

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (98) 2006



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

Академік АМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін, А. І. Гоженко, М. Я. Головенко, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, П. М. Чуєв, О. А. Шандра, О. О. Якименко

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Ю. Л. Курако (Одеса), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), Л. Сігал (Ізраїль), О. В. Стефанов (Київ), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (98) 2006

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(0482) 23-29-63
(048) 719-06-40

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
Г. М. Гунько
В. М. Попов
С. С. Ракул
Р. О. Рудченко
О. А. Шамшуріна

Фото на обкладинці —
В. М. Попов

На фото:
Мережки зими

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський
А. В. Попов

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Підписано до друку 26.12.2006.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 400. Зам. 913.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Актуальна тема

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДХОДИ
ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ
ПРЕПАРАТІВ БЕНЗДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ
М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, К. В. Преподобна 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕЛЕМЕДИЧНОГО
КОНСУЛЬТУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОГО РЕГІОНУ
С. В. Калинчук, М. Р. Баязітов 7



Теорія та експеримент

ПОШУК І ІДЕНТИФІКАЦІЯ ДІЛЯНОК ЛОКАЛІЗАЦІЇ
В ГЕНОМІ МИШІ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ cRSS,
СТРУКТУРА ЯКИХ ПРИПУСКАЄ ВИСОКИЙ
РЕКОМБІНАЦІЙНИЙ ПОТЕНЦІАЛ
А. Ю. Губський, В. Г. Зіньковський 11

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДОСЛІДЖЕННЯ
БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНОГО
СИНДРОМУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕФРИТІ МАЗУГІ
ЗА ДОПОМОГОЮ ВЕГЕТАТИВНОГО РЕЗОНАНСНОГО
ТЕСТУ «ІМЕДИС-ТЕСТ+»
Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, М. В. Дікал,
І. Л. Муравйова, Л. О. Філіпова,
К. М. Міль, О. В. Бойко 14

ФАРМАКОЛОГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ
СИСТЕМ ГІДРОЛІЗУ І ТРАНСПОРТУ ДИМЕРНИХ
СУБСТРАТІВ У ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ
ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН
О. В. Сторчило, О. А. Багірова, **В. К. Напханюк** 18

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ
ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ,
ВИКЛИКАНОМУ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ
Л. М. Шеремета 21



Клінічна практика

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ДОЗОВАНОГО ВАКУУМУ
І ЛЕЦИТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ
О. А. Бас, А. М. Седлецка, Н. А. Івченко 25



Одеса
Одеський медуніверситет
2006



ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ МАГНІТОТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ О. Б. Волошина, Г. В. Чернецька, В. М. Бондар	31
УРАЖЕННЯ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ГРИБАМИ РОДУ <i>CANDIDA</i> У ЧОЛОВІКІВ І РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР АНТИМІКОТИКІВ О. М. Зачеславський	34
ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ ВІЛ МЕТОДОМ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ Н. В. Котова, О. О. Старець	38
М-ІНДЕКСИ НЕЛІНІЙНОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЛЬОВОЮ ФОРМОЮ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗА НАЯВНОСТІ Й ВІДСУТНОСТІ ДЕПРЕСІЇ О. Л. Кулик, О. І. Серікова, М. І. Яблчанський	41
РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКА У ХІРУРГІЧНОМУ СТАЦІОНАРІ О. А. Лоскутов, С. О. Сіромаха, С. П. Списаренко, Т. А. Малишева, О. С. Головенко, І. Ю. Мокрик, Р. М. Вітовський, В. В. Лазоришинець	44
СПЕКТР ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ О. Б. Пікас, В. І. Петренко	47
ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ І МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ О. П. Микитюк, О. В. Пішак	50
РЕЗУЛЬТАТИ ІНТРАВІТРЕАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНИМ РОЗВИНУТИМИ СТАДІЯМИ ЗАДНЬОЇ ФОРМИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЇ О. О. Путієнко	53
ОЦІНКА КОНЦЕНТРАЦІЇ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ І NO-СИНТАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ Й ЕРИТРОЦИТІВ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПЕРЕДГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1-го СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕАКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ ВЕЛОЕРГОМЕТРІЇ С. А. Тихонова	57
СПОСІБ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ В. І. Хрущ	60
ПОКАЗНИКИ ТІОЛДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, СОРЕЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ТЕЛОГЕНОВУ АЛОПЕЦІЮ Л. В. Юрлова	65
ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ІІІ ТРИМЕСТРІ У ЖІНОК ІЗ КАНДИДОЗНИМ ВАГІНІТОМ НА ФОНІ ДИСМІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ Т. З. Читанова	67
АНАТОМО-ХІРУРГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН МАТКИ ТА ЇЇ ПРИДАТКІВ І НАЯВНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНИХ АНАСТОМОЗІВ ЗА УМОВ НОРМИ ТА ПРИ ФІБРОМІОМІ МАТКИ А. І. Лучков	70





Профілактика . Реабілітація . Валеологія

ЗНЕЗАРАЖУВАННЯ ВОДИ ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

А. В. Мокієнко, Н. Ф. Петренко, А. І. Гоженко 76



Огляди

ОСОБЛИВОСТІ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ
З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ

І. Л. Бабій, О. М. Платонова, В. І. Величко 78

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

В. Г. Дубініна 83



Пам'ять

Професор Юрій Львович Курако 87



Реферати

89

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 2 від 12.10.2006 р.

До відома авторів! Постановами Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1-05/7 та 8 червня 2005 р. № 2-05/5 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

© Одеський медичний журнал, 2006





УДК 615.033.076.9

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, К. В. Преподобна

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ БЕНЗДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Термін «транквілізатори» було введено в медичну літературу в 1957 р. для позначення психотропних засобів, що використовуються при лікуванні неврозів, психічного напруження та страху [1; 2].

У 1959 р. з'явилися перші транквілізатори — похідні бенздіазепіну — лібріум (хлордіазепоксид), а в 1960 р. його аналог — валіум (діазепам), які стали основою найбільшої групи сучасних психотропних препаратів. Бенздіазепіни дістали назву, що відображає загальні структурні особливості — бензольне кільце, з'єднане із семичленним діазепіновим циклом.

Для визначення препаратів цієї групи використовують також терміни «анксиолітичні засоби» чи «протитривожні засоби». Треба враховувати, що ці препарати у різному ступені виявляють й інші фармакологічні властивості: седативні, снодійні, протисудомні та міорелаксантні.

Усі бенздіазепіни мають подібні фармакологічні властивості, але їх клінічне використання визначається особливостями фармакодинамічного та фармакокінетичного профілів.

Сьогодні нараховується більше ніж 3 тис. сполук, що

були синтезовані в різних хімічних лабораторіях світу, з яких близько 30 є лікарськими засобами і з успіхом використовуються в медичній практиці [3]. Така велика кількість препаратів похідних бенздіазепіну дає можливість вибору більш специфічного представника для лікування тієї чи іншої хвороби. Тим же часом, лікарю необхідно мати відповідні критерії для надання препарату певної переваги.

Метою даного дослідження є розподіл відомих препаратів похідних бенздіазепіну на окремі групи залежно від їх фармакокінетичних властивостей. Розрахувати фізико-хімічні показники молекул препаратів і виявити їх роль у реалізації біофармацевтичних, у тому числі і фармакокінетичних закономірностей, які забезпечують фармакодинамічні особливості.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення фармакокінетики дозволяє розглядати взаємодію між лікарським засобом й організмом на рівні концентрації препарату у внутрішньому середовищі.

Кількісна оцінка біофармацевтичних і фармакокінетичних параметрів характери-

зується їх великою різноманітністю [4]. Нами обрано декілька з них, які вважаються в клінічній фармакокінетиці найбільш інформативними.

Перш за все, це показник часу ($t_{\text{макс}}$, год), за який здійснюється максимальне всмоктування (α -фаза фармакокінетичної кривої) препарату. Як правило, він використовується для прогнозування максимального фармакодинамічного ефекту. За допомогою показника біодоступність (F , моль·год·л⁻¹) можна визначити кількість лікарського засобу, що досягає системного кровотоку, та швидкість, з якою цей процес відбувається. Об'єм розподілу (V_d , л) є критерієм, що дає можливість добрати навантажувальну дозу. Кліренс (Cl , л/год) надає інформацію про очищення плазми крові від препарату нирками або печінкою. Період напіввиведення ($T_{1/2}$, год) може бути основою для визначення проміжку часу, необхідного для досягнення рівноваги концентрацією препарату в плазмі крові. Звичайно це 3–5 періодів напіввиведення.

Більшість із зазначених показників запозичено з довідкової літератури [5; 6].

Фізико-хімічні характеристики нами були розраховані з



використанням спеціальної комп'ютерної програми CS ChemDraw Pro.

Результати дослідження та їх обговорення

Деякі розділи біофармації належать як до фармацевтичної, так і фармакологічної науки. Загалом ця наукова галузь вивчає зв'язок між фізико-хімічними властивостями препаратів, що містяться у відповідній лікарській формі, та фармако-токсикологічною і терапевтичною дією на організм. Втім, основний критерій, що характеризує біофармацію, — це процес всмоктування (біодоступності) лікарських засобів.

Сьогодні є класичним «правило п'яти» [7], в якому наголошується, що належна біодо-

ступність спостерігається тоді, коли лікарський засіб відповідає таким фізико-хімічним характеристикам: $M_m < 500$; $\log P \leq 5$; кількість груп донорів протонів, здатних утворювати водневі зв'язки, ≤ 5 ; кількість груп акцепторів протонів ≤ 10 . Добре проникнення ліків у мозок (транспорт через гемато-енцефалічний бар'єр) відбувається у тому разі, якщо вони мають такі показники [8]: $M_m \leq 400$; $\log P \leq 5$; донори водневих зв'язків ≤ 3 , акцептори ≤ 7 .

Виходячи із фізико-хімічних характеристик бенздіазепінів (таблиця), можна підсумувати, що охарактеризовані препарати відповідають цим вимогам.

Усі бенздіазепіни мають схожі механізми дії та спектр подібних ефектів, проте різні фармакокінетичні показники

(див. таблицю), які можуть відігравати вирішальну роль при виборі конкретного препарату. Більшість бенздіазепінів добре всмоктуються після прийому натщесерце. Їх біодоступність становить 0,8–1 за виключенням мідазоламу (0,4), тріазоламу (0,44) і флумазенілу (0,2).

