$ 1,48 с, а при метеоумовах 3-го типу він достовірно збільшився на 4,11 % ($P < 0,01$) і становив 164,75 $\pm$ 1,33 с.

Наведені дані свідчать, що об'єм уваги у плавців при метеоситуації 3-го типу порівняно з метеоумовами 1-го типу достовірно знижувався у всіх обстежуваних групах осіб.

Відомо, що фізіологічною основою уваги є наявність стійкого осередку збудження в корі великих півкуль, що негативно індукує суміжні ділянки, тобто із багатьох каналів, по яких іде інформація, в одних відбуваються процеси підсилення, а в інших – гальмування [9, 11, 13]. Тому, очевидно падіння об'єму та стійкості уваги плавців при метеоумовах 3-го типу пов'язано з розвитком гальмівного процесу в корі головного мозку.

При дослідженні сили волі у плавців ми отримали наступні результати (табл. 1).

Таблиця 1. Показники сили волі плавців при метеоумовах 1-го і 3-го типів у балах

Група плавання	Показники			
	n	сила волі, M + m		P
		метеоситуація 1 типу	метеоситуація 3 типу	
Плавці ГОП	80	20,96 ± 0,23	20,04 ± 0,26	< 0,01
3-го розряду	21	23,95 ± 0,31	22,90 ± 0,31	< 0,05
2-го розряду	20	24,30 ± 0,29	23,50 ± 0,29	> 0,05

Аналізуючи дані (табл.1) встановлено, що при метеоситуації 3-го порівняно з метеоумовами 1-го типу показники волі у всіх досліджуваних групах плавців знижувалися. Так, у плавців ГОП при метеорологічній ситуації 3-го типу показник сили волі в середньому зменшився на 4,39 % (P < 0,01) порівняно з відповідним показником при метеоумовах 1-го типу. У плавців 3-го спортивного розряду при метеорологічній ситуації 3-го типу показник сили волі знизився на 4,38 % (P < 0,05), порівнюючи з аналогічним при метеоумовах 1-го типу. Сила волі у плавців 2-го розряду виявилася більш стійкою до зміни погоди, ніж у інших тестованих групах. Так при метеорологічній ситуації 3-го типу кількість балів у 2-го розрядників була менша лиш на 3,29 % (P > 0,05) порівняно з кількістю балів при метеоумовах 1-го типу.

В основі саморегуляції нашої активності та поведінки покладена взаємодія процесів збудження і гальмування нервової системи [7, 9, 11, 13]. Е.І. Рогов [14] вважає, що переважання процесів гальмування призводить до зниження сили волі людини. Тому, на нашу думку, імовірне зниження показника сили волі плавців при метеоситуації 3-го типу порівняно з 1-м типом можна пояснити переважанням процесів гальмування в корі головного мозку, у результаті чого сила та інтенсивність нервових "команд" до виконання дій знижується. Крім цього, при несприятливій погоді імовірно зростають внутрішні, суб'єктивні перешкоди, що обумовлюють волю та поведінку людини, які можуть бути викликані стресом, втомою та бажанням відпочити [14] і призводять до послаблення рішучості, витримки та самоконтролю [11]. Відомо, що виникаючі збурення метеорологічних і геліогеофізичних чинників, які сприймаються організмом людини є стресогенними і проявляються у психофізіологічному дискомфорті [15-16]. Таким чином, на нашу думку, вольова поведінка є результатом взаємозв'язку складних психофізіологічних процесів з дією навколишнього середовища, зокрема погодою.

Дослідження тривалості суб'єктивного 15-секундного часового еталону показало, що при відмірюванні його величина була більшою при 1-му типі метеоситуації порівняно з метеоумовами 3-го типу, незалежно від спортивної кваліфікації плавців (табл. 2).

Таблиця 2. Тривалість суб'єктивного часового еталону у плавців за метеоумов 1-го і 3-го типу, с

Група плавання	Показники			
	n	тривалість суб'єктивного часового еталону, M ± m		P
		метеоситуація 1 типу	метеоситуація 3 типу	
Плавці ГОП	81	14,66 ± 0,07	14,24 ± 0,08	< 0,01
3-го розряду	21	15,34 + 0,15	14,56 + 0,15	< 0,01
2-го розряду	21	15,41 ± 0,17	14,69 ± 0,17	< 0,01

Встановлено, що при відмірюванні часового відрізка у плавців ГОП відношення тривалості суб'єктивного часового еталону (результату відмірювання) до заданого 15-секундного при метеоумовах 1-го типу становило 97,73 %, а при метеоситуації 3-го типу це відношення зменшилось до 94,93 %. У плавців 3-го розряду відношення результату відмірювання до заданого при метеоумовах 1-го типу становило 102,27 %, а при метеоситуації 3-го типу воно знизилось до 97,07 %. У плавців 2-го розряду відношення тривалості суб'єктивного часового еталону до заданого при метеоумовах 1-го типу становило 102,73 %, а при метеоситуації 3-го типу це відношення знизилось до 97,93 %.

Відомо, що в основі відліку часових інтервалів лежить свідомий рахунок з використанням певного часового еталону, який є специфічним мозковим патерном збудження. Спрацьовування часового патерна залежить від співвідношення процесів збудження та гальмування, яке визначається станом кортикального тонусу або рівнем активації мозкових структур. Чим вищий рівень активації мозкових структур, тим сильніший процес збудження, тим пізніше обривається суб'єктивний часовий еталон, тривалість якого свідчить про емоційний стан людини [7, 8], який, можливо, відіграє важливу роль у сприйманні часових інтервалів.

Однією із умов, що забезпечує ефективність психологічних функцій людини, є постачання до нервової системи необхідної кількості кисню [16- 18]. Метеоситуація 3-го типу завжди супроводжується тривалим зниженням вагового вмісту основного хімічного елементу життя в атмосферному повітрі [19], що призводить до недостатнього забезпечення тканин, а особливо мозку, киснем. І, як результат – погіршуються увага, сприйняття, знижується показник сили волі.

При зіставленні результатів проведених нами психологічних досліджень встановлено, що при метеоситуації 3-го типу порівняно з метеоумовами 1-го типу у плавців-розрядників погіршення психологічного стану менш виражене, ніж у плавців ГОП. Це, на нашу думку, пояснюється тим, що у спортсменів нервова система [1-3, 6] краще адаптована до впливів зовнішнього середовища, зокрема погоди.

ВИСНОВКИ У плавців ГОП, 3-го та 2-го спортивних розрядів при несприятливому 3-му типі метеорологічної ситуації порівняно з сприятливим 1-м типом спостерігається зміна психологічного статусу, що супроводжується зниженням об'єму і стійкості уваги, зменшенням показника сили волі, величини тривалості суб'єктивного часового еталону.

Література

1. Булатова М.М., Платонова В.Н. Спортсмен в различных климатогеографических и погодных условиях. – К.: Олимпийская литература, 1996.- 176 с.

2. Плавание: учеб. для вузов физ. культуры / Под ред. В. Н. Платонова. – К.: Олимпийская литература, 2000. - 495 с.

3. Ганчар И.Л. Плавание: теория и методика преподавания: Учеб.- Мн.: Четыре четверти; Экоперспектива, 1998. – 352 с., ил.

4. Скребец В.А., Тепляков Н.Н. Индивидуально-психологические аспекты спортивной ориентации на этапе начальной специализации //

Тез. 10-й Всесоюзной науч.-практ. конф. "Программно-методические основы подготовки спорт. резервов" .- М.: ВНИИФК, 1985.- С. 180.

5. Карасьова И.Г. Показатель интенсивности внимания как критерий управления тренировкой пловцов // Теория и практика физической культуры.- 1976.- № 2.- С. 16-18.

6. Булгакова Н.Ж., Афанасьев В.З., Воронцов А.Р., Макаренко Л.П, Морозов С.Н., Соломакин В.Р., Ширковец Е.А. Спортивное плавание: Учебник для вузов физ.культуры.- М.: ФОН, 1996.- 430 с., ил.

7. Вадзюк С.Н., Шуган Т.Б. Розумова працездатність: методики дослідження, зміни та корекція / За ред. В.Г. Шевчука.– Тернопіль: Богдан, 2000.– 170 с.

8. Вплив погоди на психофізіологічний стан здорової людини / С.Н. Вадзюк, Н.М. Волкова, М.М. Микула, Р.Г. Церковнюк / За ред. В.Г. Шевчука. – Тернопіль: Джура, 1998. – 144 с.

9. Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психодиагностике – С.Пб.: Питер, 2002.- 528 с.: ил. (Серия "Мастера психологии").

10. Вадзюк С.Н., Курко Я.В., Білінська Т.М. Діагностична комп'ютерна програма "Воля-1". Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 14497 від 20.07.2005.

11. Корольчук М.С. Психофізілогія діяльності / Підручник для студентів вищих навчальних закладів.- К.: Ельга, Ніка-Центр, 2003.- 400с.

12. Руководство по составлению медицинских прогнозов погоды к комплексной профилактике неблагоприятных погодных реакций / Под ред.И.И. Григорьева.- М.: Рос.гос.мед.ун-т, 1993.- 19 с.

13. Психомоторная организация человека: Учебник для вузов /Е.П. Ильин. С.Пб.: Питер, - 2003 – 384 с.: ил.- (Серия "Учебники нового века").

14. Рогов Е.И. Эмоции и воля.- М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2001.- 240 с.: ил.- (Азбука психологии).

15. Хаснулин В.И. Космические тайны вашего самочувствия.- Новосибирск: Наука, 1992.- 176 с.

16. Устелемцев А. Н. Очерки гелиометеотропных катастроф. http://medicina. hotbox.ru/press/Meteo.htm - (16.09.2004).

17. Посібник з нормальної фізіології / За ред. В.Г.Шевчука, Д.Г. Наливайка. - К.: Здоров'я,- 1995.- 368с.

18. Рогов Е.И. Психология человека / Е.И. Рогов.- М.: Гуманит. издательский центр ВЛАДОС, 2001. – 320 с.: ил. - (Азбука психологии).

19. В.Ф. Овчарова. Гомеокинез в погодную гипоксию и гипероксию. http://meteocenter.net/meteolib/o2. (25.09.2005).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роговий Ю.Є., Савка В.Г.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівецький національний університет

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО СИНДРОМУ – У дослідах на 32 білих нелінійних щурах-самцях за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому встановлено в кірковій речовині нирок розростання сполучної тканини за збільшенням вмісту оксипроліну, що підтверджено застосуванням кореляційно-оптичної діагностики із зростанням вмісту кристалічної речовини за зниження аморфної. Виявлені порушення пояснюються розростанням оптично активної сполучної тканини в інтерстиції, потовщенням базальних мембран ниркових канальців та фіброзною трансформацією нефроцитів.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННО-ОПТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧЕК ПРИ УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИОНАЛЬНОГО СИНДРОМА – В исследованиях на 32 белых нелинейных крысах-самцах при условиях развития тубуло-интерстиционального синдрома установлено в корковом веществе почек разрастания соединительной ткани при увеличении содержания оксипролина, что подтверждено применением корреляционно-оптичной диагностики из возрастанием содержания кристаллического вещества при снижении аморфной. Выявленные нарушения объясняются разрастанием оптично активной соединительной ткани в интерстиции, утолщением базальных мембран почковых канальцев и фиброзной трансформацией нефроцитов.

PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF CORRELATION-OPTICAL DIAGNOSTICS OF THE RENAL CORTICAL SUBSTANCE UNDER CONDITIONS OF TUTULO-INTERSTITIAL SYNDROME DEVELOPMENT – In experiments on 32 albino nonlinear male rats under conditions of tubulo-interstitial syndrome development it has been established that there exists an enlargement of the connective tissue in case of an increased content of oxyproline, the latter being proved by the use of correlation-optical diagnostics due to an elevated content of a crystalline substance and a decrease of an amorphous substance. The revealed disturbances are accounted for by an enlargement of opttically active connective tissue in the intersticium, thickening of the basic membranes of the renal tubules and fibrous transformation of nephrocytes.

Ключові слова: тубуло-інтерстиціальний синдром, нирки, функція, кореляційно-оптична діагностика.

Ключевые слова: тубуло-интерстициональный синдром, почки, функция, корреляционно-оптическая диагностика.

Key words: tubulo-interstitial syndrome, kidneys, function, correlation-optical diagnostics.

ВСТУП Діагноз тубуло-інтерстиціального синдрому в клініці та експерименті встановлюється на основі гістологічного дослідження ниркової тканини з виявленням пошкодження канальців нефрону та інтерстицію з явищами набряку, інфільтрації клітинними елементами, дифузним розростанням сполучної тканини [5, 7]. Маркером синтезу колагену є оксипролін, що дає можливість за кількісним визначенням цієї амінокислоти судити про ступінь колагеногенезу [6]. В канальцях кіркової речовини нирок виявляє високу активність фермент циклу Кребса - сукцинатдегідрогеназа, яка характеризує енергетичний стан канальців і є дуже чутливою до пошкодження [8]. На сьогодні зростає інтерес до кореляційно-оптичної діагностики тубуло-інтерстиціального синдрому, який дає можливість виявити ступінь розростання колагену як кристалічної речовини [1, 9, 11]. Водночас даний метод для оцінки цієї патології в кірковій речовині нирок практично не застосовувався.

Мета дослідження. Провести патофізіологічний аналіз можливостей кореляційно-оптичної діагностики кіркової речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 32 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Тубуло-інтерстиціальний синдром моделювали шляхом одноразового введення сулеми підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла з проведенням дослідження на 30-ту добу поліуричної стадії нефропатії [6].

Функцію нирок вивчали шляхом введення щурам водопровідної води в шлунок в кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збором сечі впродовж двох год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год/100 г маси тіла. Негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою. Клубочкову фільтрацію (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховували за формулою: $C_{cr} = U_{cr} \cdot V/P_{cr}$, де U_{cr} і P_{cr} - концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно. Визначали pH сечі та розраховували екскрецію іонів водню. Нирки швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. У кірковій ділянці нирок визначали активність сукцинатдегідрогенази [КФ 1.3.99.1, використовуючи сіль 2,3,5 -трифенілтетразолію хлориду, вміст оксипроліну та протеолітичну активність за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену [4]. Фібринолітичну активність сечі оцінювали за лізисом азофібрину з розрахунком сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної активності [2].