Існують дві точки зору на градацію біодоступності. Згідно з першою [5], цей показник поділяється на три групи: низьку ($F \leq 20$), середню ($F = 21-79$) та високу ($F \geq 80$). За другою — на чотири класи: $< 0,2$; $0,2-0,49$; $50-79$; > 80 [9]. Тим же часом для усіх препаратів максимальний рівень у плазмі крові досягається протягом 0,25–4 год (див. таблицю). Незважаючи на невелику розбіжність показника, його мож-

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та фармакокінетичні параметри бенздіазепінів

Назва препарату	Мол. маса	log P	t_{abc} , год	F, моль·год·л ⁻¹	Cl, л/год	V _d , л	T _{1/2} , год
Альпразолам ¹	308,77	4,23	1–2	0,88	0,74	0,72	10–12
Бромазепам	316,16	2,10	0,5–1,5	0,84			8–20
Галазепам	352,74	3,95	1–3				
Гідазепам ²	387,23	1,62			3,03		86,7
Діазепам ³	284,74	2,98	0,5–1,5	0,99	0,38	1,1	43
Естазолам	294,74	3,56	1–1,5	1,0			10–24
Камазепам	370,83	3,16					12–24
Квазепам	386,8	5,51	0,4–1				36–120
Клобазам	300,74	2,57	2–4				10-30
Клоназепам ⁴	315,72	2,77	1–4	0,9	92	3,2	20–60
Клоразепат ⁵	408,93	—	0,75–1	0,98			48
Лоразепам	321,16	3,64	1–2	0,93	1,1	1,3	10–12
Медазепам ⁶	270,76	4,30	1–2	0,6			48–60
Мендон	314,72	2,51	1				12–24
Мідазолам ⁷	325,77	4,04	0,5–1	0,4	6,6	1,1	1,5–3,5
Нітразепам ⁸	281,27	1,56	1,5–2	0,78	0,86	1,9	18–25
Нордазепам	270,71	2,74					24
Оксазепам ⁹	286,71	3,08	1-2	0,97	1,05	0,6	8–10
Піназепам	308,76	3,19					48–60
Празепам	328,83	3,54	0,5	0,25	140	14,4	1,3
Темазепам ¹⁰	300,74	3,32	0,3–0,7	0,9	1,0	0,95	5–15
Тофізолам ¹¹	343,22	3,94	2				6–8
Тріазолам ¹²	343,22	4,79	0,5–1	0,44	5,6	1,1	1,5–5,5
Хлордіазепоксид ¹³	301,77	—	2–4	1,0	0,54	0,3	5–30
Феназепам ¹⁴	349,61	3,57					10–18
Флумазеніл	303,29	1,11	0,25	0,2	17	1,0	0,9
Флуразепам	387,88	3,81	0,5–1	0,93	4,5	22	36–120

Примітка. Препарати, що зареєстровані в Україні: 1 (ксанакс, кассадан); 2 (гідазепам ІС); 3 (сибазон ІС, апарін, фаустан, реланіум, діпам, калмпоз); 4 (клоназепам ІС, антелепсин, клоназепам); 5 (транксен); 6 (рудотель); 7 (дормікум); 8 (нітразепам, радедорм, нітросан); 9 (тазепам); 10 (сигнопам); 11 (грандаксин); 12 (хальціон); 13 (еленіум); 14 (феназепам ІС).



на використати із зазначеною метою. Наприклад, швидкий розвиток ефекту важливий у тому випадку, коли необхідно досягти седатії або є труднощі з засинанням. Препарати уповільненої дії призначаються, якщо проблеми зі сном виникають серед ночі.

Ще одним із важливих факторів, які необхідно враховувати разом з t_{abc} , є його сила дії. Це співвідношення кількості (маси) лікарського засобу і його ефекту. Так, найбільш сильнодіючим препаратом, що використовується при лікуванні панічних розладів, є феназепам (засіб першої черги), а при деяких видах епілепсії — нітразепам. Ці два показники не повинні конкурувати при виборі препарату, а доповнювати один одного.

Період напіввиведення бенздіазепінових препаратів не відображує тривалість клінічної дії. Вона залежить від наявності в крові принаймні мінімальної ефективної концентрації препарату або його активного метаболіту, яка відповідає концентрації в мозку. Після одноразового приймання концентрація може знижуватися до неефективної внаслідок розподілу в периферичних тканинах, наприклад у жировій (α -фаза), і характеризується періодом напіврозподілу, безпосередньо метаболічної інактивації або екскреції (β -фаза), а також періодом напіввиведення, який суттєво відрізняється у бенздіазепінів, наведених у таблиці.

Об'єм розподілу — це уявний об'єм, в якому препарат розподіляється за умови, що його концентрація в організмі відповідала плазмовій. Він залежить від $\log P$, а також здатності зв'язуватися із клітинами тканин. При багаторазовому введенні бенздіазепінів відбувається насичення тканин і час напіввиведення стає більш важливим параметром, що характеризує фармакокінетику препарату і визначає стійку

його концентрацію в крові. При разовому введенні (наприклад в екстреній ситуації) критичними параметрами є швидкість всмоктування і розподіл, тому що ослаблення дії бенздіазепінів у цьому разі більше пов'язано з перерозподілом препарату, ніж із виведенням.

Можна припустити, що фармакокінетику одноразової дози бенздіазепінів необхідно враховувати в таких випадках:

а) при лікуванні безсоння (одноразово, на одну ніч);

б) якщо є проблеми зі сном під час зміни часових поясів;

в) як екстрена допомога при хвилюванні або збудженні;

г) для швидкої седатії у хворих із гострими психозами;

д) при епілептичному статусі;

е) для посилення анестезії.

При багаторазовому введенні фармакокінетика враховується після тривалого лікування тривоги, терапії хронічного безсоння, тривалого лікування нейролептичної акатизії.

Виходячи із запропонованої схеми, порівняємо дію двох препаратів — діазепаму та лоразепаму. Період напіврозподілу першого становить 0,5–1,5 год, а період напіввиведення — 43 год. Нордіазепам (N-деалкільний активний метаболіт діазепаму) збільшує $T_{1/2}$ до 60–100 год. Це значить, що при разовому введенні дія діазепаму триває відносно недовго внаслідок швидкого розподілу в органах і тканинах, а при тривалому використанні, коли важливим параметром є $T_{1/2}$, діазепам діє досить довго (тобто нагромаджується в організмі у високій концентрації). Навпаки, лоразепам має $V_d = 1,3$, але його $T_{1/2}$ становить 10–12 год. У нього відсутні активні метаболіти (в основному це неактивні глюкуроніди та сульфати). Тому він діє тривало при одноразовому прийомі. Отже, в екстрених випадках (наприклад, для досягнення швидкої седатії або

при внутрішньовенному введенні при епілепсії) лоразепам може мати перевагу над діазепамом. Однак при тривалому введенні дія лоразепаму менш тривала, ніж у діазепаму, оскільки лоразепам не набуває такої високої концентрації у крові.

Вибір препарату не може бути обмеженим тільки фармакокінетичними показниками, його потрібно доповнювати, зважаючи й на інші характеристики — фармацевтичні та терапевтичні. У першому випадку це:

— підбір дозування таким чином, щоб терапевтична дія (анксиолітична) була максимальною, а побічна (міорелаксація) — мінімальною;

— контроль можливості зловживання, коли доза збільшується без необхідності;

— зміна шляху введення.

У другому випадку необхідно зважати на таке:

— наявність синдрому, який відповідає за застосування певного препарату;

— використання по можливості немедикаментозних методів лікування;

— правильна оцінка тривалості терапії (слід уникати тривалого лікування безсоння), проте потрібно враховувати той факт, що багато тривожних розладів потребують тривалої терапії;

— урахування співвідношення між ризиком й ефективністю лікування 1,4-бенздіазепінами (наприклад, в анамнезі є алкогольна чи лікарська залежність);

— поступова відмова від препарату після відповідної перевірки, яка визначає необхідність подальшого лікування;

— заміна одного препарату іншим з цієї ж групи, якщо для них не відмічена перехресна толерантність.

Ефективність препарату (його здатність надавати максимально можливою дію) — це ще один фактор, який необхід-



но враховувати при виборі бенздіазепінів.

Кожен препарат у своєму спектрі фармакологічної дії (анксіолітична, седативна, снодійна, міорелаксанта) має, як правило, високу ефективність не за всіма показниками. Усіх їх можна систематизувати так [10]:

а) анксіолітичні (альпразолам, бромазепам, діазепам, галазепам, гідазепам, клоразепат, камазепам, лоразепам, празепам, оксазепам, хлордіазепоксид, феназепам);

б) седативно-снодійні (альпразолам, бромазепам, діазепам, галазепам, естазолам, клоназепам, клоразепат, нітразепам, тріазолам, хлордіазепоксид, феназепам);

в) протисудомні (діазепам, клобазам, клоназепам, лоразепам, нітразепам, феназепам);

г) міорелаксанти — більшість засобів, виключенням є «денні транквілізатори» (гідазепам, медазепам, тофізопам).

Перераховані принципи дають можливість переглянути

діагноз і терапевтичну стратегію. Так, якщо ефективність терапії недостатня, необхідно тривало продовжувати лікування чи використовувати більш високі дози, ніж звичайно.

Висновки

1. Розраховані основні фізико-хімічні показники препаратів (молекулярна маса, ліпофільність) і виявлена їх роль у реалізації біофармацевтичних, і в тому числі фармакокінетичних закономірностей, що забезпечують фармакодинамічні особливості.

2. Вперше проведено розподіл відомих препаратів (похідних бенздіазепіну) на окремі групи за біодоступністю та спектром фармакологічної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богатский А. В., Андронати С. А., Головенко Н. Я. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры). — К.: Наук. думка, 1980. — 281 с.

2. O'Brien C. Benzodiazepine use, abuse, and dependence // Clin. Psychiatry. — 2005. — Vol. 66. — P. 28-33.

3. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Перспективы поиска анксиоли-

тиков // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4-17.

4. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.

5. Раевский О., Казаченко И., Раевская О. Расчет биодоступности лекарств на основе сходства молекулярных структур // Хим.-фарм. журнал. — 2004. — Т. 38, № 10. — С. 3-8.

6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М., 2006. — 1240 с.

7. Experimental and computation approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting / C. Lipinski, F. Lombardo, B. Dominy et al. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 1997. — Vol. 23. — P. 3-25.

8. Pajouhesh H., Lenz G. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drug // Neuroorze. — 2005. — Vol. 2. — P. 541-553.

9. Yoshida F., Topliss J. QSAR model for drug human oral bioavailability // J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 43. — P. 2575-2585.

10. Lengo L., Johnson B. Addiction: Part 1. Benzodiazepines — side effects, abuse risk and alternatives // Am. Fam. Phys. — 2000. — Vol. 61. — P. 2121-2128.

УДК 614.876:616-066

С. В. Калинчук, М. Р. Баязітов

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕЛЕМЕДИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОГО РЕГІОНУ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні телемедицина як засіб дистанційного консультування хворих є методом наближення спеціалізованої медичної допомоги хворим [1; 2]. Вважається, що прискорення етапу надання спеціалізованої медичної допомоги є критичним у формуванні позитивного результату гострих ста-

нів, зумовлених серцево-судинними захворюваннями [2; 7]. Так, раннє — протягом перших 30 хв консультування хворих на інфаркт міокарда може запобігти летальному кінцю у 300 000 пацієнтів у США щороку [6]. Таке ж значення мають ранні спеціалізовані заходи і у пацієнтів із судинними

катастрофами іншого генезу, а також із травматичними ушкодженнями [4]. До останнього часу не проводилося систематичного консультування пацієнтів у віддалених від обласних клінічних лікарень районах із подальшим аналізом ефективності такого консультування.



Метою нашого дослідження стала систематизація отриманих внаслідок телемедичного консультування результатів та експертна оцінка ефективності телемедичних послуг, у тому числі з позицій можливого економічного ефекту.

Матеріали та методи дослідження

Телемедичні консультації хворих в Ізмаїлі та Ізмаїльському районі, організовані на базі Одеської обласної клінічної лікарні, проводяться, починаючи з січня 2006 р. Фахівцями здійснюється як перше або повторне консультування хворих, так і консультування в ургентних випадках. Під час дослідження в реальному режимі часу передаються картини ультразвукового сканування внутрішніх органів, електрокардіограми, а також рентгенівські зображення. Крім того, збирали анамнестичні дані, в обговоренні брали участь медичні працівники, які надавали інформацію про додаткові клініко-лабораторні обстеження. Тривалість консультування становила від 5,5 до 35,0 хв (у середньому $14,5 \pm 4,2$ хв). Планові консультації тривали у середньому $(17,4 \pm 5,0)$ хв, а ургентні $(7,3 \pm 2,7)$ хв. Усього за вказаний період планових консультацій отримали 87 хворих, ургентне консультування було проведено у 50 осіб.

Експертну оцінку ефективності застосування технології телемедичного консультування проводили на підставі показників:

1) тривалість часу, необхідного за конкретних умов для

надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнту;

2) визначення кількості пацієнтів, яким вперше за допомогою телемедичних засобів було встановлено вірний діагноз (планові телемедичні консультації);

3) виявлення хворих, яким можна було б більш ефективно надати медичну допомогу у разі застосування телемедичних засобів консультування.

Останній показник, а саме виявлення хворих пацієнтів, яким можна було б надати більш кваліфіковану медичну допомогу у разі застосування засобів телемедичного консультування, визначали за допомогою ретроспективного аналізу історій хвороб хірургічного відділення за останні два роки.

Вказані показники розраховували залежно від конкретних обставин, за яких виконувалися телемедичні консультації, та погоджували з даними літератури щодо визначення ефективності телемедичних послуг [3; 7].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведення телемедичної консультації пацієнтів дозволяє встановити вірний діагноз, який у більшості обстежених було визначено вперше (табл. 1). Причому не менше, ніж у 20 % хворих було визначено показання до екстреного оперативного лікування, згодом успішно проведеного. Стан більшості пацієнтів визначався як задовільний при повторному їх обстеженні, що проводилося не раніше ніж через місяць після телемедичної консультації.

Також звертає на себе увагу підвищення популярності телемедичного консультування пацієнтів: значно зросла кількість осіб, які бажали пройти планове консультування (див. табл. 1).

Проаналізовано також результати ургентного консультування пацієнтів за цей період (табл. 2). Проведений аналіз показав, що у більшості випадків консультування допомогло набагато швидше визначити вірний діагноз і вибрати відповідні лікувальні заходи. Це, в свою чергу, сприяло стабілізації стану пацієнтів на ранньому етапі розвитку захворювання, зберегло матеріально-технічні ресурси, які б було витрачено у разі відсутності телемедичного консультування (див. табл. 2). Зважаючи на досвід ургентної санітарно-авіаційної служби, можна стверджувати, що проведені консультації дозволили замінити 26 виїздів спеціалізованих медичних бригад до Ізмаїла, що відповідає витратам на поїздки з урахуванням заробітної плати медичних і технічних працівників близько 57 тис. грн. Тим же часом собівартість сеансу телемедичного консультування становить приблизно 50 грн/год (з урахуванням передавання по інформаційних каналах, витрат на електроенергію, заробітної плати медичних і технічних працівників).

Аналіз можливостей прискореного надання спеціалізованої медичної допомоги було проведено за результатами лікування гострих критичних станів за період з 2003 по 2005 рр. (табл. 3). За експертною оцін-

Таблиця 1

Планове консультування хворих Ізмаїльського району Одеської області засобами телемедичної мережі в 2006 р.

Період	Кількість пацієнтів	Вперше встановлено діагноз	Екстрені оперативні втручання	Додаткове обстеження	Консервативне лікування	Позитивні віддалені результати
Січень-лютий	15	7	3	4	9	14
Березень-квітень	32	21	9	10	18	29
Травень	40	27	14	11	25	37



**Екстрене консультування хворих Ізмаїльського району Одеської області
засобами телемедицинської мережі в 2006 р.**

Нозологічна форма	Кількість хворих	Термінові лікувальні заходи		Економія часу, год	Економія виїздів спец. транспорту
		З госпіталізацією	Без госпіталізації		
Травма	17	4	13	2–3	11
Гострі серцево-судинні стани	10	2	8	1–2	2
Патологія у пологах	14	5	9	1–5	8
Отруєння	5	4	1	>3	3
Гострі інфекційні захворювання	4	3	1	>5	2

кою, яка включала: тяжкість стану пацієнта на момент встановлення діагнозу, термін від початку захворювання до моменту надання першої та спеціалізованої медичної допомоги, характер лікування у ранньому періоді захворювання — визначали можливу ефективність телемедицинського консультування пацієнта та кінцевого результату з урахуванням терміну виконання спеціалізованих лікарняних заходів. Проведений експертний аналіз показав, що більше ніж у третини всіх пацієнтів, які страждали на гострі серцево-судинні стани, застосування телемедицинських засобів з метою наближення спеціалізованої медичної допомоги сприяло запобіганню несприятливим наслідкам захворювання. За різних форм травматичних ушкоджень застосування ранніх спеціалізованих лікарських заходів сприяло лікуванню захворювань більш ніж у

двох третин пацієнтів (див. табл. 3).

Таким чином, наведені результати ретроспективного аналізу підтверджують високу ефективність застосування телемедицинських заходів у пацієнтів із важкими критичними станами, зумовленими серцево-судинними розладами або травматичними ушкодженнями. Отримані результати свідчать про суттєву економію часу і скорочення терміну надання спеціалізованої медичної допомоги, яка в деяких випадках збігалася із часом надання первинної медичної допомоги. До речі, йдеться про випадки критичних станів, пов'язаних із найбільш вагомими факторами смертності в Одеському регіоні, у структурі смертності якої чільне місце посідають хвороби системи кровообігу (61,2 %), друге та третє місце — відповідно новоутворення (12,5 %) і травми та нещасні випадки (11,2 %) [5].

Слід також зазначити наявність тенденції щодо щорічного зменшення відсотка тих осіб, яким термінову медичну допомогу надавали у відстроченому режимі. Це свідчить про покращання системи раннього лікарського контролю стану пацієнтів із важкими травмами. Подальше удосконалення цієї системи можна значно поліпшити завдяки застосуванню телемедицинських технологій. Причому впровадження подібних заходів повинне здійснюватися паралельно з розвитком систем телекомунікацій у регіоні, який сьогодні орієнтований на новітні світові технології. Саме тому ефективність телемедицини та науково-технічні рішення у цій галузі потребують постійного науково-експертного аналізу.

Отримані результати мають перспективне значення для подальшого розвитку інформаційних систем у медичній галузі.

Таблиця 3

Ретроспективний аналіз можливості надання спеціалізованої медичної допомоги та запобігання тяжким наслідкам захворювання за даними Одеської обласної клінічної лікарні

Показники	Період спостереження		
	2003 р.	2004 р.	2005 р.
Гострі серцево-судинні захворювання:			
— інфаркт міокарда	58/31 (53,4 %)	63/27 (42,8 %)	49/20 (40,8 %)
— тромбоемболічні стани	32/14 (43,7 %)	19/7 (36,8 %)	24/10 (41,7 %)
— інсульт	16/6 (37,5 %)	21/5 (23,8 %)	16/4 (25,0 %)
Загальні показники з серцево-судинних захворювань	106/51 (48,1 %)	103/39 (37,9 %)	89/34 (38,2 %)
Травма (черепно-мозкова, політравма та ін.)	55/38 (69,1 %)	64/40 (62,5 %)	57/35 (61,4 %)

Примітка. У чисельнику — загальна кількість проаналізованих випадків відповідних захворювань, які призвели до летального кінця або інвалідизації; у знаменнику — кількість випадків, у яких використання телемедицинських технологій забезпечило б одужання хворого.



Висновки

1. Планове телемедичне консультування з переданням результатів інструментального обстеження пацієнтів є високоефективним засобом діагностики і дозволяє визначити екстрені показання до оперативних втручань.

2. Ургентне телемедичне консультування допомагає досягти високої ефективності лікування гострих захворювань серцево-судинної системи та порушень, спричинених механічними травмами.

3. Поширення знань про телемедичні засоби надання лікарняної допомоги сприяє

зростанню попиту на цей вид медичних послуг серед населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владзимирский А. В. Клиническое телеконсультирование: Рук. для врачей. — Севастополь: Вебер, 2003. — 125 с.

2. Дюк В., Эмануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. — СПб.: Питер, 2003. — 528 с.

3. Казаков В. Н., Климовицкий В. Г., Владзимирский А. В. Телемедицина. — Донецк: ООО «Норд», 2002. — 100 с.

4. Кобринский Б. А. Телемедицина в системе практического здравоохранения. — М.: МЦФЭР, 2002. — 176 с.

5. Майоров О. Ю., Белов Л. Б., Неженский С. А. Информационные системы здравоохранения (госпитальные информационные системы) — дань моде или необходимость? // Клиническая информатика и телемедицина. — 2004. — № 1. — С. 1-13.

6. *Telemedicine of the heart: real-time telescreening of echocardiography using satellite telecommunication* / T. Miyashita, M. Takizawa, K. Nakai et al. // Circ. J. — 2003. — Vol. 67, N 6. — P. 562-564.

7. *Survey and analysis of satellite-based telemedicine projects involving Japan and developing nations: investigation of transmission rates, channel numbers, and node numbers* / I. Nakajima, M. Natori, M. Takizawa, S. Kaihara // Medinfo. — 2001. — Vol. 10. — P. 844-848.

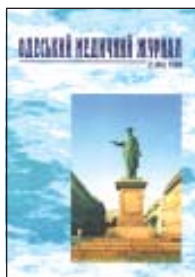
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.





УДК 575.113+577.2+599.89

А. Ю. Губський¹, В. Г. Зіньковський²

ПОШУК І ІДЕНТИФІКАЦІЯ ДІЛЯНОК ЛОКАЛІЗАЦІЇ В ГЕНОМІ МИШІ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ cRSS, СТРУКТУРА ЯКИХ ПРИПУСКАЄ ВИСОКИЙ РЕКОМБІНАЦІЙНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

²Опольський університет, Ополе, Польща

Вступ

Система V(D)J-рекомбінації — це унікальний молекулярно-генетичний апарат, який забезпечує в клітинах-попередниках В- і Т-лімфоцитів перебудову генів імунoglobulinів (Ig) і Т-клітинних рецепторів (TCR). Як сайти-мішені цієї системи виступають сигнальні послідовності рекомбінації (RSS), розташовані на межах внутрішньогенних V, D, J сегментів. Взаємодіючи з RSS, комплекс білків RAG1 і RAG2 (продукти генів, які активують рекомбінацію, далі білки RAG1/2) здійснює гідролітичне розщеплення ДНК, внаслідок чого утворюються направлені делеції, що приводять до формування усередині гена VJ або VDJ ділянки, яка кодує антигензв'язувальний центр білкової молекули [1].

У нормі механізм даного рекомбінаційного апарату реалізується виключно в Ig і TCR локусах, проте при порушенні контролю білки RAG1/2 можуть здійснювати розриви ДНК в інших ділянках геному. Транслокації та делеції, що утворюються при цьому, є

причиною ушкодження деяких генів людини (SCL, MTS1, HPRT тощо) і миші (Notch1), які часто спостерігаються при В- і Т-клітинних неоплазіях. Аналіз ділянок розривів у таких випадках показує, що як сайти-мішені ферментів виступають послідовності cRSS, які не є повними структурними аналогами RSS Ig і TCR генів. Структура їх гептамерів і наномерів може значною мірою відрізнятися від послідовностей CACAGTG і ACAAAAACC, маючи іноді в сумі тільки 6-11 загальних основ [2; 3]. Ці дані, разом із варіабельністю структури самих RSS, свідчать про те, що білки RAG1/2 можуть взаємодіяти з широким спектром послідовностей.

Нині відсутні дані про кількість у геномі миші ділянок, що можуть виступати як cRSS, структура яких припускає високий рекомбінаційний потенціал. **Мета** нашого дослідження полягає в тому, щоб відповісти на це питання, а також ідентифікувати ділянки локалізації таких послідовностей і знайти гени, в яких вони гіпотетично можуть брати участь в утворенні делецій і/чи інверсій екзонів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувана в роботі анована первинна структура ДНК 21-ї хромосоми миші (Build 35.1) була запозичена із сервера NCBI (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/genomes/M_musculus/ARCHIVE/BUILD.35.1) у вигляді 21 файла формату gbk.