Для морфологічного підтвердження розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів за Слінченком та сріблення за Джонсом-Моурі. Проводили поляризаційне мікроскопічне лазерне дослідження гістологічних зрізів кіркової речовини нирок у нормі та за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому [3, 10]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм “ Statgrafics” та “Exel 7.0”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Розвиток тубуло-інтерстиціального синдрому встановлено на 30-ту добу поліуричної стадії сулемової нефропатії, який характеризувався явищами дистрофії ниркових канальців та змінами інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів набряку, склерозу. В цей час виявлено у кірковій ділянці нирок зростання вмісту маркера колагеногенезу - оксипроліну та зниження активності сукцинатдегідрогенази (рис. 1). Підсилення колагеногенезу спостерігалося на фоні гальмування протеолізу за азоальбуміном, азоказеїном, у кірковій ділянці нирок. Зростання протеолізу за азоколагеном можна розцінювати як прояв дисрегенерації за рахунок процесів вторинної деструкції сполучної тканини. Діурез не змінювався, виявлено гіперфільтрацію, зниження екскреції іонів водню, pH та сумарної, ферментативної і неферментативної фібринолітичної активності сечі. Кореляційно-оптична діагностика кіркової речовини нирок виявила наявність кристалічної та аморфної речовини в цій ділянці нирок. За умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії спостерігалося зростання вмісту кристалічної за зниження аморфної речовини в кірковій ділянці нирок (табл. 1; рис. 2).

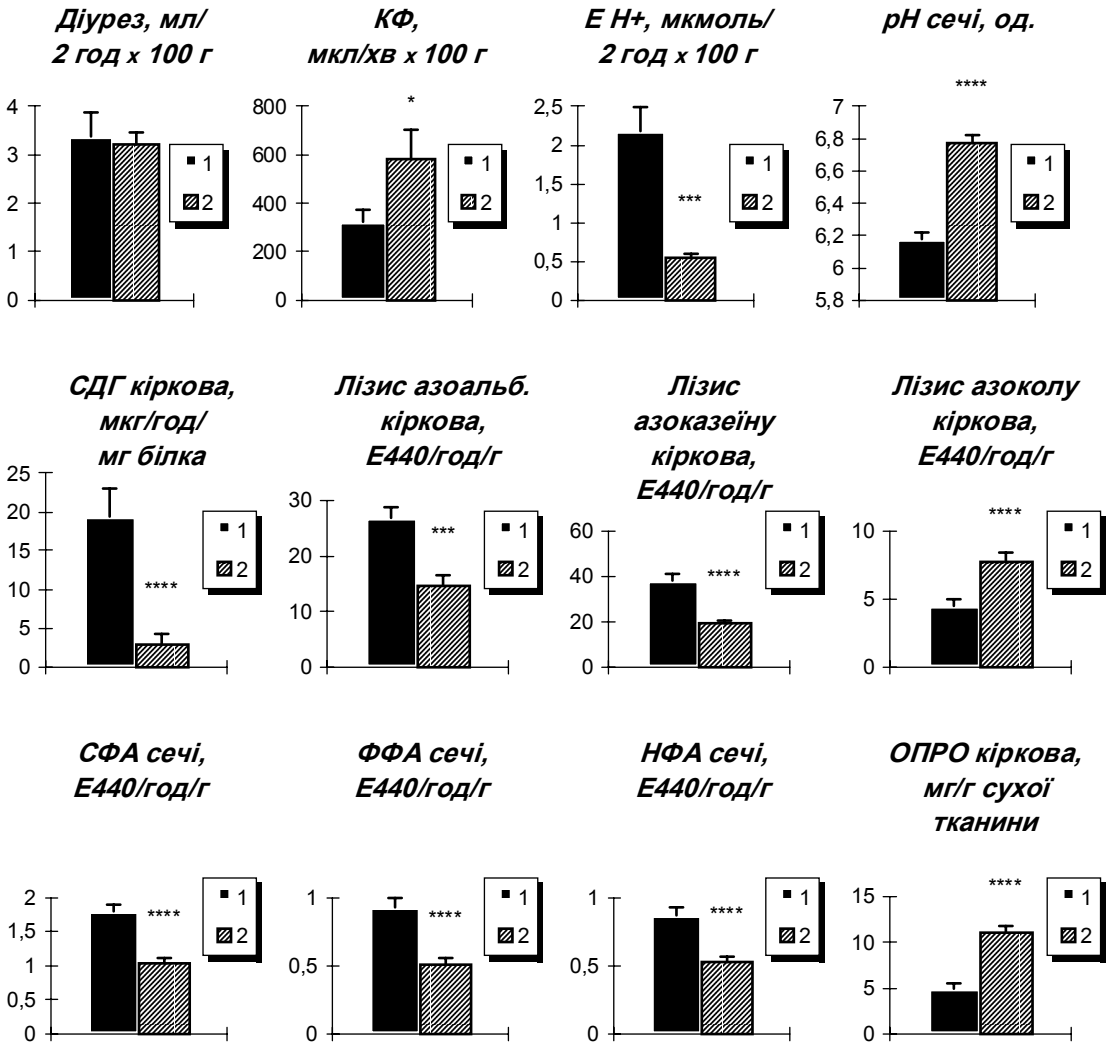


Рис. 1. Функціонально-біохімічний стан нирок у поліуричну стадію сулемової нефропатії за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому (x ±Sx). 1 - контроль, 2 - пізня поліурична стадія на момент формування тубуло-інтерстиціального синдрому.

КФ - клубочкова фільтрація; Е H^+- екскреція іонів водню; СДГ - активність сукцинатдегідрогенази; СФА, ФФА, НФА - сумарна, ферментативна, неферментативна фібринолітична активність; ОПРО - оксипролін.

Вірогідність різниць відзначено: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$;

**** - $p < 0,001$ порівняно до контролю.

Таблиця 1. Вміст кристалічної та аморфної речовини в кірковій ділянці нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичної діагностики (x±Sx)

Показники	Контроль (n= 12)	Тубуло-інтерстиціальний синдром (n= 12)
Вміст кристалічної речовини, %	38,81±0,249	47,63±0,235 p< 0,001
Вміст аморфної речовини, %	60,35±0,921	52,36±0,236 p< 0,001
Співвідношення аморфна речовина/ кристалічна речовина, од.	1,58±0,017	1,09±0,010 p< 0,001

p - достовірність різниць порівняно з контролем; n - число спостережень.

Тлумачення отриманих результатів полягає в такому. Дифузний інтерстиціальний фіброз у кірковій ділянці нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому із зростанням маркера колагеногенезу - оксипроліну обумовлений колагеностимулювальним впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II, який зростає в кірковій ділянці нирок внаслідок активації ренін-ангіотензинової системи за цієї патології [6]. Склерозування інтерстицію призводить до гіпоксії ниркових канальців, викликає розлади енергетичного обміну і супроводжується зниженням активності сукцинатдегідрогенази в кірковій ділянці нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому.

Енергодефіцит призводить до порушення кислоторегулювальної функції нирок, на що вказує зниження екскреції

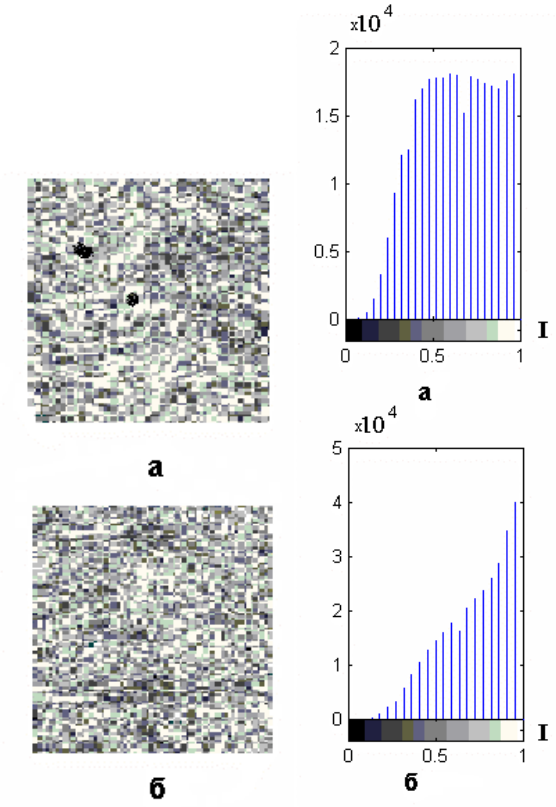


Рис. 2. Поляризаційне мікроскопічне лазерне зображення гістологічних зрізів кіркової речовини нирок у нормі (рис. 2а) та за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому (рис. 2б). Всі зображення відповідають схрещеним (α_0 - Θ = 0.5π) співвідношенням між азимутом поляризації

α_0 пучка, що освітлює зразок, та кутом повороту осі пропускання аналізатора Θ. Архітектоніка тканини нирки характеризується виразною оптичною анізотропією ,- поляризаційні зображення являють собою координантно розподілені, відмінні від нуля, значення інтенсивності $I^{**}_{k}(X,Y)$

іонів водню та pH сечі. Гіперфільтрація викликає утворення бета-трансформувального фактору росту, який гальмує протеоліз і сприяє нефрослерозу [6].

Таким чином, за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому встановлено в кірковій речовині нирок розростання сполучної тканини за збільшенням вмісту оксипроліну, що надходить підтвердження за даними кореляційно-оптичної діагностики із зростанням вмісту кристалічної речовини. Збільшення вмісту кристалічної речовини за зниження вмісту аморфної речовини пояснюється розростанням оптично активної сполучної тканини в інтерстиції, потовщенням базальних мембран ниркових канальців та фіброзною трансформацією нефроцитів.

ВИСНОВКИ 1. Дослідження кіркової речовини нирок за допомогою застосування кореляційно-оптичної діагностики показує наявність оптично інертної аморфної та оптично активної кристалічної речовини.

2. За умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому встановлено в кірковій речовині нирок розростання сполучної тканини за збільшенням вмісту оксипроліну, що підтверджено застосуванням кореляційно-оптичної діагностики із зростанням вмісту кристалічної речовини за зниження вмісту аморфної речовини. Ці порушення пояснюються розростанням оптично активної сполучної тканини в інтерстиції, потовщенням базальних мембран ниркових канальців та фіброзною трансформацією нефроцитів.

Перспектива наукового пошуку. Представляють інтерес подальші наукові дослідження щодо з'ясування можливостей використання кореляційно-оптичної діагностики для оцінки формування патологічних змін у мозковій речовині та сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому.

Література

1. Ангельский О.В., Ушенко А.Г., А.Д.Архелюк и др. Лазерная поляриметрия патологических изменений биотканей // Опт. и спектр. – 2000. – Т. 89, № 6. – С. 1050-1055.

2. Деклараційний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48 Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності: Деклараційний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48/ Б.М. Боднар, О.Л. Кухарчук, В.М. Магаляс, Я.І. Пенішкевич, О.В. Пішак, Ю.Є. Роговий, В.І. Сливка, В.П. Шаповалов (Україна).- № 98042121. Заявл. 28. 04. 1998. Опубл. 15. 12. 2000. Бюл. № 7-11.- 2 с.

3. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / Пішак В.П., Ушенко О.Г., Ангельський О.В. та ін./ За ред. Пішака В.П. та Ушенко О.Г. - Чернівці: Медакадемія, 2000. – С.194-205.

4. Магаляс В.М., Міхеєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії.- Навчально-методичний посібник.-Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.- 42 с.

5. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального канальця при захворюваннях нирок // Клінічна та експериментальна патологія.- 2005.- Т. 4, № 1.- С. 72 -76.

6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 221 с.

7. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. та ін. Метод дослідження фізико-хімічних проявів ниркового канальцево-інтерстиціального синдрому// Патологія.- 2004.-Т.1, № 1.- С. 72-73.

8. Роговый Ю.Е., Гоженко А.И., Магаляс В.Н. Способ определения повреждения отделов нефрона// Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2003.- Т. 1, № 2.- С. 73 - 74.

9. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния // Успехи физ.наук. - 1997. - Т. 167, №5. - С.517-539.

10. Angelsky O.V., Ushenko A.G., Burkovets D.N., Ushenko Yu.A. Laser polarization visualization and selection of biotissue images // Optica Applicata. – 2002. – Vol. 32, № 4.

11. Ushenko A. Laser biospeckles' fields vector structure and polarization diagnostics of skin collagen structure // Laser Physics. – 2000. – V.10, № 5. – P.1143-1149.

12. Ushenko A.G. Polarization correlometry and wavelet analysis of dynamics of changes in orientation-phase structure of tissue architechtonics // Proc SPIE. – 2002. – V., 4900. – P. 1323-1326.

Боднар Я.Я., Кузів О.І., Грималюк О.І., Климчук Л.Ф., Левандовська К.В., Кузів О.Є.

ВПЛИВ ПОВНОГО ГОЛОДУВАННЯ НА РЕПАРАТИВНІ ПРОЦЕСИ ПЕЧІНКИ ПРИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОМУ ГЕПАТОЗІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ ПОВНОГО ГОЛОДУВАННЯ НА РЕПАРАТИВНІ ПРОЦЕСИ ПЕЧІНКИ ПРИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОМУ ГЕПАТОЗІ – Досліджено вплив повного голодування на репаративні процеси печінки при тетрахлорметановому гепатозі. Виявлено пригнічення альтерації при одночасній стимуляції реституційної репаративної регенерації гепатоцитів і неофіброзоутворення внаслідок затримки проліферації клітин Ito, їх трансформації у фібробласти і підвищення функціональної активності клітин Купфера.

ВЛИЯНИЕ ПОЛНОГО ГОЛОДАНИЯ НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОМ ГЕПАТОЗЕ – Установлено угнетение альтерации при одновременной стимуляции репаративной регенерации гепатоцитов и неофиброзообразования вследствие торможения пролиферации и дифференциации в фибробласты клеток Ито при повышении функциональной активности клеток Купфера.

THE INFLUENCE OF COMPLETE FASTING ON LIVER STRUCTURE AT TETRACHLORMETHANE HEPATOSIS – It was revealed the depression of alteration and simultaneous stimulation of restitutive reparative regeneration of hepatocytes and neofibrogenesis as a result of delition of Ito cells proliferation and their transformation into fibroblasts and increase of Kupffer cells functional activity.

Ключові слова: повне голодування, тетрахлорметановий гепатоз, репарація, клітини Ito, клітини Купфера.

Ключевые слова: полное голодание, тетрахлорметановый гепатоз, репарация, клетки Ито, клетки Купфера.

Key words: complete fasting, tetrachlormethane hepatosis, reparation, Ito cells, Kupffer cells.