Пошук сайтів-мішеней білків RAG1/2 в послідовності ДНК кожної хромосоми проводили, використовуючи власні програмні алгоритми. Так, 28- і 39-нуклеотидні ділянки, в яких структури CACNNNN (гептамер) і NNNNAAANN (наномер) розташовувалися одна від одної на відстані, що дорівнювала 12 або 23 нуклеотидам, розглядалися нами як шукані 12- і 23-спейсерні cRSS (12cRSS і 23cRSS). Перший нуклеотид гептамеру і останній наномеру виступали як координати початку і кінця cRSS. Алгоритми, що використовуються, також дозволяли знайти інвертовані cRSS, розташовані в комплементарному ланцюзі ДНК. Надалі гептамери і наномери порівнювалися з послідовностями CACAGTG і ACAAAAACC.



Загальну кількість основ, що збігалися (максимально 16, мінімально 6), вважали показником, що оцінює структуру гептамер-наномерної пари.

Розроблені програмні алгоритми, що порівнюють координати cRSS з координатами генів миші, поданих в описі контигів аналізованих хромосом, були використані для ідентифікації генів, у структурі яких локалізовані cRSS. Наші алгоритми дозволяли провести аналіз 30996 білоккодуєчих генів, 728 псевдогенів і 2846 генів, що кодують tPHK. Координати екзонів, вказані у структурі mPHK білоккодуєчих генів, були використані для визначення внутрішньогенної локалізації cRSS. Як кодуючу послідовність (CDS) ми розглядали частину гена, що безпосередньо визначає послідовність амінокислот у білковому продукті. Використані в роботі координати послідовностей, що повторюються в геномі миші, запозичені з сервера NCBI (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/genomes/M_musculus/ARCHIVE/BUILD.35.1/masking_coordinates.gz).

Як гіпотетично можливі внутрішньогенні делеції розглядалися ділянки, обмежені послідовностями 12cRSS і 23cRSS (правило «12/23»), одна з яких розташована в комплементарному ланцюзі ДНК в інвертованому вигляді. У разі інверсій обидва сайти-мішені мають однакову орієнтацію в нуклеотидній послідовності [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Існуючі експериментальні дані показують, що найбільш ефективно білки RAG1/2 ініціюють розриви ДНК тоді, коли RSS представлені 28 або 39 нуклеотидними структурами, в яких гептамер і наномер розділені 12- або 23-нуклеотидним спейсером. Структура гептамерів і наномерів варіабельна і може відрізнятися від консенсусних послідовностей

CACAGTG і ACAAAAACC на 1-5 основ [5]. Перші три нуклеотиди гептамерів (CAC), а також полі-A ділянка наномерів (п'ята, шоста і сьома позиції) є висококонсервативними. Сайти-мішені, в яких у цих позиціях присутні інші основи, як правило, зумовлюють дуже низьку частоту рекомбінацій, а іноді повну відсутність розривів ДНК [6].

Послідовність спейсерної ділянки RSS не проявляє високої консервативності. Експериментально показано, що в деяких випадках заміни основ у цій ділянці можуть у кілька разів знизити частоту розривів. Проте всі вони не є настільки критичними (на відміну від розміру цієї ділянки або нуклеотидних заміни у гептамерах, наномерах), щоб виключити саму можливість ендонуклеазного розщеплювання ДНК [7]. Узагальнивши наявні дані, цілком незаперечно можна стверджувати, що високий рекомбінаційний потенціал можуть виявляти тільки 28 або 39 нуклеотидні RSS, у яких гептамери і наномери мають функціонально важливі основи і більшою мірою відповідають послідовностям CACAGTG, ACAAAAACC відповідно. У зв'язку з цим, для того щоб провести пошук cRSS у геномі миші, ми застосували програмні алгоритми, що враховують такі основні критерії сайтів-мішеней, з якими ефективно взаємодіють білки RAG1/2.

Дослідивши анотовану первинну структуру ДНК 21-ї хромосоми миші *in silico*, ми знайшли зовні локусів Ig і TCR генів 6724 послідовності cRSS (3034 12cRSS і 3690 23cRSS), які можуть мати високий рекомбінаційний потенціал. Твердження ґрунтується на тому, що у 17 із них (6 12cRSS і 11 23cRSS) гептамери і наномери повністю відповідають структурам CACAGTG і ACAAAAACC, а у 431 (169 12cRSS і 262 23cRSS) і 6276 (2859 12cRSS і 3417 23cRSS) є з ними в ціло-

му 15 і 14 загальних основ відповідно. Знайдені cRSS гіпотетично можуть брати участь в утворенні тільки 6702 розривів ДНК, оскільки усередині 22 послідовностей 23cRSS розташовані 12cRSS, які мають з ними загальний гептамер. Встановлено, що такий же високий ступінь відповідності (14 загальних основ) із консенсусними послідовностями гептамерів і наномерів RSS Ig і TCR генів мають структурні елементи ще 44 cRSS (21 12cRSS і 23 23cRSS), проте вони характеризуються низьким рекомбінаційним потенціалом, оскільки дві останні позиції їх наномерів представлені динуклеотидом AA [6]. Такі cRSS не розглядалися нами в ході подальшого дослідження.

Порівнюючи координати знайдених cRSS з координатами 34570 генів миші, представлених в анотації аналізованих контигів хромосом (див. матеріали та методи), ми виявили, що 2887, 7 і 20 із них є відповідно структурними елементами 2373 білоккодуєчих генів, 7 псевдогенів і 20 білоккодуєчих генів, анотованих як такі, що містять сегменти, подібні Ig, TCR генам. Решта прихованих мотивів рекомбінації розташована в інших, не ідентифікованих нами ділянках геному миші (табл. 1). У досліджуваних 2846 генах, що кодують tPHK, не виявлено жодної послідовності cRSS.

Розглядаючи у подальшому тільки 2373 білоккодуєчих гени, ми встановили, що 460 із них (Pcaf, Pbx1, Brca2 тощо) містять у своїй структурі від 2 до 4 послідовностей cRSS. У свою чергу, в таких генах, як Atn2, Il1rap1, Ptprt і Camta1, Prkg1, виявлено 5 і 6 сайтів-мішеней білків RAG1/2. Аналіз внутрішньогенної локалізації показує, що в екзонах 87 (Tex13, Adamts19 тощо) і інтронах 2304 (Ksr, Lats2, Rasal2 тощо) даних генів розташовано 88 і 2799 послідовностей cRSS відповідно. У 46 генів (Hif1a,



Neb тощо) в екзонах, що безпосередньо кодують послідовність амінокислот у білковому продукті (CDS), виявлено по одному cRSS, а в CDS гена LOC627784 — два таких сайти-мішені. Варто відзначити, що в інтронах 11 генів знаходяться 11 (по одній на ген) з 22 згаданих вище 39 нуклеотидних ділянок, які одночасно можуть виступати як 23cRSS і 12cRSS. Використовуючи координати наведених у геномі миші різних повторів, ми встановили, що в таких генах, як AV340375, Usp29, Chd2, Mier1 і 2810039F03Rik, BC037674, вони є частиною послідовностей, що повторюються, — B1_Mus2 і B1_Mur4, B1_Mus1 відповідно.

Використовуючи правило «12/23» ми знайшли, що в 87

(Large, Mapk8ip3 тощо) і 100 (Trhde, Map3k5 тощо) білоккодуєчих генах послідовності 12cRSS і 23cRSS, розташовані в суміжних інтронах, гіпотетично можуть брати участь в утворенні делецій та інверсій цілих екзонів (тип Del-1 і Inv-1). У 30 генах (Ptrn2, Ulk2 і т. д.) можливі обидва типи таких перебудов. Делеції та інверсії, опосередковані послідовностями 12cRSS і 23cRSS, одна з яких розташована в екзоні, а інша — в інtronі (тип Del-2 і Inv-2), можливі у таких генів миші, як D430038H04Rik, Rpl23, Iqgap3 і Suz12, Macf1, B230333C21Rik відповідно, причому в гені Bach2 можливі обидва таких ушкодження. Нами встановлено, що у миші немає генів, в яких пара cRSS, відповідно до правила «12/23», могла б опо-

середкувати розриви ДНК в одному або двох суміжних екзонах. У середньому розмір розглянутих нами можливих внутрішньогенних делецій Del-1, Del-2 і інверсій Inv-1, Inv-2 дорівнює 147, 65 і 144, 154 тис. п. н. відповідно (табл. 2).

Варто відзначити, що механізм реалізації V(D)J-рекомбінації в Ig, TCR локусах дуже складний і мало вивчений. Його функціонування на певних етапах розвитку В- і Т-клітин багато в чому залежить від ступеня метилювання і/чи ацетилювання ДНК у цих ділянках геному, а також наявності внутрішньогенних енансерів, трансрегуляторних елементів тощо. Тому багато в чому ефективній взаємодії білків RAG1/2 із внутрішньогенними сигнальними послі-

Таблиця 1

Кількість послідовностей 12cRSS і 23cRSS, виявлених у досліджених ділянках геному миші

Типи cRSS	Загальна кількість у геномі миші	У білоккодуєчих генах			В Ig/TCR-подібних генах	У псевдогенах	У інших ділянках геному
		в екзонах	в інтронах	в CDS			
1cRSS	3034	48	1298	32	17	3	1668
23cRSS	3690	40	1501	16	3	4	2142

Таблиця 2

Приклади білоккодуєчих генів, у яких послідовності cRSS гіпотетично можуть опосередковувати делеції і/чи інверсії екзонів

Типи перебудов	Гени	Послідовності 12cRSS і 23cRSS	Типи послідовностей, що повторюються	Внутрішньогенна локалізація cRSS		Розмір Del/Inv, т. п. н.
				№ екзону	№ інтрону	
Del-1	Large	CACAGTG-CTACAAGCTATA-ACTCAAACC*	MLT1A1	—	11	88
		CACAGTG-CTCCCTGGGTCTAAACCTCCAAT-AAAAAACCC	L1_Mus3	—	6	
Del-2	Rpl23	CACAGAG-AAACCCCTTGTCT-CCAAAAACC*	B1_Mus2	5	—	2
		CACAGAG-AAATCCTGTCTAGAAAAACAAC-AAAAAACCC	B1_Mus1	—	3	
Inv-1	Trhde	CACTGTG-GTAGAATTCTGT-ACAAAAACC	B1_Mus1	—	10	41
		CACAGAG-AAACCCCTGTCTCGAAAAACAAC-ACAAAAACC	L1_Mur3	—	12	
Inv-2	Suz12	CACAGTG-CCTGGAGCTGGA-ATAAAAAAGC*	B1_Mus2	16	—	28
		CACAGAG-AAACCCCTGTCTCGAAAAACAAC-ACAAAAACA*	—	—	4	
Del/Inv	Ptrn2	CACAGTG-TTTGTAGGAAGA-ATAAAAAACC	L1M3e	—	3	416/446
		CACTGTG-GGTCAAATTTA-ACCAAAACC*	MERVL_2A	—	3	
		CACAGTG-CTGTAAGACTTGGGCACATGGAG-ATAAAAAACC*	—	—	13	
	Bach2	CACAGAG-AAACCCCTGTCTC-AAAAAACCC	B1_Mur3	—	3	133/325
		CACAGCT-TCTTTCCACCTT-ACAAAAACC*	—	—	1	
		CACGGTG-CTCACCTGACACCGTTCGGCGGC-ACCAAAACC*	—	8	—	

Примітка. * — Інвертовані послідовності cRSS, розташовані в комплементарному ланцюзі ДНК.