ВСТУП Хвороби печінки займають одне із чільних місць у клініці внутрішніх хвороб. Останнім часом все більшої уваги надають вивченню процесів фіброгенезу як наслідку токсичних і хронічних запальних уражень печінки. Вважається, що провідна роль у розвитку фіброзу належить фібробластам перипортальних трактів і перисинусоїдним ліпоцитам (клітини Ito) [1]. На основі аналізу результатів даних літератури [2, 3, 4] встановлено, що активація перисинусоїдних ліпоцитів перебігає стадійно. Перша – універсальна, активація клітин відбувається через дію будь-якого пошкоджуючого чинника на печінку. За цих умов активовані клітини Ito виробляють такі фактори росту як фактор трансформації-1в, інсуліноподібний та тромбоцитарний [6]. Всі ці цитокіни посилюють синтез колагену і за своєю суттю є профіброгенними. Саме фактор трансформації росту-1в індукує міграцію клітин Ito в ділянку пошкодження та їх проліферацію. Він блокує запальну реакцію, але одночасно розгальмовує синтез колагену і забезпечує ремоделювання позаклітинного матриксу [7]. При незначному пошкодженні печінки відбувається повна реституція її паренхіми, а при обширних некрозах переважає активація клітин Ito із трансформацією їх в міофібробласти. Останні синтезують тропоколаген і колаген, що веде до розвитку фіброзу і цирозу печінки. Проте відомо, що зірчасті макрофагоцити (клітини Купфера) мають виражений захисний ефект щодо гепатоцитів при пошкодженні печінки, зокрема, тетрахлорметаном [5]. Отже, міжклітинними взаємодіями перисинусоїдного ліпоцита, зірчастого макрофагоцита і гепатоцита у межах перисинусоїдального простору визначається розвиток фіброзу печінки за умов токсичного її ураження.

Одним із пріоритетних напрямків у гепатології є пошук немедикаментозних методів та засобів еферентної терапії, як альтернативи хімічним засобам, спрямованої на поліпшення репаративних процесів у печінці при дії ксенобіотиків.

Мета дослідження – з'ясувати особливості впливу повного голодування на репаративні процеси в печінці в умовах моделювання експериментального токсичного ураження печінки тетрахлорметаном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди виконані на 63 білих безпородних щурах-самцях масою 150-180 г із дотриманням вимог "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах". Токсичний гепатоз моделювали підшкірним введенням 50 % тетрахлорметану в дозі 2 г/кг маси, а повне голодування – шляхом утримування по одній тварині в клітці, з вільним доступом до води. Щури були поділені на три групи: 1-а (n=13) – інтактні, 2-а (n=25) – контроль (тетрахлорметановий гепатоз), 3-я (n=25) – тетрахлорметановий гепатоз + повне голодування. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом на 1, 3, 7 і 14 добу (7 доба відновного періоду). Гістологічне вивчення печінки проводили за загальноприйнятою методикою. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Для електронно-мікроскопічного дослідження тканину печінки фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1 % розчині чотирьохокису осмію за Мілонгом, проводили дегідратацію в спиртах і ацетоні, контрастували уранілацетатом і заливали в епоксидні смоли. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-7, контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом і вивчали за допомогою електронного мікроскопа EML-100B.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Світлооптично у тварин 2-ї групи на третю добу виявлено ознаки гепатозу, про що свідчили поєднання жирової та вакуольної дистрофії в центролобулярних ділянках класичних часточок печінки. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлено різні за величиною жирові краплі в цитоплазмі гепатоцитів, різке просвітлення матриксу, редукцію крист і руйнування оболонок більшості мітохондрій, які стають джерелом утворення мієліноподібних структур, що свідчило про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів. Канальці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму вакуолізовані, фрагментовані, а місцями цілком зруйновані. Перисинусоїдальні простори розширені, в них знаходяться клітини Ito. Вони мають трикутну форму, основою впритул прилягають до відростків ендотеліоцитів, а вершиною "втискуються" між васкулярними полюсами гепатоцитів. Ядро перисинусоїдного ліпоцита овально-видовжене, більш ширшою частиною повернуте до синусоїда, а вужчою – до вершини клітини. У каріоплазмі домінує еухроматин, гетерохроматин у вигляді зерен рівномірно виявляється по всій нуклеоплазмі. Ядерце сітчастої структури – ектоповане. Чітко контуровані листки каріолеми – осміофільні. Такі клітини мають добре розвинуту агранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі. В розширених і вакуолізованих канальцях останнього виявляються ліпідні краплі (рис. 1). Ендотеліоцити синусоїдів, окрім ядровмісної ділянки, що виступає в просвіт судини, мають плоску дуже видовжену периферійну зону, яка практично не містить органел і є електронно-осміофільною із численними фенестрами, розміри яких гетерогенні (то дуже вузькі, то широкі). У розширених перисинусоїдальних просторах навколо васкулярних полюсів гепатоцитів виявляються колагенові волокна і нагромадження аморфних мікрофібрил, що свідчило про капіляризацію синусоїдів.

Залежно від розташування в часточці та функціонального стану форма і рельєф поверхні клітин Купфера надзвичайно розмаїті. Частіше вони розміщені на поверхні ендотеліоцитів. Це великі видовженої форми клітини з нерівними краями. Ядро округле або овальне локалізується в центрі, в каріоплазмі домінує еухроматин, ядерце виявляється рідко. Цитоплазма багата органелами з ознаками альтерації: добре виражені канальці як гранулярної, так і агранулярної

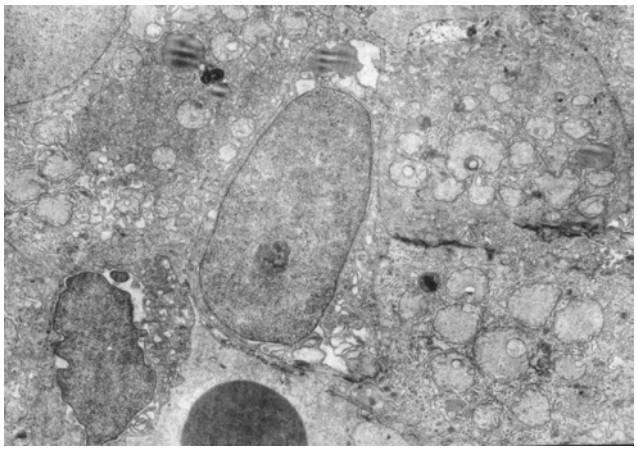


Рис. 1. Експериментальний гепатоз. 3-я доба. Клітина Ito. Ядро овально-витягнутої форми. У каріоплазмі домінує еухроматин. Ядерце сітчастої структури локалізується ближче до базальної частини ядра. Гіпертрофований та вакуолізований комплекс Гольджі. Ліпідна крапля в апікальній частині цитоплазми. х 20000.

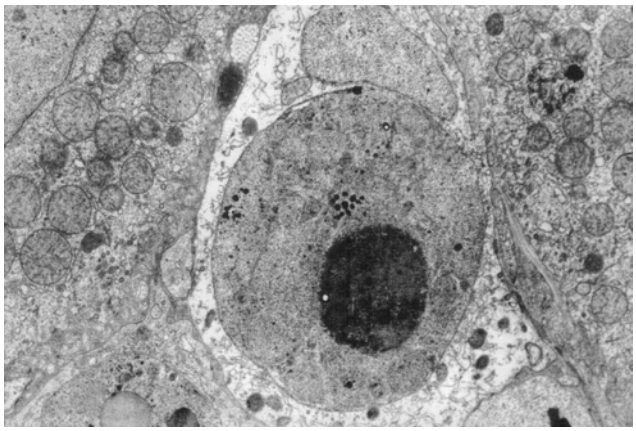


Рис. 2. Експериментальний гепатоз. 3-я доба. Клітина Купфера. Деструкція органел цитоплазми та наявність гетерофагосоми. х 18000.

ендоплазматичної сітки, розмаїті за величиною чисельні авто- і гетеросоми (рис. 2), сидеросоми. Мітохондрії множинні, поліморфні. Добре контурується комплекс Гольджі.

На 7-у добу експерименту виявляється виражений некроз гепатоцитів, який наростає від центру до периферії, що викликає дискомплексацію пластинок у часточці. При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено деструкцію мембранних компонентів органел цитоплазми: ендоплазматичної сітки, мітохондрій, комплексу Гольджі, які є джерелом вакуолеутворення. Дистрофія і некроз центролобулярних та інтрамедіальних гепатоцитів поєднувалась із проявами регенерації.

Одночасно наростає фіброзоутворення: різка активація клітин Ito і їх проліферація та трансформація в юні фібробласти, що посилює капіляризацію синусоїдів (рис. 3) і закріплює ішемію.

Клітини Купфера виявляються рідко, в їх електронно-світлій цитоплазмі домінують альтеративні зміни з боку мітохондрій, гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, фагосоми різні за величиною (рис. 3), що свідчило про пригнічення їх функціональної активності.

На 14-у добу в печінці отруєних щурів альтеративні зміни домінують над репаративними при одночасному посиленні фіброзоутворення в ділянці портальних трактів і "капіляризації" синусоїдів, тобто має місце активація фіброгенезу в печінці.

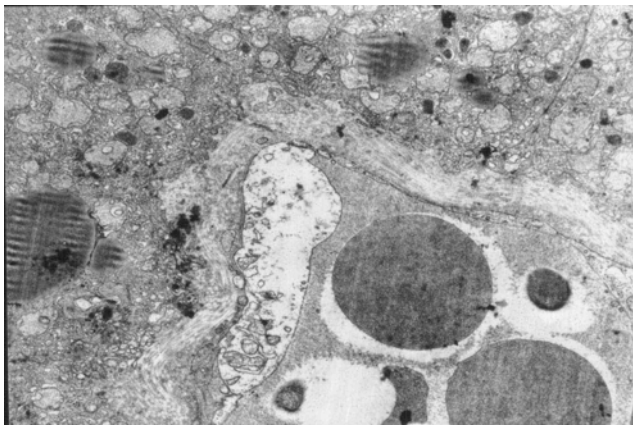


Рис. 3. Експериментальний гепатоз. 7-а доба. Виражений фіброз у перисинусоїдальному просторі. Альтерація органел та нагромадження ліпідних крапель у цитоплазмі гепатоцитів. х 16000.

На 3-ю добу повного голодування на тлі тетрахлорметанового гепатозу ступінь альтерації, порівняно з контролем, був меншим, а морфологічні прояви регенерації були суттєвішими. При світлооптичному дослідженні печінкові пластинки, як правило, мали радіальний напрямок в ділянках регенерації. Такі пластинки складались із великих гепатоцитів із гіпохромними ядрами, що мали одне або два ядерця. У перипортальних та інтрамедіальних ділянках часточок виявляли двоядерні печінкові клітини. Синусоїдні гемокапіляри розширені.

Електронно-мікроскопічне дослідження гепатоцитів встановило різку активацію процесів автофагії, нагромадження зерен ліпофусцину на тлі гіпертрофічних процесів з боку мітохондрій та агранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Необхідно вказати, що мітохондрій із просвітленим матриксом, фрагментацією та повною редукцією крист, а також з мієліноподібними структурами траплялися рідше, ніж у тварин з гепатозом без голодування.

У розширених перисинусоїдальних просторах виявляли клітини Ito, але їх було менше проти тварин з тетрахлорметановим гепатозом без голодування. Рідше виявляли юні фібробласти, хоча навколо васкулярних полюсів гепатоцитів знаходили невелике нагромадження аморфних мікрофібрил. Мембранні компоненти клітин Купфера були збережені краще, однак, в цитоплазмі зростає вміст авто- і гетеросом, варіабельних за величиною.

На 7-у добу під впливом повного голодування світлооптично в печінці щурів виявляли мозаїчну картину з домінуванням процесів регенерації тканинних елементів печінки на тлі стихання альтераційних і запальних змін. Великі гепатоцити з круглими гіпохромними ядрами формували пластинки, які зберігали радіальний напрям. Частіше виявляли двоядерні гепатоцити. Запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати та сполучнотканинні розростання були невеликими порівняно з тваринами, що не голодували.

Електронно-мікроскопічні дослідження підтвердили, що повне голодування на тлі тетрахлорметанового гепатозу стимулює процеси репаративної регенерації клітин печінки. У більшості гепатоцитів часточки у помірно електронно-щільній гіалоплазмі чітко контурувались канальці агранулярної та гранулярної ендоплазматичних сіток, елементи гіпертрофованого комплексу Гольджі. В гепатоцитах, що локалізувались у центролобулярних ділянках, спостерігалась гіперплазія мітохондрій, які тісно контактували із короткими канальцями ендоплазматичної сітки. У цитоплазмі гепатоцитів чисельними були лізосоми, автофагосоми і зерна ліпофусцину. У перипортальних ділянках виявляли те-

мні та світлі гепатоцити, в цитоплазмі яких привертали увагу гіпертрофія і гіперплазія мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму, комплексу Гольджі і чіткими мембранними компонентами органел і ядра. На васкулярних полюсах гепатоцитів кількість мікроворсинок була зменшена.

Клітини Іто, як і юні фібробласти, зустрічались рідко. Значно рідше, ніж в попередніх термінах спостереження, виявляли дистрофічні та дегенеративні гепатоцити. Перисинусоїдальні ліпоцити зберігали трикутну форму, проте канальці агранулярної ендоплазматичної сітки були поодинокими, короткими та чіткими, комплекс Гольджі розвинутий добре, в його канальцях виявляли, як правило, одну ліпідну гранулу. В ядрі овально-округлої форми, в якому домінував еухроматин, ядерце виявлялося рідко. Зрідка, на відміну від тварин з тетрахлорметановим гепатозом, у центральних ділянках часточки виявляли поодинокі колагенові фібрили в ділянці синусоїдних гемокапілярів за добре збережених структурних компонентів ядра та цитоплазми ендотеліоцитів.