довностями рекомбінації передує складна реорганізація хроматину [8; 9]. У зв'язку з цим, виявлені в результаті дослідження послідовності cRSS можуть відігравати роль сигналів, що «мовчать». Вони фактично можуть не бути доступними білкам RAG1/2, не дивлячись на те, що в цілому структура їх гептамерів і наномерів припускає (теоретично) значну спорідненість до них. Проте, оскільки сьогодні причини утворення розривів ДНК системою V(D)J-рекомбінації зовні локусів Ig, TCR генів не розкриті, цілком безумовно можна стверджувати, що виявлені нами в геномі миші cRSS можуть виступати як потенційні мішені цього молекулярно-генетичного апарату при порушенні його функціонування.

Висновки

Одержані під час дослідження результати показують, що в геномі миші зовні локусів Ig, TCR генів локалізована велика кількість ділянок, які можуть бути сайтами-мішенями білків RAG1/2, структура яких

припускає високий рекомбінаційний потенціал. Вважаємо, що при порушенні регуляції системи V(D)J-рекомбінації, виявлені нами в білоккодуєчих генах 12cRSS і 23cRSS, можуть опосередкувати їх ушкодження. Проведене нами ретельне дослідження геному миші дозволяє не тільки позначити ділянки можливих розривів ДНК, але і виділити групу генів, у яких існування конкретних делецій і/чи інверсій екзонів можна перевірити експериментально. Це дає можливість розширити існуючі уявлення про масштаб хромосомних аберацій, які пов'язані з порушенням функціонування розглянутого рекомбінаційного апарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Patrick C. Swanson. The bounty of RAGs: recombination signal complexes and reaction outcomes // Immunological Reviews. — 2004. — Vol. 200. — P. 90-114.
2. Disruption of the human SCL locus by "illegitimate" V-(D)-J recombinase activity / Peter D. Aplan, Donald P. Lombardi, Ann M. Ginsberg et al. // Science. — 1990. — Vol. 256. — P. 1426-1429.

3. Involvement of illegitimate V(D)J recombination or microhomology-mediated nonhomologous end-joining in the formation of intragenic deletions of the Notch1 gene in mouse thymic lymphomas / Hideo Tsuji, Hiroko Ishii-ohba, Takanori Katsube et al. // Cancer Research. — 2004. — Vol. 15. — P. 8882-8890.

4. Susanna M. Lewis, Joanne E. Hesse. Cutting and closing without in V(D)J joining // The EMBO Journal. — 1991. — Vol. 10. — P. 3631-3639.

5. Губський А. Ю. Структурний аналіз сигнальних послідовностей рекомбінації трьох типів V-, D-, J-сегментів генів імуноглобулінів і T-клітинних рецепторів людини // Одес. мед. журнал. — 2005. — Т. 5. — С. 10-12.

6. Essential residues in V(D)J recombination signals / Yoshiko Akamatsu, Naoyo Tsurushita, Fumikiyo Nagawa et al. // Journal of Immunology. — 1994. — Vol. 153. — P. 4520-4529.

7. Mouse RSS spacer sequences affect the rate of V(D)J recombination / Liam Fanning, Alison Connor, Kristen Baetz et al. // Immunogenetics. — 1996. — Vol. 40. — P. 146-150.

8. Craig H. Bassing, Wojciech Swat, Frederick W. Alt. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J-recombination // Cell. — 2002. — Vol. 109. — P. 45-55.

9. Hesslein D. G., Schatz D. G. Factors and forces controlling V(D)J recombination // Adv. Immunol. — 2001. — Vol. 78. — P. 169-232.

УДК 616.61-092-07.08

Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, М. В. Дікал, І. Л. Муравйова,
Л. О. Філіпова, К. М. Міль, О. В. Бойко

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕФРИТІ МАЗУГІ ЗА ДОПОМОГОЮ ВЕГЕТАТИВНОГО РЕЗОНАНСНОГО ТЕСТУ «ІМЕДИС-ТЕСТ+»

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Відомо, що розвиток хронічного нефриту Мазугі характеризується формуванням тубулоінтерстиційного синдро-

му, який є основою швидко прогресуючого хронічного патологічного процесу в нирках [1; 2]. Останнім часом все

більше зростає інтерес до можливостей застосування вегетативного резонансного тесту «ІМЕДИС-ТЕСТ+» [3; 4]



для дослідження біохімічних параметрів, особливо в кірковій ділянці нирок, що комплексно характеризують тубулоінтерстиційний синдром. Тим же часом вегетативний резонансний тест «ІМЕДИС-ТЕСТ+» практично не застосовувався для визначення біохімічних параметрів, що комплексно характеризують розвиток цього синдрому в кірковій ділянці нирок за умов хронічного нефриту Мазугі [5; 6].

Мета дослідження — провести патофізіологічний аналіз можливостей застосування вегетативного резонансного тесту «ІМЕДИС-ТЕСТ+» для дослідження біохімічних параметрів у кірковій ділянці нирок, що комплексно характеризують тубулоінтерстиційний синдром за хронічного нефриту Мазугі.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 42 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне моделювання нефриту Мазугі здійснювали шляхом 2-кратного внутрішньочеревинного введення кролячої нефротоксичної сироватки з титром протиниркових антитіл у реакції зв'язування комплексу не нижче 1 : 1024. Дослідження проводили на 45-ту добу, що відповідало розвитку хронічного нефриту Мазугі зі сформованим тубулоінтерстиційним синдромом [7]. Евтаназію тварин виконували шляхом декапітації під ефірною анестезією. Нирки заморожували в рідкому азоті. При аналізі фрагментів кіркової ділянки нирок масою 50–100 мг користувалися вегетативним резонансним тестом «ІМЕДИС-ТЕСТ+». Вміст досліджуваних речовин визначали через репрезентативну біологічно активну точку добровольця за умов безпосереднього його контакту з електро-

дом приладу. Проби кіркової речовини нирок у пробірках з тонкого органічного скла розміщували в контейнері апарата «ІМЕДИС БРТ ПК». Використовували програмні засоби (Реєстраційне посвідчення на виріб медичної техніки № ФС 022а3066/0414-04, видане Федеральною службою за наглядом у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації від 8 липня 2004 р.) для визначення за шкалою біоіндексу: ангіотензину 2, інтерлейкіну 1 β , тромбоксану А₂, оксипроліну, простагландину Е₂, альдостерону, інтерлейкіну 10, гепарину, фактора росту фібробластів, інтерферону γ , інтерлейкіну 4, трансформувального фактора росту β ₁, білка р53, тромбоцитарного фактора росту [8–10]. Електронні копії всіх речовин, що визначалися, зберігаються в селекторі апарата «ІМЕДИС БРТ ПК», для отримання яких використовувалися досліджувані речовини високого ступеня очищення. Показники шкали біоіндексу від 1 до 21 прийняті за умовні одиниці.

Статистичну обробку даних із використанням кореляційного та регресійного аналізу проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgraphics" та "Excel 7.0".

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали результати наших досліджень, на 45-ту добу хронічного нефриту Мазугі в кірковій ділянці нирок виявлено зростання вмісту ангіотензину 2, альдостерону, тромбоксану А₂, оксипроліну, інтерлейкіну 1 β , інтерферону γ , інтерлейкіну 4, фактора росту фібробластів, трансформувального фактора росту β ₁, тромбоцитарного фактора росту, білка р53 за зниження вмісту простагландину Е₂, гепарину, а також відсутність змін з боку протизапального цитокіну інтерлейкіну 10 (табл. 1).

За хронічного нефриту Мазугі тромбоксан А₂ виявляв прямі кореляційні залежності з фактором росту фібробластів, трансформувальним фактором росту β ₁, тромбоцитарним фактором росту. Ангіотензин 2 був зв'язаний прямою кореляційною залежністю з проапоптичним білком р53. Крім того, з білком р53 позитивно корелював маркер колагену в кірковій ділянці нирок — оксипролін. Між собою виявляли прямі кореляційні залежності фактор росту фібробластів і тромбоцитарний фактор росту та трансформувальний фактор росту β ₁ і тромбоцитарний фактор росту. Інтерферон γ позитивно корелював з трансформувальним фактором росту β ₁ (табл. 2). Найбільш цікаві кореляційні залежності між ангіотензином 2 і білком р53 та оксипроліном подаються у вигляді регресійного аналізу (рисунок).

Тлумачення отриманих результатів полягає в такому. Ушкодження проксимального відділу нефрону за хронічного нефриту Мазугі супроводжується загрозою втрати іонів натрію з організму, що спричинює активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за механізмом тубулогломерлярного зворотного зв'язку [11–13]. Це підтверджено зростанням вмісту ангіотензину 2 і альдостерону в кірковій речовині нирок. Ішемія кіркової ділянки нирок за даних умов супроводжується активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів, що приводить до підвищення вмісту тромбоксану А₂ у цій ділянці нирок. Зростання вазоконстрикторного колагенезостимульовального потенціалу ангіотензину 2, альдостерону і тромбоксану А₂ на фоні зниження вазодилататорного антинефросклеротичного впливу простагландину Е₂ сприяє розростанню колагену в цій ділянці нирок, що підтверджено збільшенням вмісту маркера колагену ок-



Таблиця 1

**Дослідження біохімічних параметрів
тубулоінтерстиційного синдрому в кірковій ділянці нирок
при хронічному нефриті Мазугі за допомогою
вегетативного резонансного тесту «ІМЕДИС-ТЕСТ+», $\bar{x} \pm Sx$**

Показники	Контроль, n=6	Хронічний нефрит Мазугі, n=8
Ангіотензин 2, ум. од.	11,50±0,22	16,80±0,37 P < 0,001
Інтерлейкін 1 β , ум. од.	6,330±0,210	15,00±0,38 P < 0,001
Тромбоксан A ₂ , ум. од.	10,50±0,34	15,40±0,41 P < 0,001
Оксипролін, ум. од.	6,830±0,307	15,00±0,32 P < 0,001
Простагландин E ₂ , ум. од.	11,80±0,48	7,870±0,226 P < 0,001
Альдостерон, ум. од.	9,660±0,211	15,40±0,18 P < 0,001
Інтерлейкін 10, ум. од.	5,330±0,211	5,370±0,375
Гепарин, ум. од.	5,500±0,223	4,370±0,182 P < 0,01
Фактор росту фібробластів, ум. од.	5,170±0,307	8,000±0,626 P < 0,01
Інтерферон γ , ум. од.	4,500±0,341	9,120±0,226 P < 0,001
Інтерлейкін 4, ум. од.	4,830±0,477	9,40±0,32 P < 0,001
Трансформувальний фактор росту β_1 , ум. од.	4,330±0,210	15,50±0,38 P < 0,001
Білок р53, ум. од.	1,500±0,223	6,370±0,263 P < 0,001
Тромбоцитарний фактор росту, ум. од.	5,330±0,211	9,120±0,226 P < 0,001

Примітка. P — вірогідність кореляційного зв'язку; n — кількість спостережень.

сипроліну. Зростання вмісту прозапальних цитокінів інтерлейкіну 1 β , інтерлейкіну 4 на фоні відсутності змін з боку протизапального інтерлейкіну 10 зумовлено наявністю активного запального процесу в нирках при хронічному нефриті Мазугі. Збільшення вмісту інтерферону γ за цих умов можна розцінювати як підсилення фагоцитарної активності макрофагів з подальшою реалізацією макрофагально-фібробластичної взаємодії та розвитку тубулоінтерстиційного фіброзу. Допомагає цьому процесу і зниження вмісту антикоагулянту гепарину, що зумовлює відкладання фібрину з подальшим його заміщенням на колаген. Зростання вмісту фактора росту фібробластів, трансформувального фактора росту β_1 [14], тромбоцитарного фактора росту можна розцінювати як прояв надмірного розростання сполучної тканини за цих умов. Інтерстиційний фіброз супроводжується атрофією каналців нефрону, що підтверджено зростанням вмісту проапоптичного білка р53.