На тлі зменшення кількості перисинусоїдальних ліпоцитів та збереження їхньої структури і функції, спостерігалась висока активність клітин Купфера. Морфологічно це проявлялось зміною просторової локалізації клітин, частіше вони вмонтовувались у стінку синусоїдного капіляра, а не накладались на ендотеліоцити. Друга особливість полягала у зростанні об'єму цитоплазми та насиченості її органелами (рис. 4). Ядро зірчастих макрофагів, як правило, велике, округле з неглибокими інвагінаціями каріолеми. Перинуклеарний простір злегка розширений, зовнішній листок каріолеми густо всіяний рибосомами. Ядерце, зазвичай, сітчастої будови, велике, ектоповане, довкола нього велика кількість гранул рибосомального типу. Канальці ендоплазматичної сітки, як

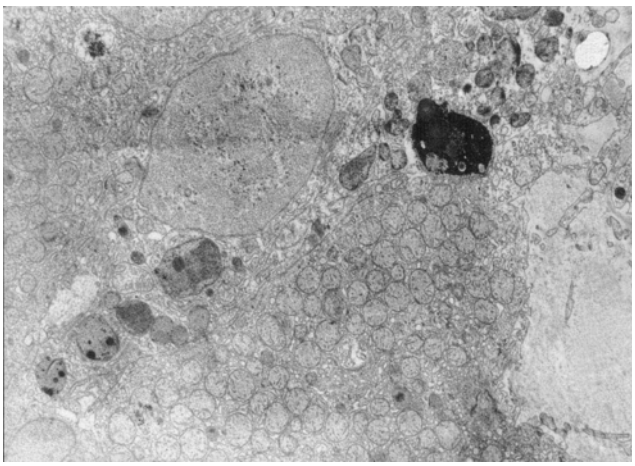


Рис. 4. Вплив повного голодування на експериментальний тетрахлорметановий гепатоз, 7-а доба. Клітина Купфера. Гіперплазія ендоплазматичного ретикулуму, мітохондрій, гіпертрофія комплексу Гольджі, чисельні лізосоми, авто- і гетеросоми та сидеросоми в цитоплазмі зірчастого макрофага. х 16000.

гранулярної, так і агранулярної, формують ділянки ергастоплазми. Мітохондрії множинні, різні за величиною, округлої форми з добре контурованими мембранними компонентами та помірно електронно-щільним матриксом. Комплекс Гольджі гіпертрофований, в ділянці якого виявляються лізосоми та везикули. Чисельними в цитоплазмі клітин Купфера є автофагосоми, гетеросоми та сидерофагосоми. Часто гетеросоми формуються із фагоцитованих клітин крові.

На 7-у добу відновного періоду (14 діб експерименту) печінка щурів, отруєних тетрахлорметаном, які голодували, за своєю будовою наближалась до інтактних тварин, при наявності морфологічних ознак підвищеної активності клітин Купфера.

Тетрахлорметановий гострий гепатоз, в основі якого лежить дистрофія і некроз гепатоцитів, стимулює проліферацію та трансформацію клітин Іто в юні фібробласти, що призводить до утворення колагенових фібрил. Припускаємо, що провідну роль у трансформації перисинусоїдальних ліпоцитів у фібробласти відіграють два чинники: різка активація процесів вільнорадикального окислення внаслідок дії ксенобіотика [8, 9], яке ініціює процес активації та проліферації клітин Іто, а капіляризація синусоїдів призводить до ішемії, яка в свою чергу стимулює процеси фіброзоутворення.

Проліферацію та гіпертрофію клітин Іто, яку ми виявили при тетрахлорметановому гепатозі, необхідно розглядати як одну із ланок компенсаторно-відновних процесів органа, оскільки клітини Іто є основним джерелом продукції міжклітинного матрикса, а також факторів стовбурових клітин і росту гепатоцитів, які беруть безпосередню участь у репарації та диференціації печінкових клітин [10]. Клітини Купфера мають виражений гепатопротекторний ефект, який реалізується шляхом пригнічення активності вільнорадикальних процесів та ініціації катаболізму фібриногену, за рахунок активації плазміногену, що посилює фібриногеноліз [11, 12]. З іншого боку, зменшення процесів фіброзоутворення, можливо, пов'язане з безпосередньою дією активованих клітин Купфера на проліферацію та диференціацію клітин Іто, що вимагає експериментального підтвердження.

ВИСНОВКИ 1. Повне голодування на тлі тетрахлорметанового гепатозу затримує неофіброзоутворення внаслідок гальмування проліферації клітин Іто та їх трансформації у юні фібробласти при одночасному підвищенні функціональної активності зірчастих макрофагів – клітин Купфера.

2. Повне голодування на тлі тетрахлорметанового гепатозу пригнічує альтеративні зміни при одночасній стимуляції реституційної репаративної регенерації гепатоцитів.

3. Дослідження активації саногенних механізмів організму під час дії повного голодування при отруєнні ксенобіотиками є перспективними і потребують подальших комплексних досліджень.

Література

1. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 13-15.

2. Киясов А.П., Гумерова А.А. Закономерности активации клеток Ито / / Морфология / Материалы VI конгресса международной ассоциации морфологов. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 71.

3. Садовникова В.В., Садовникова И.В., Иванова Н.Л. Морфологические изменения в печени крыс при токсическом медикаментозном гепатите и стимуляции репаративных процессов // Морфология. – 2001. – Т. 120. № 6. – С. 63-65.

4. Хасанов Р.Р., Васильева Г.Р., Плечева Д.В. Морфофункциональные изменения печени и селезенки при действии гепатотропных ядов // Материалы VI конгресса международной ассоциации морфологов. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 166-167.

5. Кутина С.Н., Зубахин А.А. Резистентность печени к повреждению CCl_4 при стимуляции макрофагов препаратами разных классов // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 6. – С. 620-622.

6. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии // Иммунология. – 1998. - № 3. – С. 9-12.

7. Arthur M.J. Progress in liver fibrosis. Cell of the Hepatic Sinusoid // Kupffer Cell Found / Eds. E. Wisse et al. – Leiden, 1995. – Vol. 5. – P. 372-376.

8. Кліщ І.М. Особливості перебігу окисно-відновних процесів у печінці щурів різного віку при токсичному ураженні тетрахлорметаном // Укр. біохім. журн. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 106-112.

9. Brent J., Rumach B. Role of free radical in toxic hepatic injury. 1. Free radical biochemistry // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1993. – Vol. 31, № 1. – P. 139-171.

10. Powell C., Charies S., Mullervy J. Cocaine hepatotoxicity: a study on the pathogenesis periportal necrosis // Int. J. Exp. Pathol. – 1995. – Vol. 76, № 1. – P. 85-88.

11. Венгеровский А.И., Батурина И.О., Саратиков А.С. Гепатопротекторные механизмы действия простагландина Е // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т. 60. – С. 78-82.

12. Elevation of interleukin-6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C-virus / M. Malaguarnera, I. Fazio, M.A. Romeo et al. // J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32, № 2. – P. 211-215.

Гнатюк М.С., Ковальчук М.Ф., Пришляк А.М.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОСТОРОВОЇ ПЕРЕБУДОВИ КАМЕР СЕРЦЯ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ТОКСИНІВ БЛІДОЇ ПОГАНКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ПРОСТОРОВОЇ ПЕРЕБУДОВИ КАМЕР СЕРЦЯ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ТОКСИНІВ БЛІДОЇ ПОГАНКИ – В експерименті на білих щурах вивчені особливості структурної перебудови камер серця при дії на організм токсинів блідої поганки. Встановлено, що останні призводять до незбалансованого диспропорційного розширення камер серця та порушення співвідношень між їхніми просторовими характеристиками. В досліджуваних патологічних умовах суттєво зменшуються резервні об'єми шлуночків серця, що істотно знижує функціональні можливості та адаптаційні резерви ураженого міокарда. Ступінь просторових змін камер серця корелює з тривалістю отруєння.

ОСОБЕННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ КАМЕР СЕРДЦА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ТОКСИНОВ БЛЕДНОЙ ПОГАНКИ – В эксперименте на белых крысах исследованы особенности структурной перестройки камер сердца при воздействии на организм токсинов бледной поганки. Установлено, что последние приводят к несбалансированному, диспропорциональному расширению камер сердца и нарушению соотношений между их пространственными характеристиками. В исследуемых патологических условиях существенно уменьшаются резервные объемы желудочков сердца, что значительно снижает функциональные возможности и адаптационные резервы пораженного миокарда. Степень пространственных изменений камер сердца коррелирует с длительностью отравления.

PECULIARITIES OF THE HEART CHAMBERS SPATIAL RECONSTRUCTION AT AMANITA PHALLOIDES POISONING – In the experiment on white rats the peculiarities of the heart chambers structural reconstruction at Amanita phalloides poisoning as studied. It was established, that toxins cause the unbalanced disproportionate heart chambers dilatation and disturbance of correlations between their spatial peculiarities. In this pathological conditions the heart ventricles reserve volumes diminish substantially. That lowers essentially functional possibilities and adaptation reserves of the damaged myocardium. The degree of heart chambers spatial changes correlates with poisoning duration.

Ключові слова: камери серця, токсини блідої поганки.
Ключевые слова: камеры сердца, токсины бледной поганки.
Key words: heart chambers, Amanita phalloides poisons.

ВСТУП Отруєння блідою поганкою нерідко зустрічається в нашій країні. Ця екзогенна інтоксикація призводить до тяжких розладів здоров'я людей і часто закінчується летально. Токсини блідої поганки призводять до глибоких порушень гомеостазу на всіх рівнях структурної організації організму (2, 6, 8).

Патогенез уражень більшості органів та систем, в тому числі і серця, при отруєнні токсинами блідої поганки до кінця невивчений, тоді як ефективність детоксикації організму при цих патологічних станах багато в чому залежить від особливостей змін структури та функції серцевого м'яза. В розвитку порушень роботи серця та гемодинамічних змін неабияку роль відіграє також просторова перебудова камер серця та особливості їх ремоделювання, які при вказаній патології майже недосліджені (3, 14). До сьогодні продовжується вивчення геометрії та закономірності ремоделювання камер серця при різних патологічних станах (4, 5). Враховуючи вказане, метою даної роботи було дослідження просторової перебудови камер серця при дії на організм токсинів блідої поганки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вивчені серця 66 білих статевозрілих щурів-самців, які були розділені на 4 групи. 1-а група нараховувала 15 інтактних практично здорових тварин, що перебували в звичайних умовах віварію, 2-а – 16 щурів отруєних блідою поганкою, евтаназія яких здійснювалася через 24 год від початку експерименту, 3-я – 18 тварин, токсини блідої поганки на яких діяли 48 год, 4-а – 17 щурів, отруєних блідою поганкою впродовж 72 год. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Виділення токсинів блідої поганки та отруєння ними експериментальних тварин проводили за методикою Б.Р.Бойчука (2).

При морфологічному дослідженні серце розділялося за методом Г.Г.Автанділова (1), відмічався стан сосочкових і трабекулярних м'язів, проводилися внутрішні лінійні виміри (периметри клапанних отворів, приносні та виносні тракти, товщина стінок шлуночків та передсердь), окреме зважування частин серця, проводилася планіметрія їхніх ендокардіальних поверхонь (3). При цьому враховували: площу ендокардіальної поверхні лівого (ПСЛШ) та правого (ПСПШ) шлуночків, лівого (ПСЛП) та правого передсердь (ПСПП), планіметричні індекси шлуночків та передсердь – ПІ=ПСЛШ/ПСПШ; ПІПр=ПСЛП/ПСПП, приносний (ОПЛШ), виносний (ОВЛШ), резервний (ОРЛШ) об'єми лівого та правого (ОППШ, ОВПШ, ОРПШ) шлуночків (3). Для гістологічного дослідження вирізалися шматочки із частин серця, які фіксувалися в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації, поміщалися у парафін. Мікротомні зрізи фарбували гематоксилін-еозином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом (10). Отримані цифрові величини оброблялися статистично. Різниця між порівнювальними показниками визначалася за Стьюдентом (7).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дані, отримані в результаті проведеного експериментального дослідження представлені в таблиці 1.

Аналізом проведених показників встановлено, що при отруєнні блідою поганкою істотно змінювалися просторові

Таблиця 1. Планіметричні та об'ємні показники частин серця експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження			
	1-а	2-а	3-я	4-а
ПСЛШ, мм^2	148,8±2,4	160,90±3,27*	168,70±3,60**	189,80±5,10**
ПСПШ, мм^2	180,3±2,7	190,60±3,84*	194,10±4,2***	194,9±5,40*
ПІ	0,803±0,005	0,844±0,006**	0,869±0,009***	0,974±0,012***
ПСЛП, мм^2	45,7±0,9	50,5±1,2*	58,9±1,5***	60,2±1,8***
ПСПП, мм^2	52,5±1,2	57,6±1,4*	69,5±1,8***	72,5±2,1***
ПІПр	0,870±0,012	0,876±0,015	0,847±0,012	0,830±0,009*
ОПЛШ, мм^3	17,10±0,24	22,70±0,42***	27,60±0,57***	30,20±0,60***
ОВЛШ, мм^3	8,61±0,18	14,80±0,30***	21,30±0,51***	25,60±0,54***
ОРЛШ, мм^3	8,41±0,15	7,90±0,15*	6,30±0,12***	4,60±0,04***
ОППШ, мм^3	26,0±0,5	30,70±0,9**	36,9±1,5***	38,50±2,1**
ОВПШ, мм^3	8,80±0,15	14,50±0,18***	22,10±0,36***	25,60±1,2***
ОРПШ, мм^3	17,2±0,3	16,20±0,27*	14,80±0,24**	12,9±0,3***

Примітка. Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються між собою (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001).

характеристики камер серця. Так, в змодельованих патологічних умовах через 24 год від початку експерименту площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка зросла з (148,8±2,4) до (160,9±3,27) мм², тобто на 8,1 %, через 48 год – на 13,4 %, а через 72 год – на 27,5 %. Майже аналогічна динаміка виявлена при аналізі досліджуваного морфометричного показника правого шлуночка. Так, через 24 год від початку досліду площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка збільшилася на 5,7 %, через 48 год – на 7,6 %, а через 72 год – на 8,1 %. Наведені цифрові величини свідчать, що розширення лівого та правого шлуночків проходило нерівномірно та диспропорційно, що підтверджувалося також динамікою планіметричного індекса. Останній в умовах змодельованої патології мав тенденцію до зростання. Так, через 24 год від початку досліду ПІ збільшився з (0,803±0,005) до (0,844±0,006). Різниця між наведеними цифровими величинами була статистично достовірною і останній морфометричний показник перевищував попередній на 5,1 %. Необхідно зазначити, що через 48 год планіметричний індекс зріс на 8,2 % порівняно з контролем, а через 72 год – на 21,3 %. Наведені відсотки зростання площ ендокардіальних поверхонь лівого та правого шлуночків, а також динаміка планіметричного індекса свідчили, що при дії на організм токсинів блідої поганки розширюються камери обох шлуночків з переважанням дилятації лівого.