Позитивні кореляційні залежності між вмістом вазоконстрикторного колагенезостимулювального фактора тромбоксану A₂ і фактора росту фібробластів, трансформувального фактора росту β_1 , тромбоцитарного фактора ро-

Таблиця 2

**Пари кореляційних зв'язків між біохімічними параметрами в кірковій ділянці нирок
за формування тубулоінтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі,
які оцінювалися за допомогою вегетативного резонансного тесту «ІМЕДИС-ТЕСТ+»**

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції r	Вірогідність кореляційного зв'язку P
Тромбоксан A ₂	Фактор росту фібробластів	0,814	< 0,02
Ангіотензин 2	Білок р53	0,881	< 0,01
Тромбоксан A ₂	Трансформувальний фактор росту β_1	0,731	< 0,05
Тромбоксан A ₂	Тромбоцитарний фактор росту	0,868	< 0,01
Оксипролін	Білок р53	0,829	< 0,02
Фактор росту фібробластів	Тромбоцитарний фактор росту	0,880	< 0,01
Інтерферон γ	Трансформувальний фактор росту β_1	0,729	< 0,05
Трансформувальний фактор росту β_1	Тромбоцитарний фактор росту	0,729	< 0,05



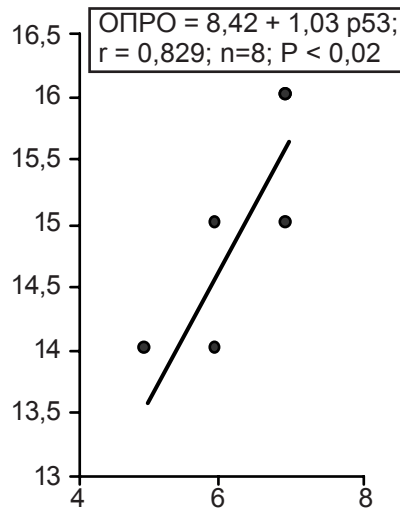
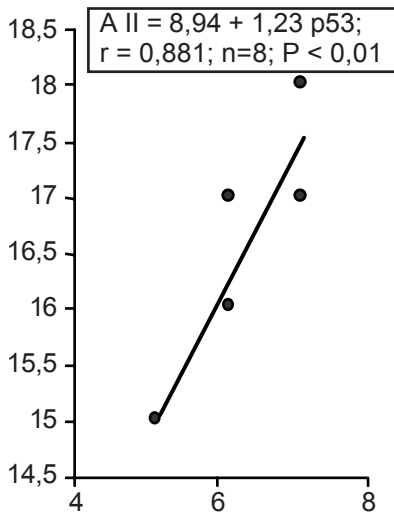


Рисунок. Регресійний аналіз між ангіотензином 2, оксипроліном і білком p53 в кірковій ділянці нирок за формування тубулоінтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі, які оцінювалися за допомогою вегетативного резонансного тесту «ІМЕДИС-ТЕСТ+»: r — коефіцієнт кореляції; n — кількість спостережень; P — вірогідність кореляційного зв'язку

сту пояснюються тим, що розростання сполучної тканини в кірковій речовині нирок при хронічному нефриті Мазугі реалізується через ці ростові фактори. Пряма кореляційна залежність між ангіотензином 2 і білком p53 спричинена тим, що розростання сполучної тканини під впливом ангіотензину 2 призводить до атрофії каналців нефрону внаслідок активації апоптозу зі зростанням проапоптичного білка p53. Аналогічно пояснюється позитивна кореляційна залежність між маркером колагену — оксипроліном і білком p53. Прямі кореляційні залежності між ростовими факторами зумовлені тим, що їх вплив синхронізований щодо надмірного розростання сполучної тканини. Пряма кореляційна залежність між інтерфероном γ і трансформувальним фактором росту β_1 зумовлена тим, що активація фагоцитозу макрофагів сприяє більш ефективній реалізації макрофагально-фібробластичної взаємодії з підсиленням розростанням колагену.

Висновки

У досліджах на статевозрілих щурах-самцях при дослідженні методом вегетативного резонансного тесту «ІМЕДИС-ТЕСТ+» показано, що зростання вазоконстрикторних колагеностимулювальних факторів тромбоксану A_2 , ангіотензину 2 та прозапальних інтерлейкінів 1β , 4, інтерферону γ в кірковій ділянці нирок за умов хронічного нефриту Мазугі супроводжується активним запальним процесом і підсиленням розростанням сполучної тканини зі збільшенням вмісту маркера колагену оксипроліну та розвитком атрофічних процесів каналців внаслідок зростання проапоптичного білка p53.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубулоінтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.
2. Роговий Ю. Є. Механізми розвитку тубулоінтерстиційних ушкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Буковинська держ. мед. академія. — Одеса, 2000. — 36 с.
3. Махонькіна Л. Б., Сазонова И. М. Резонансний тест возможности диагностики и терапии. — М.: Изд-во Рос. ун-та Дружбы народов, 2000. — 740 с.
4. Готовский Ю. В., Косарева Л. Б. «ІМЕДИС-ТЕСТ+» — новый метод

электропунктурной диагностики и контроля за проводимой терапией // 1-й Міжнар. конгрес-круз «Медицина третього тисячоліття». 10-14 жовтня 2003 р., борт теплоходу «Принцеса Дніпра», круз Одеса — Київ. — 2003. — С. 72-74.

5. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах / О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин и др. // Нефрология. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 75-80.

6. Шейман Д. А. Патопфизиология почки. — М.: Вост. книж. компания, 1997. — 224 с.

7. Пахмурный Б. А. Стадии нефрита Мазуги // Материалы 5-й Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. — Л., 1978. — С. 179.

8. Декл. патент 11298 Україна, МКВ А 61 В 5/00. Спосіб діагностики біологічних параметрів у тканинах органів експериментальних тварин / Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, О. В. Бойко, І. А. Палагнюк, А. В. Бочаров (Україна). — № 200506074. Заявл. 21.06. 2005 р.; Опубл. 15.12.2005. — Бюл. № 12. — 2 с.

9. Позитивне рішення про видачу Декл. пат. України на корисну модель від 19 грудня 2005 р., № 19124/1 Спосіб діагностики концентрації речовин у біологічних рідинах: G01J1/42, G01N27/00 / Ю. Є. Роговий, Л. Г. Архіпова, І. Л. Муравйова, Г. Б. Попович, О. В. Бойко, В. Г. Савка. — № 200509006. Заявл. 23.09.2005.

10. Анализ защитного влияния препарата GA-40 на течение сулевой нефропатии с помощью вегетативного резонансного теста «ІМЕДИС-ТЕСТ+» / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, И. Й. Сидорчук и др. // Нефрология. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 88-91.

11. Пішак В. П., Білоокій В. В., Роговий Ю. Є. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок // Клін. та експерим. патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 72-76.

12. Angiotensin I conversion to angiotensin II stimulates cortical collecting duct sodium transport / P. Komlosi, A. L. Fusion, A. Fintha et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42, N 2. — P. 195-199.

13. AT1 receptor blockade improves vasorelaxation in experimental renal failure / P. Koobi, J. Kalliovalkama, P. Jolma et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 41, N 6. — P. 1364-1371.

14. Bottinger E. P., Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 10. — P. 2600-2610.



О. В. Сторчило, О. А. Багірова, **В. К. Напханюк**

ФАРМАКОЛОГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМ ГІДРОЛІЗУ І ТРАНСПОРТУ ДИМЕРНИХ СУБСТРАТІВ У ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

Вступ

Пошук популяційно адаптованих засобів фармакологічної корекції порушень метаболізму у нащадків опромінених батьків не втрачає актуальності, незважаючи на те, що після чорнобильської аварії минуло 20 років. За даними багатьох досліджень, вплив опромінення відчуватимуть ще декілька наступних поколінь [1–3]. Окрім того, циркулюючі в екосистемі радіонукліди можуть бути залученими до трофологічних ланцюгів. Оскільки більшість з них має довгий період напіврозпаду, важко переоцінити значення пошуку препаратів рослинного походження для корекції порушень метаболічних процесів, які виникли внаслідок дії опромінення.

Нещодавно нами було визначено наявність стимулювального впливу екстракту плодів розторопші плямистої на транспорт вільної глюкози в тонкій кишці другого покоління нащадків опромінених самців щурів [4]. Слід зазначити, що цей ефект проявився тільки на фоні значних метаболічних зрушень: у нащадків F_2 опромінених самців маса тіла була вдвічі нижча, ніж в інтактних щурят, причому в останніх екстракт розторопші справляв гальмівний ефект [4].

Оскільки нутритивне значення димерних вуглеводних і білкових субстратів таке ж велике, як і мономірних, а механізми їх надходження в кров

суттєво відрізняються, метою роботи стало вивчення впливу силімаринвмісних ефекторів — патентованого препарату легалону та екстракту плодів розторопші плямистої — на гідроліз і транспорт димерів мальтози та гліцил-гліцину в тонкій кишці нащадків опромінених тварин.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на двомісячних самцях-щурах лінії Вістар, що утримувалися на стандартному раціоні віварію. У дослідях було використано 2 групи тварин:

1-ша — інтактні тварини;

2-га — нащадки самців, опромінених в дозі 0,5 Гр (F_1).

Акумуляційний препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева та співавторів [5]. Як субстрати використовували розчини 5 ммоль/л мальтози та 5 ммоль/л гліцил-гліцину, які виготовляли на розчині Рінгера рН=7,4. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували 5 ммоль/л розчин мальтози або 5 ммоль/л гліцил-гліцину, в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [6], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату) відповідно. Екстракт квіток

календули використовували як препарат порівняння, оскільки календулі, як і розторопші плямистій, притаманні репаративні властивості.

Концентрацію М-глюкози, яка утворилася при гідролізі мальтози, визначали антроновим методом [7] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=625$ нм. Концентрацію гліцину, що утворився внаслідок гідролізу гліцил-гліцину, визначали за методом [8] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=540$ нм.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою "Primer Biostatistics".

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані табл. 1, слід зазначити, що маса тіла щурят — нащадків опромінених тварин на 17 % ($P<0,001$) перевищувала показник в інтактних щурят. Натомість контрольні величини акумуляції М-глюкози в АПС інтактних щурят удвічі перевищували контрольні показники у щурят F_1 — нащадків опромінених тварин першого покоління ($P<0,001$), в яких ці величини ледве сягали порогових для активного транспорту значень (з урахуванням того, що з 5 ммоль/л мальтози може утворитись 10 ммоль/л М-глюкози), що свідчить про значні порушення функцій гідролізу та транспорту вуглеводного димерного субстрату в тонкій кишці нащадків опромінених тварин.

У інтактних щурят наявність в інкубаційному середо-



вищі екстракту розторопші призводила до зниження рівня акумуляції М-глюкози на 22 % ($P=0,05$), тимчасом як у щурят F_1 у присутності цього екстракту спостерігалася вірогідна стимуляція транспорту М-глюкози в ентероцити (на 30,5 %, $P=0,027$). Таким чином, абсолютні показники акумуляції М-глюкози в групах препаратів від інтактних щурят і від нащадків опромінених щурів практично збігаються (див. табл. 1).

У присутності легалону не зафіксовано статистично значущих змін рівня транспорту М-глюкози відносно контрольних показників у групах АПС як від інтактних щурят, так і від нащадків опромінених тварин, тобто ефекти легалону і екстракту розторопші на функціонування систем гідролізу та транспорту мальтози суттєво відрізняються, що можна розцінювати як свідчення того, що регулювальний ефект екстракту розторопші реалізується не за рахунок силімарину.