Площі ендокардіальних поверхонь лівого та правого передсердь в досліджуваних експериментальних умовах також збільшувалися. Так, через 24 год від початку дії токсинів блідої поганки ПСЛП зросла на 10,5 %, а ПСПП – на 9,7 %, через 48 год – відповідно на 28,9 і 32,4 %, а через 72 год – на 31,1 та 38,1 %. Планіметричний індекс передсердь при цьому зменшився з (0,870±0,012) до (0,830±0,009, $P<0,05$), тобто на 4,6 %. Зміни ПІПр та відсотків зростання ПСЛП і ПСПП вказувало на те, що в умовах змодельованої патології камери передсердь розширювалися у більшому ступені, порівняно із порожнинами шлуночків, і переважала дилятація правого передсердя. Знайдений різний ступінь розширення передсердь та шлуночків призводить до порушення співвідношень між просторовими характеристиками названих камер серця, що негативно впливає на функцію серцевого м'яза та гемодинаміку (9).

У змодельованих експериментальних умовах знайдено також суттєві зміни об'ємних параметрів шлуночків серця. Так, приносний об'єм лівого шлуночка через 24 год від початку експерименту зріс на 26,9 %, а правого - на 18,0 %, через 48 год – відповідно на 61,4 та 41,9 %, а через 72 год – на 76,6 і 48 %. Знайдено також істотне збільшення виносних об'ємів лівого та правого шлуночків серця. Так, виносний об'єм лівого шлуночка через 24 год від початку дії токсинів блідої поганки на організм зріс з (8,61±0,18) до (14,8±0,30) мм³. Знайдена статистично достовірна різниця між наведеними вище цифровими величинами. При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній у 1,7 раза. Виносний об'єм правого шлуночка в цих змодельованих патологічних умовах збільшився у 1,6 раза. Через 48 год від початку експерименту вказані морфометричні параметри обох шлуночків відповідно зросли у 2,5 раза, а через 72 год – у 3 та 2,9 раза. Наведені цифрові величини свідчать, що під впливом токсинів блідої поганки розширювалися камери шлуночків серця з деякою переважаючою дилятацією лівого. Резервний об'єм шлуночків серця в змодельованих патологічних умовах зменшувався. Так, резервний об'єм лівого шлуночка через 24 год від початку досліду знизився на 6,1 %, а правого – на 2,9 %, через 48 год – відповідно на 25,1 та 13,9 %, через 72 год – на 45,3 і 25 %.

Більшість дослідників вважають, що важливою ланкою в оцінці просторової перебудови частин ураженого серця є визначення об'ємів його камер. Необхідно зазначити, що цінним інформативним, діагностичним та прогностичним критерієм при визначенні об'ємних характеристик частин серця є резервний об'єм шлуночків (1, 3). Деякі автори вважають, що останній є характеристикою залишкового об'єму камери і за рахунок якого шлуночки серця в момент функціонального навантаження можуть викинути підвищену кількість крові, не чекаючи наступної діастоли. Все це свідчить, що залишковому об'єму шлуночків належить основна роль в забезпеченні оптимального кровообігу і він є важливим показником резерву гемодинаміки (3, 11). Встановлено також, що резервний об'єм шлуночків серця істотно зменшується при патологічних ураженнях серця. Найбільш вираженим зменшення резервного об'єму спостерігається при декомпенсації серця.

Відомо також, що при систематичних фізичних навантаженнях просторова перебудова шлуночків серця істотно відрізняється від описаної. В умовах фізіологічної гіперфункції серця (помірні фізичні навантаження) зростають резервні об'єми шлуночків серця, що спрямоване на підвищення компенсаторних можливостей центральної гемодинаміки. Напевно, це один з багатьох механізмів, що дозволяє тренованому серцю виконувати максимальну роботу, яка не доступна за об'ємом та потужністю нетренованому серцю (3). Отже, характер ремоделювання камер серця при пошкодженні серця не однотипний і залежить від багатьох факторів, провідними серед яких є гемодинамічні та нейрогуморальні (12,13). Світлооптично в гістологічних препаратах частин серця виявлялися виражені судинні розлади, що характеризувалися розширенням та повнокров'ям судин, стазами в судинах мікроциркуляторного русла, дрібновогнищевими перивазальними крововиливами. Спостерігалися дистрофічні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів, вогнищева клітинна інфільтрація строми, перивазальний та стромальний набряки. Домінували описані патогістологічні зміни в лівому шлуночку, відмічалися також кореляція між ступенем дилятації камери та поширенням і глибиною її структурних змін.

ВИСНОВОК Отже, на основі проведених досліджень та отриманих даних можна зробити висновок, що отруєння організму токсинами блідої поганки призводить до незбалансованого, диспропорційного розширення камер серця та порушення співвідношень між їхніми просторовими характеристиками, що знижує функціональні можливості пошкодженого серцевого м'яза. В досліджуваних патологічних умовах істотно знижуються резервні об'єми шлуночків серця, яким належить провідна роль у забезпеченні необхідної продуктивності ураженого міокарда. Просторова перебудова камер серця корелює з тривалістю отруєння і представляє проблему, яка потребує подальшого дослідження.

Література

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.

2. Бойчук Б.Р. Отруєння грибами. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. – 200 с.

3. Гнатюк М.С., Пришляк А.М. Адаптаційні зміни просторових параметрів камер серця при токсичному ураженні // Вісник наукових досліджень. – 2002. - №2. – С. 123-126.

4. Коваленко В.Н. Методические подходы к созданию прикладных морфофункциональных моделей желудочков сердца // Український кардіологічний журнал. – 2001. - №5. – С. 73-78.

5. Крахмалова Е.О. Возможности использования математических методов для оценки формы и размеров правого желудочка сердца // Український кардіологічний журнал. - 2003. - №6. – С. 93-97.

6. Кузьменко С.А. Вплив отрути блідої поганки на ультраструктуру нейтрофільних гранулоцитів // Лікарська справа. – 1993. - №2-3. – С. 98-70.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel. – К.: Морион, 2001. – 410 с.

8. Локай Б.А. Ефективність пеніциліну в комплексній терапії отруєнь блідою поганкою // Матеріали VII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, м. Тернопіль, 21-23 травня 2003р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 20-21.

9. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1997. – 448 с.

10. Сорочинников А.Г., Дороcевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника.- М.: Медицина, 1997.- 448 с.

11. Cowie M., Wood D., Coats A. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study // Heart. – 2000. – V. 83. – P. 505-510.

12. Korner I., Lennings C. Assessments of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension // – 1998. – V.16. - P. 715-723.

13. Mosterd A., Hocs A., de Bruyne M. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general populations // Eur. Heart J. – 1999. – V. 20. – P. 447-455.

14. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. The risk of myocardium infarction associated with anti-hypertensive drug therapies // YAMA. – 1999. – V. 247. - P. 620-625.

Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Парій К.С.

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОСТІ ДІЇ ТРАНСПЛАНТАТУ НА ВІДНОВЛЕННЯ ВМІСТУ ДОФАМІНУ У МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОСТІ ДІЇ ТРАНСПЛАНТАТУ НА ВІДНОВЛЕННЯ ВМІСТУ ДОФАМІНУ У МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ – З метою вияснення специфічності дії трансплантанту, а саме: типи тканини, ступені її дисоціації і термінів введення, досліджували вміст дофаміну у півкулях і діенцефально-стовбуровому відділі головного мозку після тяжкої черепно-мозкової травми і трансплантації фетальної нервової або м'язової тканин, а також суспензії нервових клітин через 2 години і 5 діб після травми. Отримані результати свідчать про локальний та генералізований впливи трансплантації фетальної нервової тканини у вигляді імплантата і суспензії клітин через 2 години після ЧМТ і про відсутність ефекту при трансплантації через 5 діб, а також трансплантації м'язової тканини.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСПЛАНТАТА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДОФАМИНА В МОЗГЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ – С целью выяснения специфичности действия трансплантата, а именно: типа ткани, степени ее диссоциации и сроков введения, исследовали содержание дофамина в полушариях и диэнцефально-стволовом отделе головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы и трансплантации фетальной нервной или мышечной тканей, а также суспензии нервных клеток через 2 часа и 5 суток после травмы. Полученные результаты свидетельствуют о локальном и генерализованном влиянии трансплантации фетальной нервной ткани в виде имплантата и суспензии клеток через 2 часа после ЧМТ и об отсутствии эффекта при трансплантации через 5 суток, а также трансплантации мышечной ткани.

INVESTIGATION OF THE SPECIFIC INFLUENCE OF TRANSPLAST ON SUPPORTING OF DOPAMINE CONTENT IN THE BRAIN TISSUE AFTER EXPERIMENTAL SEVERE CRANIAL-BRAIN INJURY – Dopamine content in hemispheres and brainstem after severe cranial-brain injury and fetal neural and muscular tissues or cell suspension transplantation 2 hours or 5 days after trauma was determined for study of specific influence of transplast, namely tissue type, stage of its dissociation and terms of introduction, on supporting of this neurotransmitter level. Obtained results testify to effective local and generalized grafts action of fetal neural tissue and cell suspension in 2 hours after trauma and absence of effect at transplantation after 5 days and at muscular tissue transplantation.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, трансплантація, фетальна нервова тканина, фетальна м'язова тканина, суспензія клітин, дофамін.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, трансплантация фетальной нервной ткани, трансплантация фетальной мышечной ткани, суспензия клеток, дофамин.

Key words: cranial-brain injury, fetal neural tissue transplantation, fetal muscular tissue transplantation, cell suspension, dopamine

ВСТУП Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – одна з найбільш поширених причин інвалідизації та смертності населення молодого та середнього віку [4, 11, 14]. ЧМТ викликає первинні локальні та вторинні генералізовані органічні зміни в нервовій тканині, які стають фактором ризику розвитку різноманітних віддалених післятравматичних ускладнень у ЦНС та в організмі у цілому [14, 19, 21]. Доведено, що їх причиною є тканинний дефіцит, що виникає внаслідок безпосереднього руйнування нервової тканини в місці забою, та вторинний тканинний дефіцит, який розвивається внаслідок порушення після ЧМТ метаболічних процесів [2, 9, 10, 24]. На сьогодні відомо, що найбільш чутливими до травмування є дофамінергічні нейрони середнього мозку [4, 15]. Дофамін у центральній нервовій системі у великій кількості міститься у базальних гангліях та в substantia nigra, що вказує на важливу роль дофаміну у екстрапірамідній системі. Саме ця особливість нейронних ушкоджень є причиною того, що у віддаленому періоді після травми виникають найрізноманітніші захворювання: психічні, ендокринні порушення, епілепсія, хвороба Паркінсона та інші [11, 15, 16, 17, 20].

Перспективним підходом для попередження вторинних наслідків ЧМТ є трансплантація фетальної нервової тканини. Цей метод відкриває можливість зниження тканинного та клітинного дефіциту. Вже доведено, що трансплантована фетальна тканина інтегрує з нервовою тканиною реципієнта. Проведені дослідження з використанням 6-гідроксидофамінової моделі хвороби Паркінсона свідчать про можливість повного відновлення в результаті трансплантації рухових поведінкових реакцій.

Відомі на сьогодні ефекти у нервовій тканині мозку реципієнта від трансплантації фетальної нервової тканини дають підставу сподіватись на ефективність цього методу при лікуванні ЧМТ, коли питання заміщення тканинного дефіциту та профілактики порушення інтеграційних зв'язків залишаються невирішеними.

Однак, перед трансплантологами ще достатньо невирішених питань: це реальність відтворення в клініці експериментальних умов проведення трансплантації, специфічність терапевтичного ефекту нервової тканини, вдосконалення методів введення трансплантату. Для відповіді на деякі з них ми провели серію експериментів, спрямованих на з'ясування залежності метаболічного ефекту трансплантації на відновлення вмісту дофаміну при черепно-мозковій травмі від: 1) типу імплантованої тканини, 2) ступеня її дисоціації та 3) часу введення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальні тварини

У дослідженнях використовували безпородних статевозрілих білих щурів, самців масою 180 - 220 г, а також вагітних самок з 18-денними ембріонами.

Модель тяжкої ЧМТ (тЧМТ).

Дозована тЧМТ наносилась у ліву тім'яно-скроневу ділянку за допомогою пружинного ударника, модифікованого для нанесення травм малим лабораторним тваринам [7].

Для запобігання можливих артефактів анестезію при нанесенні травми не проводили. Через 2 години після нанесення травми тваринам, що входили до складу групи з ЧМТ, проводили хірургічну операцію з видалення тканинного детриту. У тварин інших груп видалення тканинного детриту проводили безпосередньо перед трансплантацією. Для дослідження впливу відстроченої трансплантації видалення детриту також проводили перед трансплантацією, однак через 5 діб після нанесення експериментальної ЧМТ.

Експериментальні моделі нейротрансплантації нервової тканини

Важливим питанням при створенні експериментальної моделі був вибір типу трансплантату. Дослідження специфічності ефекту залежно від виду трансплантованої тканини при моделюванні хвороби Паркінсона вказують, що найбільш специфічними результатами відновлення функцій та ефективними у плані приживлення є алогенні трансплантати [12].

Важливе невирішене питання при створенні експериментальних моделей – це допустимі проміжки часу між отриманням трансплантаційного матеріалу та імплантацією. Існує багато експериментальних робіт, в яких доведено, що при виділенні ембріональної тканини ініціюються процеси апоптозу, які пропорційно підсилюються при підвищенні часу до введення трансплантату. Інгібування протеази каспази та переокислення ліпідів значно знижує кількість апоптозу та покращує виживання імплантату [18].

Враховуючи вищевикладені дані літератури, при створенні експериментальної моделі трансплантацію фетальної нервової тканини (ФНТ) - 2мм^3, проводили через 2 години після травми. Операцію виконували під нембуталовим наркозом 4 мг/ 100 г живої ваги.

У окремій групі тварин хірургічну обробку та введення трансплантату проводили через 5 діб після нанесення ЧМТ. Ця група тварин була створена для з'ясування питання ефективності введення трансплантату у зону мозку з розвиненим деструктивним процесом.

Трансплантацію фетальної м'язової тканини (ФМТ) проводили аналогічно трансплантації ФНТ.

Історично вважається, що трансплантація фрагментів ФНТ є найбільш ефективною з причини збереження вже встановлених функціональних зв'язків між клітинами. Відмічається, що введення суспензії нервових клітин внутрішньопаренхімально дає найкращі результати приживлення та відновлення реінервації у пошкоджених ділянках мозку [22]. Вважається, що саме внутрішньоцеребральна трансплантація суспензії нервових клітин сприяє найбільш ефективній та повній реінервації та відновленню функцій [5].

Для нашої експериментальної моделі використовували суспензію клітин ФНТ сенсомоторної ділянки кори мозку 18-денних ембріонів щурів. Безпосередньо перед використанням із ФНТ сенсомоторної кори робили суспензію і поміщали у поживне середовище 199, центрифугували на центрифузі ОПН-8 при 1500 об/хв. Надосад відкидали, з осаду клітин повторно робили суспензію у поживному середовищі та визначали концентрацію живих нервових клітин. Для трансплантації використовували 5-10 млн живих клітин.