Наявність в інкубаційному середовищі екстракту календули призводила до зниження рівня акумуляції М-глюкози препаратами тонкої кишки інтактних щурят удвічі ($P<0,001$), але не справляла такого ж ефекту в групі препаратів від щурят F_1 — нащадків опромінених тварин: показники акумуляції М-глюкози у цій групі не відрізнялися від даних у контрольній (див. табл. 1).

Акумуляція «пептидного» гліцину (тобто гліцину, який утворився внаслідок гідролізу дипептиду гліцил-гліцину) в контрольній групі інтактних щурят на 37 % ($P=0,003$) перевищувала таку у відповідній групі щурят — нащадків опромінених тварин (табл. 2). При цьому маса тіла щурят останньої групи на 16 % перевищувала показник для інтактних щурят ($P=0,022$). Виходячи з того, що розбіжності між масами тіла не корелюють із показниками активності гідролітичних і транспортних систем для мальтози і гліцил-гліцину, мож-

на припустити, що гормезис, який спостерігається у щурят — нащадків опромінених тварин — відбувається без участі ферментативно-транспортних конвесрів для цих субстратів.

У групі препаратів від інтактних щурят не спостерігалось вірогідного зниження рівня акумуляції «пептидного» гліцину в присутності як легалону, так і екстракту розторопші, що збігається з даними, які були отримані раніше [9]. Слід зауважити, що при високому рівні акумуляції «пептидного» гліцину в усіх групах АПС від інтактних щурят спостерігалися суттєві відхилення від середньої, що, вочевидь, віддзеркалює широкий діапазон активності відповідних гідролітичних і транспортних систем ентероцитів. Ефект гальмування транспорту «пептидного» гліцину є вірогідним тільки в групі препаратів, інкубованих в присутності екстракту календули (на 24 %, $P=0,031$; див. табл. 2).

У щурят — нащадків опромінених тварин не спостеріга-

Таблиця 1

Акумуляція мальтози з її 5 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки двомісячних щурят у присутності легалону й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули, $M \pm m$, $n=5$

Група	Маса, г	Субстрат, ммоль/л			
		1	2	3	4
		Мальтоза	Мальтоза + розторопша	Мальтоза + календула	Мальтоза + легалон
Інтактні тварини	58,30±1,89	26,098±1,450	20,20±2,21 $P_{1-2}=0,05$	12,41±1,69 $P_{1-3}<0,001$	28,01±3,34
Нащадки F_1 опромінених тварин	70,00±1,29 $P=0,001^*$	13,35±1,04	19,22±1,91 $P_{1-2}=0,027$	14,50±1,76	17,14±2,31

Примітка. У табл. 1, 2: * — розбіжності порівняно з групою інтактних тварин.

Таблиця 2

Акумуляція гліцил-гліцину з його 5 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки двомісячних щурят у присутності легалону й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули, $M \pm m$, $n=5$

Група	Маса, г	Субстрат, ммоль/л			
		1	2	3	4
		Гліцин	Гліцин + розторопша	Гліцин + календула	Гліцин + легалон
Інтактні тварини	56,10±2,79	54,89±4,36	48,48±4,84	40,70±3,23 $P_{1-3}=0,031$	44,20±3,31
Нащадки F_1 опромінених тварин	66,50±2,38 $P=0,022^*$	34,44±2,43	32,74±1,41	31,90±1,66	26,84±1,47 $P_{1-4}=0,028$



лося впливу екстрактів розторопші та календули на акумуляцію «пептидного» гліцину в кишкові препарати. Вірогідне зниження рівня акумуляції гліцину відбувалося лише за наявності в інкубаційному середовищі легалону (на 60 %, $P=0,028$), що свідчить про відмінність його впливу порівняно з ефектом екстракту розторопші. Це, у свою чергу, є непрямим доказом того, що в реалізації мембранотропних ефектів силімаринвмісного екстракту розторопші силімарину належить не головна роль.

Таким чином, ефекти рослинних екстрактів щодо акумуляції обох димерних субстратів (вуглеводної та білкової природи) є суттєво різними. Однак слід зауважити, що оскільки ферментативно-транспортний конвеєр для мальтози є двокомпонентним (гідролітична та транспортна системи), то для реалізації гальмівного впливу на транспорт М-глюкози в кишкові препарати вистачить впливу або на гідролітичну, або на транспортну його складову. Натомість стимулювальний ефект може бути реалізований тільки через вплив на обидві складові ферментативно-транспортного конвеєра, тобто стимулювальний ефект екстракту розторопші на акумуляцію М-глюкози кишковими препаратами реалізується через вплив як на сахаразно-ізомальтазний гідралазний комплекс, так і на транспортну систему. Окрім того, для реалізації ефектів рослинних препаратів має значення локалізація фрагментів ферментативно-транспортного конвеєра в ентероциті. Так, стимулювальний вплив екстракту розторопші на транспорт М-глюкози, вірогідно, пов'язаний з мембранотропними ефектами розторопші [10], оскільки обидва фрагменти ферментативно-транспортного конвеєра, що відповідає за гідроліз і транспорт мальтози, локалізо-

вані на апікальній мембрані ентероцита. Відсутність стимулювального впливу екстракту розторопші на гідроліз і транспорт гліцил-гліцину, скоріш за все, можна пояснити тим, що транспортну систему для вільного гліцину локалізовано на апікальній мембрані ентероцита, внаслідок чого вона може зазнавати прямого впливу екстракту, а гліцил-гліцин-дипептидаза, яка гідролізує пептид, локалізована інтрацелюлярно, тому є менш доступною для безпосередньої дії екстракту.

Виходячи з цього, можна припустити, що різниця між ефектами легалону та екстракту розторопші на функціонування гідролітичних і транспортних систем для обох димерних субстратів може бути зумовлена мембранотропними властивостями не стільки силімарину, скільки інших компонентів комплексного екстракту розторопші: поліненасичених жирних кислот, жиророзчинних вітамінів, вільних амінокислот тощо.

Висновки

1. Виявлено невідповідність маси тіла тварин функціональній здатності тонкої кишки до перетравлення димерних субстратів різної природи (білкової та вуглеводної). Так, на фоні більшої маси тіла щурят — нащадків опромінених тварин — порівняно з масою тіла щурят інтактної групи контрольні показники акумуляції М-глюкози та «пептидного» гліцину були вірогідно нижчими (на 50 і 37 % відповідно).

2. Наявність екстракту розторопші в інкубаційному середовищі призводила до вірогідного зниження рівня акумуляції М-глюкози (на 22 %) у інтактних тварин і до вірогідного підвищення його (на 30,5 %) — у нащадків опромінених тварин. Присутність легалону в інкубаційному середовищі не впливала на рівень акумуляції М-глюкози як у інтактних щу-

рят, так і у нащадків опромінених тварин.

3. Присутність екстракту розторопші в інкубаційному середовищі не впливала на рівень акумуляції «пептидного» гліцину як у інтактних щурят, так і у нащадків опромінених тварин. Наявність легалону в інкубаційному середовищі вірогідно знижувала рівень акумуляції «пептидного» гліцину у нащадків опромінених тварин.

4. Висловлюється припущення про те, що регуляторні ефекти комплексного екстракту розторопші реалізуються завдяки не стільки силімарину, скільки іншим компонентам екстракту.

5. Виявлено вірогідний гальмівний вплив екстракту календули на акумуляцію як М-глюкози, так і «пептидного» гліцину тільки в інтактних тварин (на 52 та 24 % відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбань Е. М., Осипов М. В., Топольнікова Н. В. Вікові особливості вмісту глюкокортикоїдів і толерантності організму до глюкози у щурів, підданих дії іонізуючого опромінення // *Фізіол. журн.* — 2006. — Т. 52, № 2. — С. 175.
2. Коненков В. И., Труфакин В. А. Генетические различия в реакции иммунной системы человека и экспериментальных животных на радиационные воздействия // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 312-316.
3. Бариляк І. Р., Бердишев Г. Д., Бонь О. В. Генофонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження // *Цитология и генетика.* — 2001. — № 3. — С. 69.
4. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Фармакологічна корекція транспорту глюкози в тонкій кишці нащадків опромінених тварин // *Одес. мед. журнал.* — 2006. — № 2 (94) — С. 29-33.
5. Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е. Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // *Физиол. журн. СССР.* — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.
6. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Спосіб корекції



функціонального стану транспортних систем тонкої кишки // Декларац. патент на корисну модель. — (11) 10460. — (51) 7 А61К35/78, А61Р1/00. — (46). 15.11.2005. Бюл. № 11.

7. Scott T. A., Melvin E. N. The determination of hexoses with antrone // *Analyt. Chem.* — 1953. — Vol. 25. — P. 1656-1658.

8. Уголев А. М., Тимофеева Н. М. Определение пептидазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л.: Наука, 1969. — С. 178-181.

9. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Вплив деяких рослинних екстрактів на транспорт вуглеводних та пептидних субстратів *in vitro*

// Досягнення біології та медицини. — 2006. — № 1 (7). — С. 9-13.

10. Влияние растительных экстрактов на транспорт глицина аккумулялирующими препаратами слизистой тонкой кишки крыс / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багірова, А. Г. Васильева // *Вісн. мор. медицини.* — 2004. — № 2. — С. 68-72.

УДК 616-071+615.244+616-08+612.014.46+616.36-002

Л. М. Шеремета

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ, ВИКЛИКАНОМУ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Івано-Франківський державний медичний університет

Вступ

Печінка є головним органом метаболізму людського організму з понад 70 функціями, які забезпечуються процесами, що відбуваються у гепатоцитах. До основних захворювань печінки належать жирова інфільтрація печінки, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз [1].

Проблема гепатитів є актуальною у сучасній гастроентерології. Зростання захворюваності серед населення та розвиток тяжких наслідків, зокрема цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, зростає з кожним роком. Так, за останні 5 років кількість випадків гепатитів в Україні зросла на 76,6 %, а розвиток цирозу печінки — на 75,6 % [2]. Причини розвитку гепатитів різноманітні: інфекція (віруси), зловживання алкоголем, тривале приймання лікарських засобів, що мають гепатотоксичну дію (протитуберкульозні, протипухлинні та ін.), порушення імунної системи, обміну речовин, контакт із хімічними токсикантами на виробництві та в побуті тощо [3].

Важливе місце в лікуванні гепатитів посідають гепатопротектори [4; 5]. Сьогодні у нашій країні зареєстровано понад 80 різних препаратів, які зараховано до групи гепатопротекторів [6]. Традиційно до них належать рослинні поліфенольні засоби (карсил, легалон, левасил, лів-52, гепабене, гепатофальк планта, карсил, дарсил та ін.) та препарати «есенціальних» фосфоліпідів (ліолів, есенціале, ессель, ліпін, ліолів, лецитин та ін.). Оскільки при будь-якому захворюванні печінки відмічається ушкодження мембран гепатоцитів, то очевидна доцільність призначення терапії, яка покращує та відновлює функції клітинних мембран і забезпечує гальмування процесу руйнування клітин [6]. Разом із тим, патогенетично обґрунтованим є застосування препаратів, що пригнічують активність вільнорадикального окиснення і сприяють посиленню антиоксидантного захисту організму [7–9]. Отже, можна вважати доцільним проведення поглибленого вивчення фармакопрофілактичних і лі-

кувальних властивостей ліпосомального кверцетину (ЛК) в експерименті та клініці.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності ЛК при гострому гепатиті (ГГ), спричиненому тетрахлорметаном (ТХМ), та його впливу на активність процесів ПОЛ, стан АОЗ і мікроструктуру печінки.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 50 дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою (250±15) г. Усі тварини були поділені на 5 експериментальних груп: 1-ша — інтактні тварини; 2-га — ГГ (нелікований контроль); 3-тя — тварини з ГГ, ліковані ЛК дозою 2 мг на 1 кг маси тіла; 4-та — тварини з ГГ, ліковані силібором всередину дозою 25 мг/кг; 5-та — тварини з ГГ, ліковані 50%-м олійним розчином токоферолу ацетату підшкірно дозою 50 мг/кг. Тваринам протягом 4 діб щодня вводили підшкірно 50%-й олійний розчин ТХМ із розрахунку 4 мл/кг [10]. Антиоксидантну терапію тривалістю 7 днів починали



через добу після останнього введення гепатотоксину. Евтаназію тварин виконували на 7-й день лікування під ефірним наркозом. Морфологічні та гістохімічні дослідження проводили згідно з [11].