Тварин експериментальних груп декапітували через 30 діб після нанесення травми та трансплантації одночасно з тваринами контрольної групи. Після забою тварини максимально швидко вилучали мозкову тканину та заморожували її у рідкому азоті.

Визначення вмісту дофаміну.

Визначення вмісту дофаміну у нервовій тканині головного мозку щурів здійснювали методом високоефективної хроматографії з електрохімічною детекцією [1].

Реактиви. 0,1М $HClO_4$ на бідистильованій воді, 0,2М $HClO_4$. Маткові стандартні розчини дофаміну та 3,4-дигідроксібензиламіну (ДГБА) - внутрішній стандарт ("Janssen Chimica", Бельгія) готували на 0,1М $HClO_4$ в концентрації 2 мкг/мл і зберігали при температурі -20°С. Робочі розчини дофаміну та ДГБА (по 100 нг/мл) готували з маткових на 0,1М $HClO_4$ 1 раз на тиждень і зберігали при 4°С. 5% Na_2- ЕДТА. Рухома фаза складалася з 0,03М KH_2PO_4 та 0,03М лимонної кислоти (рН 4,86) та містила на 100 мл - 50 мг октилсульфонату натрію, 25 мг Na_2-ЕДТА, 7-15 мл ацетонітрилу.

Спеціальне обладнання. Центрифуга ОПН-8, хроматограф рідинний мікроколонковий "Милихром" (Росія).

Хід роботи. Екстракцію катехоламінів проводили у 0,1М $HClO_4$. Фільтрували через мікрофільтри з діаметром пор 0,2 мкм, 10 мкл супернатанту наносили на колонку.

Хроматографію здійснювали на мікроколонковому хроматографі "Милихром" з електрохімічним детектором.

Умови хроматографування: колонка Silasorb C-8 (2х60 мм), швидкість потоку - 100 мкл/хв, потенціал робочого електроду - 0,75 В.

Ідентифікацію піків проводили за часом виходу піків відповідного стандарту. Для розрахунку концентрації катехоламінів у зразках знаходили відношення висоти піків досліджуваного нейромедіатора до висоти піку внутрішнього стандарту відомої концентрації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дослідження показали (табл. 1), що через 30 діб у травмованих тварин у тканині лівої півкулі та діенцефально-стовбуровому відділі (ДСВ) вміст дофаміну був статистично достовірно знижений і становив 77±8 та 77±5% відповідно від його рівня у контрольних тварин. Трансплантація фетальної нервової тканини через дві години після ЧМТ сприяла підтриманню рівня дофаміну у лівій півкулі відповідно до контрольного (110±11%). Введення нейротрансплантату через 5 діб після ЧМТ не дало позитивного ефекту, навпаки, спостерігалася тенденція до зниження вмісту дофаміну у травмованій півкулі. У ДСВ головного мозку трансплантація ФНТ також суттєво вплинула на рівень дофаміну, а саме, введення ФНТ як через дві години, так і через 5 діб після нанесення ЧМТ, призвело до підвищення вмісту цього медіатора порівняно з групою тварин з ЧМТ, причому, в останній групі тварин він перевищив контрольні показники на 127 %.

У тканині правої півкулі через 30 діб після травми вміст дофаміну практично не відрізнявся від такого у контроль-

Таблиця 1. Вплив часового фактора на відновлення вмісту дофаміну у тканинах лівої та правої півкуль та ДСО головного мозку щурів після тяжкої черепно-мозкової травми

Контрольна група тварин	Вміст дофаміну (у % від контролю) через 30 діб після тяжкої ЧМТ (n=15)	Вміст дофаміну (у % від контролю) через 30 діб після тяжкої ЧМТ та трансплантації гомологічної ділянки сенсомоторної кори 18-денних ембріонів через 2 год після ЧМТ (n=15)	Вміст дофаміну (у % від контролю) через 30 діб після тяжкої ЧМТ та трансплантації гомологічної ділянки сенсомоторної кори 18-денних ембріонів через 5 діб після ЧМТ (n=5)
Ліва півкуля (контроль 100 %)	77±8*	110±11	65±13*
Права півкуля (контроль 100 %)	108+10	114+20	120+14
Діенцефально-стовбуровий відділ (контроль 100 %)	77+5*	107+8	204+7*

*- P<0,05, t – тест Стьюдента.

них, навіть був дещо вищий за нього (108±10 %). Введення ФНТ через дві години після нанесення ЧМТ сприяло підвищенню рівня цього нейромедіатора.

В таблиці 2 подані результати дослідження впливу трансплантації різних видів фетальних тканин (фрагмента фетальної нервової тканини, суспензії фетальної нервової тканини та фрагмента фетальної м'язової тканини) на вміст дофаміну у різних відділах мозку травмованих щурів.

З поданих даних видно, що використання для трансплантації суспензії фетальних нервових клітин сенсомоторної кори помітно стимулювало відновлення рівня дофаміну (115±27 %) у лівій півкулі мозку. Треба також відмітити статистично достовірне підвищення (до 165±19 %) рівня дофаміну порівняно з контролем у правій півкулі. При введенні суспензії клітин рівень дофаміну у ДСО був також вищий за його рівень у групі тварин з ЧМТ (85±8 % порівняно з 77±5).

Таблиця 2. Вплив типу тканини трансплантату на відновлення вмісту дофаміну у тканинах лівої та правої півкуль та ДСО головного мозку щурів після тяжкої черепно-мозкової травми

Контрольна група тварин	Вміст дофаміну (у % від контролю) через 30 діб після тяжкої ЧМТ та трансплантації гомологічної ділянки сенсомоторної кори 18-денних ембріонів (n=15)	Вміст дофаміну (у % від контролю) через 30 діб після тяжкої ЧМТ та трансплантації суспензії клітин гомологічної ділянки сенсомоторної кори 18-денних ембріонів(n=5)	Вміст дофаміну (у % від контролю) через 30 діб після тяжкої ЧМТ та трансплантації м'язової тканини стегна 18-денних ембріонів (n=5)
Ліва півкуля (контроль 100 %)	110±11	115+27	52+14*
Права півкуля (контроль 100 %)	114+20	165+19*	109+15
Діенцефально-стовбуровий відділ (контроль 100 %)	107+8	85+8*	47+5*

*- P<0,05, t – тест Стьюдента.

У тварин, яким трансплантували м'язову тканину, рівень дофаміну не відновлювався, навпаки, у травмованій півкулі (52±14 %) та діенцефально-стовбуровому відділі (47±5 %) він ще більше знижувався порівняно з травмованими тваринами.

Дані відносно динаміки змін у рівні нейромедіаторів у контрлатеральній до травмованої півкулі вказують на розвиток компенсаторних реакцій, що проявляється у підвищенні рівня дофаміну, а також вказують на те, що всі досліджені способи введення ембріональних клітин не гальмують цю реакцію, а навпаки в деяких групах спостерігається навіть її підсилення.

Аналогічні результати були отримані при односторонньому пошкодженні nucleus basalis magnocelularis [6]. В результаті пошкодження спостерігалась майже повна втрата холінергічних маркерів у іпсілатеральному фронтальному та парієтальному кортексі без відновлення навіть через 6 місяців. Однак, спостерігалось компенсаторне підвищення ацетилхолін-позитивних нервових волокон у контрлатеральному кортексі. Гіпертрофія та підвищена щільність ацетилхолін- позитивних волокон виникала через 4-6 тижнів та з часом підвищувалась. Трансплантація холінергічних клітин у холінергічно деаферентований кортекс гальмувала компенсаторне підвищення ацетилхолін-позитивних волокон та сприяла відновленню ацетилхолін-позитивних волокон у деаферентованому кортексі. Часткова компенсація спостерігалась через 6-8 тижнів, а повна - через 6 місяців. Дуже цікавим у цьому дослідженні було спостереження, що трансплантація холінергічних клітин у непошкоджений кортекс, призводить до росту аксонів до трансплантату, але інтеграція з тканиною хазяїна не набуває розвитку. Автори роботи [6] вважають, що отриманий результат свідчить на користь концепції, що вакантні синапси сприяють росту аксонів та направляють його від трансплантованих нейронів.

Сьогодні вже є аксіомою, що довгострокові неврологічні дефіцити після ЧМТ є наслідком дегенеративних змін у стовбурі головного мозку. Вразливість дофамінергічних зв'язків пояснюється розташуванням тіл дофамінергічних ядер. При ЧМТ середній мозок травмується об кістки дна черепа, у цій ділянці найбільш виражена ірітація, яка поширюється від нейронів ретикулярної формації, а також ця ділянка мозку підлягає механічному зсуву і, як наслідок, травмуванню. Тому здатність ембріональних нервових клітин сприяти підтриманню інтактного рівня дофаміну у корі є свідченням приживлення трансплантату та встановлення інтеграційних зв'язків з дофамінергічними структурами головного мозку. Крім того, трансплантована ФНТ запобігає ретроградній дегенерації дофамінергічних волокон та стимулює функціонування тіл нейронів середнього мозку.

Сьогодні у літературі властивість ФНТ викликати генералізовану відповідь з боку нервової тканини реципієнта розглядається у зв'язку з нейротрофічними факторами. Відомо, що мозковий нейротрофін (МНТ), нейротрофін-3 (НТ-3), гліальний нейротрофічний фактор (ГНФ), епідермальний фактор росту (ЕФР), що експресуються у ФНТ, захищають від токсичного впливу та підтримують виживання дофамінергічних нейронів, що вважаються нечутливими до фактора росту нервів у постнатальний період [3].

Вважається, що використання суспензії нервових клітин для відновлення функцій ЦНС є дуже перспективним. Насамперед, важливим є те, що попередники нервових клітин, так звані поліпотентні нервові клітини, можливо отримувати у необмеженій кількості, що спрощує вирішення етичних проблем трансплантації. Експериментальні дослідження показують, що стимульовані ФРЕ поліпотентні ембріональні нервові клітини людини, трансплантовані у стріатум щура, здатні диференціюватись у нейрони та астроцити та мігрувати у тканині стріатуму хазяїна [23].

Результати наших досліджень підтвердили дані щодо ефективності застосування суспензії нервових клітин при черепно-мозковій травмі: вона має такий же вплив на підтримання рівня дофаміну у травмованій півкулі, як і фрагмент ФНТ.

Отриманий результат відносно різного впливу на відновлення вмісту дофаміну при введенні ФНТ та ФМТ можна пояснити тим, що взаємодія між імплантатом та тканиною хазяїна складається з притягування та модифікації нейронів клітинами-мішенями, що підлягають іннервації, за посередництвом дифундуючих та мембранозв'язаних факторів. Специфічні ефекти таких клітин ще не вивчені, але вже існуючі експериментальні дані вказують, що суміж-

сна імплантація з клітинами-мішенями суттєво підвищує виживання та інтеграцію імплантату [8]. Логічно припустити, що нервова ФНТ містить специфічні фактори і сприяє кращій інтеграції з тканиною реципієнта.

Введення ж м'язової тканини, як видно з поданих результатів, не сприяло відновленню рівня дофаміну у тканині травмованої півкулі. Отримані результати вказують на наявність специфічної дії трансплантату для підтримання рівня дофаміну.

ВИСНОВКИ Отже, отримані нами дані вивчення специфічності впливу фетальних нервових тканин на підтримання рівня дофаміну в нервовій тканині при черепно-мозковій травмі, дозволяють зробити такі висновки:

1. Трансплантація фетальної нервової тканини у вигляді імплантату та суспензії має локальний та генералізований вплив на відновлення вмісту катехоламінів у головному мозку реципієнта:

- локальний вплив - відновлення дофаміну у тканині травмованої лівої півкулі;

- генералізований вплив - відновлення вмісту дофаміну у діенцефально-стовбуровому відділі.

2. Трасплантація фетальної нервової тканини у місце розвинутого деструктивного процесу через 5 діб після ЧМТ неефективна для відновлення рівня дофаміну у лівій півкулі, що не впливає на ефективність відновлення рівня нейромедіатора у діенцефально-стовбуровому відділі.

3. Ефективність відновлення нейромедіаторів після тяжкої ЧМТ залежить від виду трансплантованої тканини: трансплантація фетальної м'язової тканини не впливає на відновлення рівня дофаміну у нервовій тканині головного мозку щурів.

Література

1. Бонецкий А.А., Федоров В.И. Определение катехоламинов плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном хроматографе "Миллихром" // Лаб.дело. – 1989. – № 4. – С.21-25.

2. Дерябин И.И., Насонкин О.С., Немченко Н.О. Травматическая болезнь и метаболизм // Вестн. хирургии. – 1984. – № 6. – С.61-65.

3. Чекалина Н.Д. Нейротрофические факторы и рецепторы к ним. Нейрохимия. –1997. – Т. 14. – Вып 1. – С. 30-39.

4. Beaumont A., Marmarou A., Czigner A. et al. The impact-acceleration model of head injury: injury severity predicts motor ancognitive performance after trauma // Neurol. Res. – 1999. – V. 21, № 8. – P. 742-754.

5. Bjorklund A., Stenevi U., Schmidt R.H. et al. Intracerebral grafting of neuronal cell suspensions. II. Survival and growth of nigral cell suspensions implanted in different brain sites // Acta Physiol. Scand. Suppl. – 1983. – V. 522. – P. 9-18.

6. Calaminici M., Abdulla F.A., Sinden J.D., Stephenson J.D. Plastic changes in the cholinergic innervation of the rat cerebral cortex after unilateral lesion of the nucleus basalis with alpha-amino-3-OH-4-isoxozole propionic acid (AMPA): effects of basal forebrain transplants into neocortex // Brain Res. Bull. – 1997. – V. 42, № 2. – P.79-93.

7. Chen M., Clark R.S., Kochanek P.M. et al. 72-kDa heat shock protein and mRNA expression after controlled cortical impact injury with hypoxemia in rats // J. Neurotrauma. – 1998. – V.15, № 3. – P.171-181.

8. Dong J.F., Detta A., Bakker M.H. et al. Direct interaction with target-derived glia enhances survival but not differentiation of human fetal mesencephalic dopaminergic neurons // Neuroscience. – 1993. – V. 56, № 1. – P. 53-60.

9. Fink K., Zhu J., Namura S. Et al. Prolonged therapeutic window for ischemic brain damage caused by delayed caspase activation // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1998. – V.18, № 10. – P.1071-1076.

10. Fox G.B., Fan L., Levasseur R.A., Faden A.I. Sustained sensory/motor and cognitive deficits with neuronal apoptosis following controlled cortical impact brain injury in the mouse // J. Neurotrauma. – 1998. – V.15, № 8. – P. 599-614.

11. Granholm A.C., Reyland M., Albeck D. et al. Hoffer Glial cell line-derived neurotrophic factor is essential for postnatal survival of midbrain dopamine neurons // J. Neurosci. – 2000. – V. 20, № 9. – P.3182-3190.

12. Haque N.S., LeBlanc C.J., Isacson O. Differential dissection of the rat E16 ventral mesencephalon and survival and reinnervation of the 6-OHDA-lesioned striatum by a subset of aldehyde dehydrogenase-positive TH neurons // Cell Transplant. – 1997. – V. 6, № 3. – P.239-248.

13. Heath DL, Vink R. Secondary mechanisms in traumatic brain injury: a nurse's perspective // J. Neurosci. Nurs. – 1999. – Apr;31(2). – P. 97-105.

14. Matthews M.A., Carey M.E., Soblosky J.S. et al. Focal brain injury and its effects on cerebral mantle, neurons, and fiber tracks // Brain Res. – 1998. – V. 794, № 1. – P.1-18.

15. Max J.E., Koele S.L., Smith W.L. Jr. et al. Psychiatric disorders in children and adolescents after severe traumatic brain injury: a controlled study // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1998. – V. 37, № 8. – P.832-840.

16. McAllister T.W., Flashman L.A., Sparling M.B. et al. Working memory deficits after traumatic brain injury: catecholaminergic mechanisms and prospects for treatment – a review // Brain Inj. – 2004. – Apr;18(4). – P.331-50.

17. McGrath C.M., Kennedy R.E., Hoye W. et al. Stereotypic movement disorder after acquired brain injury // Brain Inj. – 2002 . – May;16(5). – P. 447-51.

18. Mundt-Petersen U., Karlsson J., Schierle G.S. et al. Pretreatment with MK-801 or the lazaroid U-83836E does not enhance striatal graft survival // Cell Transplant. – 2000. – V 9, № 1. – P.73-78.

19. Nedelcu J., Klein M.A., Aguzzi A. et al. Biphasic edema after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats reflect early neuronal and late glial damage // Pediatr. Res. – 1999. – V. 46, № 3. – P. 297-304.

20. Olson L., Cheng H., Zetterstrom R.H. et al. On CNS repair and protection strategies: novel approaches with implications for spinal cord injury and Parkinson's disease // Brain Res. Brain Res.Rev. – 1998. – V. 26, № 2-3. – P.302-305.

21. Patt S., Brodhun N. Neuropathological sequelae of traumatic injury in the brain. An overview // Exp. Toxicol. Pathol. – 1999. – V. 51, № 2. – P.119-123.

22. Schmidt R.H., Bjorklund A., Stenevi U. Intracerebral grafting of dissociated CNS tissue suspensions: a new approach for neuronal transplantation to deep brain sites // Brain Res. – 1981. – V. 218, № 1-2. – P.347-356.

23. Svendsen C.N., Caldwell M.A., Shen J. et al. Long-term survival of human central nervous system progenitor cells transplanted into a rat model of Parkinson's disease // Exp. Neurol. – 1997. – V. 148, № 1. – P.135-146.

24. Tang Y.P., Noda Y., Nabeshima T. Involvement of activation of dopaminergic neuronal system in learning and memory deficits associated with experimental mild traumatic brain injury // Eur. J. Neurosci. – 1997. – V. 9, № 8. – P.1720-1727.

Роговий Ю.Є., Попович Г.Б.

РЕГРЕСІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ КАЛІЮ З ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Буковинський державний медичний університет

РЕГРЕСІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ КАЛІЮ З ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ - В дослідах на 32 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях встановлено, що гостра гемічна гіпоксія характеризується дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрону з розвитком калійурезу та натрійурезу. Виявлені при гострій гемічній гіпоксії обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом, дистальною реабсорбцією іонів натрію і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів натрію пояснюються гіпоксичною дисфункцією проксимальних і дистальних канальців зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин коркового відділу збірних канальців щодо стимуляції секреції іонів калію.

РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ТРАНСПОРТА ИОНОВ КАЛИЯ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ - В опытах на 32 половозрелых белых нелинейных крысах-самцах показано, что острая гемическая гипоксия характеризуется дисфункцией проксимального и дистального отделов нефрона с развитием калийуреза и натрийуреза. Выявленные при острой гемической гипок-

сии обратные корреляционные зависимости концентрации ионов калия в моче с диурезом, дистальной реабсорбцией ионов натрия и соотношения экскреции ионов калия к экскреции креатинина с проксимальной реабсорбцией ионов натрия и прямая корреляционная связь экскреции ионов калия с экскрецией ионов натрия объясняется гипоксической дисфункцией проксимальных и дистальных канальцев с увеличением влияния альдостерона на уровне главных клеток коркового отдела собирательных канальцев по стимуляции секреции ионов калия.

REGRESSION ANALYSIS OF CORRELATIONS OF POTASSIUM ION TRANSPORT WITH RENAL FUNCTION PARAMETERS UNDER CONDITIONS OF ACUTE HEMIC HYPOXIA – It has been established in experiment on 32 nonlinear sexually mature albino male rats that acute hemic hypoxia is characterized by dysfunction of the proximal and distal parts of nephron upon the development of kaliuresis and natriuresis. The reverse correlation dependence of urinary potassium ions concentration on diuresis, distal reabsorbtion of sodium ions and a ratio of the potassium ions excretion to creatinine excretion with proximal reabsorption of sodium ions a direct correlation dependence of potassium ions excretion with sodium ions excretion under acute hemic hypoxia is explained by hypoxic dysfunction of the proximal and distal tubules as a result of an enhanced effect of aldosterone at the level of the principal cells of the cortical portion of the collecting tubules as to the stimulation of the potassium ions secretion.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, нирки, іони калію, регресійний аналіз.

Ключевые слова: гемическая гипоксия, почки, ионы калия, регрессионный анализ.

Key words: hemic hypoxia, kidneys, potassium ions, regression analysis.

ВСТУП Відомо, що близько 50% профільтрованих іонів калію реабсорбуються в звивистому відділі проксимального канальця, секреція іонів калію має місце в прямому сегменті проксимального канальця та тонкому низхідному відділі петлі нефрону. Активно і пасивно іони калію реабсорбуються в мозковому та кірковому відділах товстого висхідного коліна петлі нефрону. Головні клітини кіркового відділу збірного канальця секретують іони калію за участю альдостерону, який збільшує кількість базолатеральних Na^+-K^+- насосів та зумовлює зростання кількості калієвих каналів в апікальній мембрані [8]. За умов розвитку гемічної гіпоксії, внаслідок утворення метгемоглобіну, збереження ниркового кровотоку та високого фільтраційного завантаження іонами натрію нефрону супроводжуються істотним енергодефіцитом ниркових канальців [1, 7, 9]. При цьому буде ушкоджуватись проксимальний відділ нефрону і зазнавати ще більшої дисфункції дистальний каналець, оскільки процеси реабсорбції іонів натрію в цьому відділі нефрону більш енергозалежні ніж у проксимальному канальці [4, 6, 10]. Такі особливості транспорту іонів калію в нормі та характер змін функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії закономірно ставлять питання про можливість існування взаємозв'язків між транспортом іонів калію з іншими показниками функції нирок, включаючи головний енергозалежний процес ниркових канальців - реабсорбцію іонів натрію [5]. Водночас, ця проблема залишається недостатньо вивченою.

Мета - з'ясувати характер взаємозв'язків між транспортом іонів калію та іншими показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 32 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Гемічну гіпоксію моделювали шляхом введення 1% розчину нітриту натрію підшкірно в дозі 75 мг/кг одноразово [2, 7].

Функцію нирок вивчали, вводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збором сечі впродовж двох годин. Негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію та калію - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендогенного креатиніну, екскрецію іонів натрію і калію, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію, індекси співвідношення концентрацій іонів натрію до концентрації іонів калію в сечі та співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну за формулами наведеними в роботі [3]. Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та регресійний аналіз проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Exel 7.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Функція нирок за умов гострої гемічної гіпоксії характеризувалася зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, розвитком ретенційної азотемії. Оцінка показників транспорту іонів натрію за умов гострої гемічної гіпоксії показала гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію. Виявлено зростання концентрації та екскреції іонів калію в сечі, включаючи стандартизований показник за екскрецією креатиніну, підвищувався індекс співвідношення концентрацій іонів натрію до концентрації іонів калію в сечі (табл. 1). За умов гострої гемічної гіпоксії концентрація іонів калію в сечі виявляла обернену кореляційну залежність з діурезом і дистальною реабсорбцією іонів натрію, екскреція іонів калію була зв'язана прямим кореляційним зв'язком з екскрецією іонів натрію, індекс співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну був зв'язаний оберненою кореляційною залежністю з проксимальною реабсорбцією іонів натрію (рис. 1).

Зниження проксимального транспорту іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії викликало активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з розвитком вторинної ішемії кіркової речовини нирок під впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II [4]. Цим пояснюється зниження клубочкової фільтрації, діурезу, розвиток ретенційної азотемії. Зростання екскреції іонів натрію зумовлено зниженням як проксимальної реабсорбції цього катіону так і його дистального транспорту.

Реабсорбція в проксимальному відділі нефрону є менш енергозалежною порівняно з дистальним канальцем, оскільки в останньому виявлена більш висока активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідрогенази та вміст мітохондрій [6]. Крім того, в клітинах товстої висхідної частини петлі нефрону виявлена максимальна активність Na^+-K^+-АТФ-ази, відносна щільність розподілу якої у дистальних кіркових канальцях і мозковому сегменті висхідного коліна петлі нефрону майже в чотири рази вища ніж у проксимальному відділі нефрону [5]. Внаслідок цього мала місце істотна втрата іонів натрію за рахунок домінуючої дисфункції дистального відділу нефрону. Зростання концентрації та екскреції іонів калію в сечі стандартизованої за екскрецією креатиніну зумовлено підвищенням продукції альдостерону внаслідок активації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, який ймовірно стимулював секрецію іонів калію на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців, збільшуючи кількість калієвих каналів в апікальній мембрані [8]. Негативний кореляційний зв'язок між діурезом та екскрецією іонів калію пояснюється тим, що чим більша активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в результаті гіпоксичного ушкодження проксимального канальця, що зумовлює зниження клубочкової фільтрації і діурезу, тим більший вплив альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців щодо стимуляції секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані. Обернено пропорційний кореляційний зв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію і концентрацією калію в сечі зумовлений тим, що зростання продукції альдостерону внаслідок гіпоксичної дисфункції проксимальних і дистальних канальців викликає стимуляцію секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані головних клітин кіркового відділу збірних канальців. Гіпоксична дисфункція проксима-

Таблиця 1. Показники функції нирок при гострій гемічній гіпоксії (x±Sx)

Показники	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=8)
Діурез, мл/2 год/100 г	3,97±0,137	1,40±0,377 p< 0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	0,718±0,1043	4,81±0,886 p< 0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год/100 г	2,85±0,428	4,96±0,947
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	61,0±2,52	116,3±5,80 p< 0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	389,9±20,91	158,08±37,42 p< 0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,337±0,0470	4,75±0,548 p< 0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	1,31±0,168	6,27±1,507 p< 0,01
Співвідношення концентрації іонів натрію до концентрації іонів калію в сечі, од.	0,529±0,0843	1,275±0,2757 p< 0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г	6,09±0,366	2,42±0,604 p< 0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	563,9±21,54	187,2±52,03 p< 0,001
Екскреція іонів калію/екскреції креатиніну, од.	1,03±0,141	3,02±0,664 p< 0,02

p - вірогідність різниць порівняно з контролем; n-число спостережень.

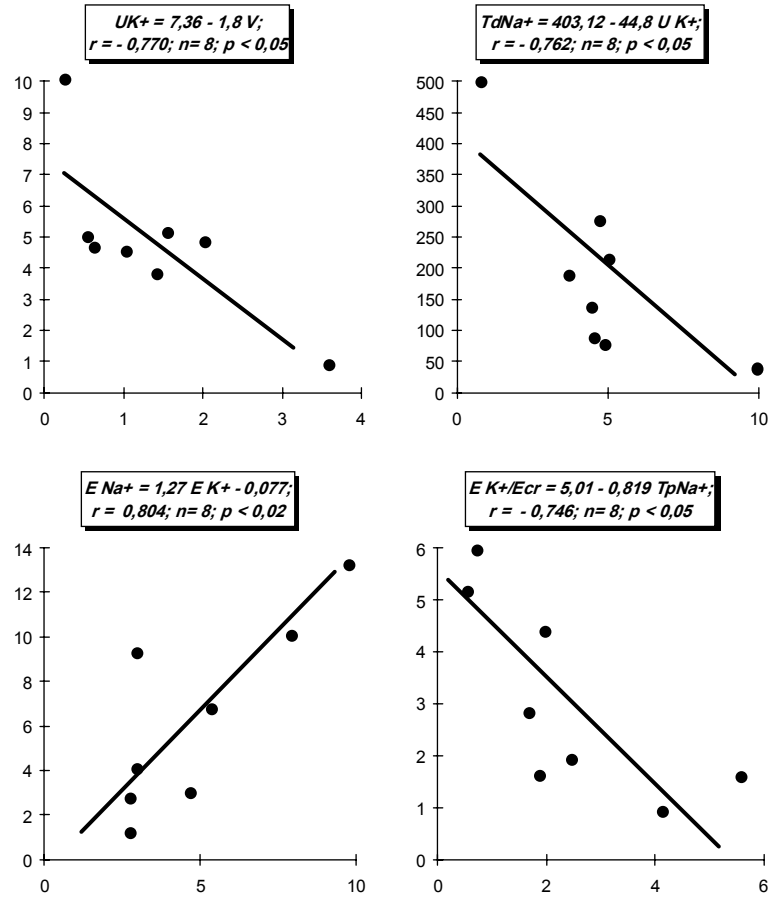


Рис.1. Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок при гострій гемічній гіпоксії. V - діурез (мл/2 год/ 100 г); UK^+- концентрація іонів калію в сечі (ммоль/л); EK^+ - екскреція іонів калію (мкмоль/2 год/100 г); EK^+/Ecr - співвідношення екскреції іонів калію/екскреції креатиніну (од.); ENa^+ - екскреція іонів натрію (мкмоль/ 2 год /100 г); T^dNa^+- дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год/ 100 г); T^pNa^+ - проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); r - коефіцієнт кореляції, p - вірогідність кореляційного зв'язку, n - число спостережень.

льних і дистальних канальців з порушенням головного енергозалежного процесу ниркових канальців - реабсорбції іонів натрію на фоні гіперальдостеронізму зумовлює позитивний кореляційний зв'язок між екскрецією іонів калію та натрію. Негативна кореляційна залежність між проксимальною реабсорбцією іонів натрію та індексом співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну зумовлена тим, що зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку із збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців щодо стимулюції секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані.

ВИСНОВКИ 1. Гостра гемічна гіпоксія характеризується дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрону з розвитком калійурезу та натрійурезу. 2. Виявлені при гострій гемічній гіпоксії обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом, дистальною реабсорбцією іонів натрію і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів натрію пояснюються гіпоксичною дисфункцією проксимальних і дистальних канальців зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців щодо стимулюції секреції іонів калію.

Обгрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових кореляційних зв'язків транспорту іонів калію з показниками гормонально-месенджерних систем гомеостазу іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії та за умов розвитку гепаторенального синдрому.

Література

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний // Фізіол. ж.- 2003.- Т. 49, № 3.- С. 11-16.

2. Гоженко А.И., Федорук А.С., Котюжинская С.Г. Изменение функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте// Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 2003.- № 1.- С. 28-30.

3. Магаляс В.М., Міхеєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії.- Навчально-методичний посібник.-Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.- 42 с.

4. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального канальця при захворюваннях нирок // Клінічна та експериментальна патологія.- 2005.- Т. 4, № 1.- С. 72 -76.

5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 221 с.

6. Роговый Ю.Е., Гоженко А.И., Магаляс В.Н. Способ определения повреждения отделов нефрона // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2003.- Т. 1, № 2.- С. 73 - 74.

7. Федорук А.С., Гоженко А.И., Роговый Ю.Е. Защитное воздействие атокоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1998.-N 4.- С.35-38.

8. Шейман Д.А. Патофизиология почки.- М.: Восточная книжная компания, 1997.- 224 с.

9. Xiao Y., Desrosiers R. R., Beliveau R. Effect of ischemia-reperfusion on the renal brush-border membrane sodium-dependent phosphate cotransporter NaPi-2 // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2001. – Vol. 79, № 3. – P. 206- 212.

10. Meldrum K.K., Meldrum D.R., Meng X. et al. TNF-a-dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion // Amer. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282, № 2.– P. 540-546.

Рішко М.Ф., Козодаєва М.П., Конар Р.С., Бугрей О.В.

EXPRESS – АНТИЕСТРОГЕН, АНТИОКСИДАНТ ПРОТИПУХЛИННИЙ ПРЕПАРАТ: ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ В АД'ЮВАНТНІЙ ЕНДОКРИННІЙ ТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ужгородський національний університет, Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Чернігівський обласний онкологічний диспансер

На сьогодні в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей якнайактивніше простежується тенденція до використання препаратів природного походження. Здавна послугами травної медицини користуються ендокринологи (препарати йоду, одержані з водоростей, природні гіполікемізати, аналоги глюкокортикоїдів і т.д.), урологи (карликова пальма, африканська слива, кропива), онкологи, зокрема мамологи (капустяні відвари, екстракти з дикого ямсу), гінекологи (фітоестрогени, фітопрогестерони).

Тому, коли на світовому ринку з'являються концентровані засоби природного походження, що володіють поліморфізмом ефекту і, звідси, широким спектром клінічного застосування (у ендокринології, урології, гінекології, онкології, терапії), це не може не знайти відгуку у лікарів.

Одним з таких засобів є **ExPress** – препарат, що містить дієтичні індоли EnriDole-3C® - [18] Індол-3-К. Це могутній концентрований екстракт з овочів сімейства хрестоцвітих (брокколі, брюссельської, цвітної капусти і т.д.). Пріоритет в розробці методу витягання Індол-3-К з овочів сімейства хрестоцвітих належить американським ученим. Доктор Джон Міхнович в інституті гормональних досліджень (США) в 1990 р. вперше встановив, що дієтичні індоли можуть бути використані з метою зміни метаболізму естрогену і редукції випадків раку молочної залози. У експерименті було доведено, що під впливом Індол-3-К різко знижуються випадки розвитку злоякісних новоутворень у мишей. Вивчення ефективності Індол-3-К у людей підтвердило ці експериментальні дані [22]. Ні у кого не спостерігалося ніяких побічних ефектів [23]. На основі цих досліджень в науковій лабораторії компанії **Enrich International** і був розроблений препарат **ExPress,** до складу якого увійшов екстракт з суцвіття хрестоцвітих - Індол-3-К. Вперше про цей препарат в СНД доповіли в 1996 році на науковій конференції компанії Enrich **International** доктором Келвіном МакКосландом, у той час керівником наукового відділу цієї компанії і автором оригінальної розробки. Препарат відповідає стандарту якості USP (Фармакопеї США) і проводиться відповідно до промислового стандарту GMP (зведенням стандартів і положень для виробництва медикаментів та деяких видів продуктів харчування), який знаходиться під контролем FDA (урядового агентства за контролем харчових продуктів і лікарських препаратів США). Препарат сертифікований на Україні (19.07.2004 г № 05.03.02-03/29033).

ExPress відрізняється поліморфізмом патогенетичної дії на організм, що обумовлює широкий спектр його клінічного застосування. Він є могутнім антиоксидантом [2]. **ExPress** володіє антиестрогенною активністю, яка реалізується шляхом інтенсифікації метаболізму естрогену в печінці [18, 21, 22, 23]. Він також має дивовижну здатність вибірково індукувати в пухлинних клітинах епітеліального походження процеси програмованої клітинної загибелі – апоптоз [1, 25, 26]. Крім того, при естрогеннозалежних варіантах пухлин Індол-3-К здатний блокувати основні канали надходження сигналів, стимулюючих проліферацію – (він є природним лігандом до AhR-рецептора, що блокує його скріплення з канцерогенами, а також блокатором COX-2-ферменту, залученого в синтез простагландинів). [14, 16].

Всі ці ефекти успішно використовуються в клінічній практиці.

Широкому колу ендокринологів відомо, що при патології щитоподібної залози завдяки цілому каскаду метаболічних порушень внаслідок дисгормонозу можуть спостерігатися зміни в молочних залозах (фіброзно-кістозна мастопатія), в матці (ендометріоз, міоми, фіброміоми). Тому призначення **ExPress** при патології щитоподібної залози дозволяє запобігти цим ускладненням. Крім того, антипроліферативна активність препарату обумовлює призначення його при вузловому зобі як патогенетична терапія [3]. При гінекомастії призначення препарату також патогенетично (як антиестрогену) обґрунтоване [19].

У гінекологічній практиці антиестрогенні і протипухлинні властивості **ExPress** виявляються в зворотному розвитку змін в ендометрії при ендометріозі і при лікуванні міом і фіброміом [9, 12].

В урологічній практиці препарат активно призначається при аденомі простати [7, 8, 11], а також після операції з приводу аденоми простати з метою запобігання розвитку гінекомастії [4].

Препарат вважається кращим засобом допомоги жінкам, хворим на мастопатію [5, 6, 10], особливо при дифузних формах, коли він може використовуватися як монотерапія. Цікавим є той факт, що **ExPress** допомагає тоді, коли застосування найбільш поширеного препарату в цих випадках – мастодинону – не дає ефекту [11].

Останніми роками в літературі накопичилася достатньо велика кількість відомостей з негативними наслідками лікування раку молочної залози тамоксифеном – найбільш поширеним препаратом для лікування цієї патології. Одним з парадоксальних і тяжких ускладнень, що асоціюються з прийманням тамоксифену, є індукція і зростання пухлин естрогеннозалежних тканин (ендометріоз, фіброміоми, саркома матки, рак ендометрію). Хворі схильні до ризику розвитку тромбозів – у 25 % пацієнтів, що одержували тамоксифен, діагностуються тромбози глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Тамоксифен здатний також блокувати ген p53 - природний супресор пухлин [13, 15, 17, 20, 24].

Враховуючи дані літератури з негативними наслідками лікування хворих на рак молочної залози тамоксифеном, було вирішено призначити цей засіб 24 хворим з морфологічно верифікованим раком молочної залози, у яких мали місце побічні реакції унаслідок приймання тамоксифену (алергічні реакції, тромбофлебіт, маткові кровотечі, шлунково-кишкові розлади, приливи).

Вік хворих: 36-68 років.

ExPress застосовувався як ад'ювантна терапія після радикальної мастектомії, променевої і хіміотерапії.

Схема приймання: - 2 капсули на день, впродовж 2-х місяців, з 2-місячним перервами.

Час спостереження - від 6 місяців до 3-х років.

Результати оцінювалися на підставі даних фізикального огляду, Ro-графії, ОГК, УЗД органів черевної порожнини і малого таза, скенування кісток, визначення СА 15.3.

Прогресування раку молочної залози за час спостереження не зареєстровано ні в одному випадку. Побічних ефектів при використанні препарату не спостерігалося. Зручний при прийманні, не вимагає госпіталізації.

Наші дані підтвердили отримані недавно результати експериментальних досліджень з порівняльного вивчення дій тамоксифену і Індол-3-К [15], в яких ефективність Індол-3-К виявилася вищою.

Препарат **ExPress**, таким чином, може вважатися достатньо ефективною альтернативою тамоксифену, особливо у випадках непереносимості останнього.

Література

1. Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р. // Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Практическая онкология. – 2002, Т.3, №3. – С. 166-173.

2. Гричев Ю.П., Гричев Ю.Ю., Грек О.Р., д-р К. МакКосланд. Исследование клинической эффективности диетических индолов и гуотиоцианатов в составе препарата ExPress у больных хроническими вирусными гепатитами. Enrich в России 5 лет, результаты клинических испытаний продукции, применение препаратов Enrich во врачебной практике. – 2000. – С. 51-52.

3. Данилишина В.С., AlaGonChiriac, Яременко А.В., Левковский С.А. и др. Антиэстрогены компании Enrich International. Применение в клинической практике. Сборник материалов 5 Международной конференции «Белые ночи». – 2000. – С.Пб. – С. 38-45.

4. Данилишина В.С. Справочник врача. – Katowice, 2003. – 198 с.

5. Каганский А.И. Восемь лет работы с БАД Enrich при заболеваниях молочных желез // Сборник материалов IX Международной конференции "Белые ночи". – С.Пб., 2004. – С. 46-47.

6. Козодаєва М.П., Рішко М.Ф., Конар Р.С. Застосування препарату ExPress в лікуванні пухлин молочних залоз: Материалы Всеукраинской научно-практической конференции компании "Enrich Eurasia". – К., 2005. – С. 7-8.

7. Лисий І.П., Бобчук С.Д., Ізай О.Д. та ін. Диференційоване лікування аденоми простати БАДами Unicity: Матеріали 1 Всеукраїнської науково-практичної конференції. – К., 2003. – С. 34-38.

8. Микуцький В.В., Чапля М.М., Махновець П.М. Аденома простати: фітоцинк, антиестрогени та препарати для покращення мікроциркуляції в комплексній терапії: Матеріали 1 науково-практичної конференції лікарів Західного регіону України. – 2003. – С. 32-34.

9. Михайлец Е.Н., Михайлец С.В., Муравская Л.П., Быкова В.В. Использование препаратов фирмы Enrich в акушерско-гинекологической практике: Материалы 6 Международной конференции «Белые ночи». – 2001. – С. 42-46.

10. Назаренко В.П., Загустина Н.А. Применение нутрицевтиков фирмы Enrich в профилактике и лечении злокачественных новообразований молочной железы: Материалы 3 Международной конференции «Белые ночи». – 1998. – С. 16-20.

11. Смоланка І.І., Ляшенко А.О. Застосування природних індолів в лікуванні різних форм дисгормональних гіперплазій грудних залоз: Материалы Всеукраинской научно-практической конференции компании "Enrich Eurasia". – К., 2005. – С. 5-6.

12. Стрельцова Г.П. Оптимизация применения оздоровительного комплекса Enrich при эстрогензависимых заболеваниях: Фундамент здоровья, 1998.

13. Altaras M.M., Aviram R., Beyth Y. Tamoxifen-associated endometrial car-cinoma in postmenopausal breast cancer patients // Gynecol. Oncol. – 1991. – Vol. 41. – № 3. – P. 270.

14. Brandi G., Paiardini M., Cervasi B. et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines // Cancer Res. – 2003, Jul 15. – 63 (14). – P. 4028-4036.

15. Cover C.M., Hsieh S.J., Cram E.J. et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperaeto arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cell // Cancer Res. – 1999, Mar 15. – 59 (6). – P. 1244-1251.

16. Firestone G.L., Bjeldanes L.F. Indole-3-carbinol and 3-3-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Spl transcription factor interactions // J. Nutr. – 2003, Jul. – 133 (7 Suppl). – P. 2448S-2455S.

17. Legha S.S. Tamoxifen in the treatment of breast cancer // Ann. Intern. Med. – 1988. – Vol. 109. – P. 219-228.

18. McCausland K. Dietary indoles: natural digestive detoxicants, cancer inhibitors, and mixed function oxidase activators. Short review. – 1990.

19. МакКосланд Кельвин. Редукция гинекомастии, лечение рака молочной железы. Пер. с анг., Санкт-Петербург, 1997. – 9 с.

20. Martin-Loeches M., Rius J., Orti R.M. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use: case report // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24. – № 2. – P. 202-203.

21. Meng Q., Yun F., Goldberg I.D. et al. Indol-3-carbinol is a negative regulator of estrogen reseptor-signaling in human tumor cells // J. Nuturition. – 2000. – 130. – P. 2927-2931.

22. Michnoviez J.J., Bradlow H.L. Induction of Estradiol Metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans // J. Natl. Cancer. Inst. – 1990. – 82. – P. 947-949.

23. Michnoviez J.J., Bradlow H.L. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol // Nutrition and Cancer. – 1991. – P. 59-66.

24. Peters-Engl C., Frank W., Danmayr E. et al. Association between endometrial cancer and tamoxifen treatment of breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 1999. – Vol. 54. – № 3. – P. 255-260.

25. Rahman K.M., Aranha O., Glazyrin A. et al. Translocation of Bax to mitochondria induces apoptotic cell death in indole-3-carbinol (I3C) treated breast cancer cells // Oncogene. – 2000. – Vol. 19, № 50. – P. 5764-5771.

26. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F.H. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells // Nutr. Cancer. – 2003. – 45(1). – P. 101-112.