Визначали такі біохімічні показники: вміст дієнових кон'югатів (ДК) і ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у гомогенаті печінки та сироватці крові, активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, церулоплазміну (ЦП) та каталази [12]. Результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Введення ТХМ викликало у щурів виражену інтоксикацію з розвитком токсичного ГГ. При цьому виживання тварин, лікованих ЛК, було таким, як і інтактних щурів, лікованих силібором, — 90 %, а летальність нелікованих тварин і лікованих токоферолом була високою (рис. 1).

Наприкінці експерименту було проведено вимірювання маси тіла тварин. На 7-й день від початку лікування відмічено і зміну маси тіла експериментальних тварин. У інтактних щурів спостерігали приріст маси тіла у середньому на 3 %, а у нелікованих — зменшення на 7 %; у тварин, що отримували лікування ЛК, силібором і токоферолу ацетатом, суттєвої втрати маси не спостерігали.

лось — її зміни були в межах від 3 до 4,5 % порівняно з початковою (рис. 2).

Ушкоджуюча дія вільних радикалів на ліпіди мембран гепатоцитів є основною ланкою патогенезу гепатитів і цирозу [13; 14]. За результатами дослідження біохімічних показників й активності процесів ПОЛ виявлено відповідні зміни. Спостерігалось збільшення вмісту інтермедіатів ліпопероксидації в сироватці крові нелікованих тварин: вміст ДК збільшився на 69,4 % ($P < 0,05$), а вміст кінцевого продукту ПОЛ — ТБК-АП — підвищився на 27,7 % ($P < 0,05$). Активність АлАТ зросла у 4 рази ($P < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами, а рівень АсАТ підвищився у 2,8 рази ($P < 0,05$). Паралельно із активацією процесів ПОЛ і цитолізу при ГГ спостерігався дисбаланс ферментів антиоксидантного захисту.

При застосуванні ЛК відзначалося зменшення вмісту маркерів цитолізу у сироватці крові. Зокрема, рівень АлАТ знизився на 60 % ($P < 0,05$) при введенні ЛК дозою 2 мг/кг. Активність АсАТ теж була меншою, а саме на 38,8 % ($P < 0,05$). Введення ЛК сприяло покращанню стану системи АОЗ. Зросла активність каталази гомогенату печінки, яка була різко знижена у нелікованих тварин. При введенні ЛК дозою 2 мг/кг її збільшення становило 74,4 % ($P < 0,05$) і мало відрізнялося від величин у

здорових тварин. Концентрація ДК під впливом силібору порівняно з нелікованими тваринами у сироватці крові зменшилася на 14 % ($P < 0,05$), а вміст ТБК-АП — на 25 % ($P < 0,05$) і не значно відрізнявся від показників тварин, лікованих ЛК. Силібор проявляв менш виражений позитивний вплив на активність ферментів АОЗ: активність ЦП зменшилася на 9 % ($P < 0,05$), активність каталази зросла 68 % ($P < 0,05$). Ці дані вірогідно відрізнялися ($P < 0,05$) від таких при введенні ЛК.

Токоферол теж сприяв нормалізації показників ПОЛ. Так, при введенні токоферолу активність ЦП зменшувалась на 11,5 % ($P < 0,05$), активність каталази зростала на 70 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем.

Морфогістологічні дослідження корелювали зі змінами біохімічних показників. Так, у мікропрепаратах печінки нелікованих тварин відмічали дифузну зернисту, вакуольну дистрофію гепатоцитів, численні дрібні, місцями більш поширені інфільтрати з нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів (рис. 3). Спостерігалися ділянки некрозу гепатоцитів із руйнуванням ядер.

У деяких мікропрепаратах цієї групи тварин поряд із некротизованими гепатоцитами трапляються гепатоцити зі збільшеними гіперхромними ядрами.

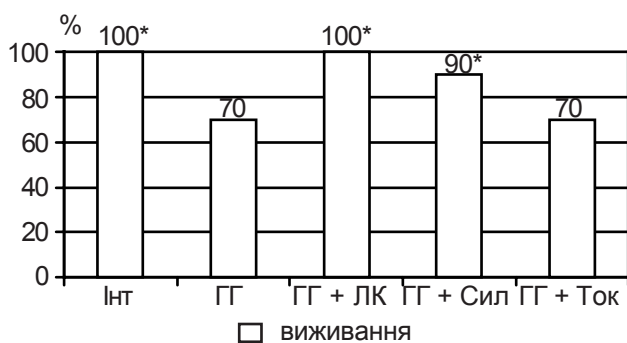


Рис. 1. Вплив ЛК і препаратів порівняння на виживання тварин із гострим тетрахлорметановим гепатитом: * — $P < 0,05$ відносно нелікованих і лікованих токоферолом тварин; Інт — інтактні; ГГ + Сил — ліковані силібором; ГГ + Ток — ліковані токоферолом

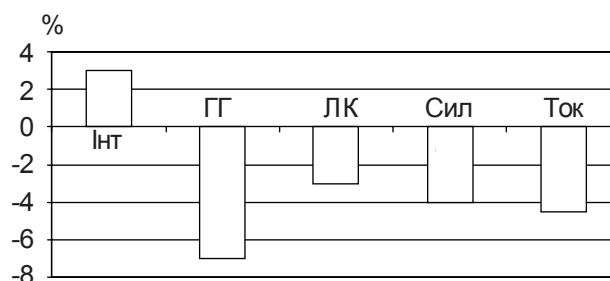


Рис. 2. Вплив ліпосомального кверцетину і препаратів порівняння на масу тіла тварин із гострим гепатитом: Інт — інтактні; ГГ — неліковані контрольні; ЛК — ліковані ліпосомальним кверцетином; Сил — ліковані силібором; Ток — ліковані токоферолом

При лікуванні тварин із ГГ силібором, у більшості випадків у препаратах печінки щурів спостерігалася дифузна зерниста дистрофія (рис. 4). У перипортальній фіброзній тканині відзначали помірну інфільтрацію з нейтрофільних лейкоцитів, макрофагів, лімфоцитів.

При застосуванні токоферолу ацетату для лікування ГГ у печінці щурів спостерігалася переважно вакуольна дистрофія гепатоцитів (рис. 5).

В окремих гепатоцитах відмічено явища зернистої дистрофії.

У мікропрепаратах печінки тварин з ТХМ гепатитом, лікованим ЛК, дистрофії гепатоцитів, осередків некрозу не спостерігали. У фіброзній тка-

нині портальних трактів знаходили поодинокі інфільтрати з лімфоцитів, макрофагів. Ядра деяких гепатоцитів збільшені, гіпертрофовані, що узгоджується із даними літератури [15]. Трапляються поодинокі двоядерні клітини (рис. 6).

Висновки

1. Виявлено значний гепатопротекторний ефект ЛК в експериментах на щурах, яким моделювали гострий ТХМ гепатит.

2. Введення ЛК дозою 2 мг/кг значно зменшувало летальність тварин, активність вільнорадикального окиснення та сприяло підвищенню АОЗ.

3. Гістоструктурні дослідження підтвердили протекторну дію ЛК стосовно гепато-

цитів, що можна пояснити мембраностабілізуючим впливом ліпосом і вираженою антиоксидантною дією кверцетину.

4. Ефект ЛК прирівнюється до дії еталонних гепатопротекторів, використаних як референс-препарати, а за деякими показниками перевищує їх вплив.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробити рекомендації для клінічного дослідження гепатопротекторних властивостей вітчизняного препарату ліпосомального кверцетину, оскільки його ефективність доведена в експерименті, а частота розвитку гепатитів і цирозу печінки є високою.

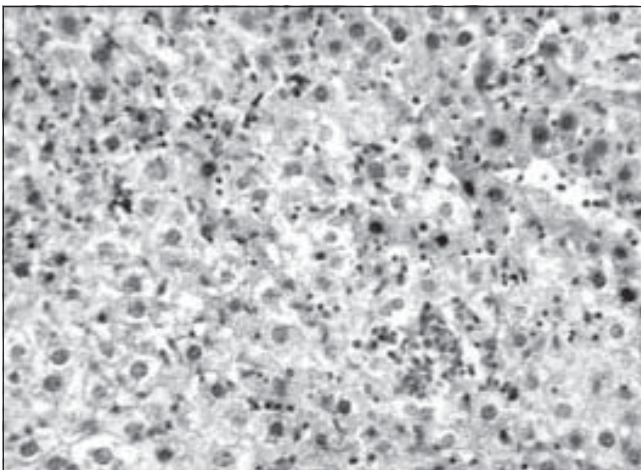


Рис. 3. Печінка щура з гострим тетрахлорметановим гепатитом. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: 7x40

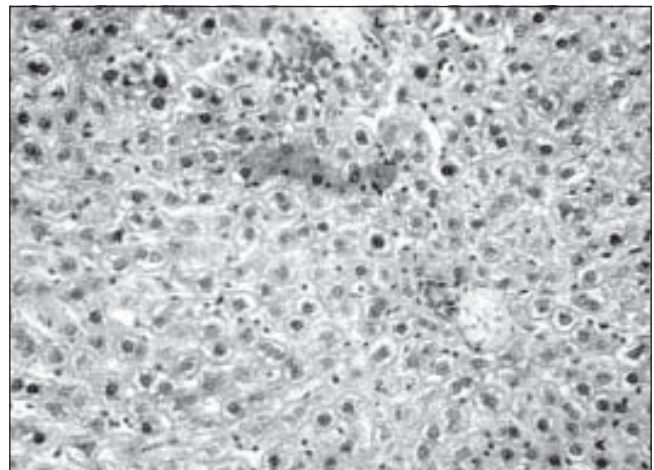


Рис. 4. Печінка щура з гострим тетрахлорметановим гепатитом, лікованим силібором. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: 7x40

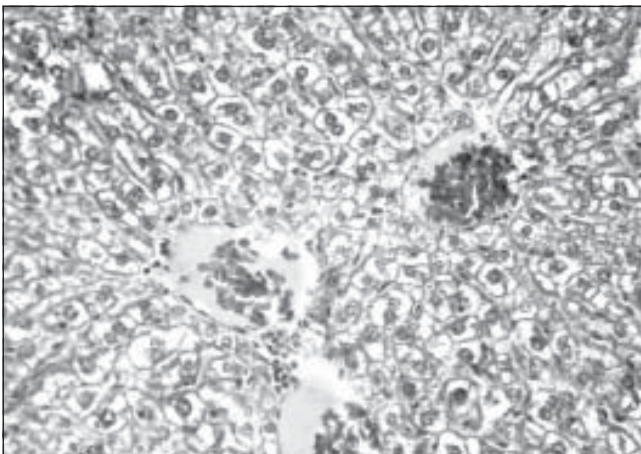


Рис. 5. Печінка щура з тетрахлорметановим гепатитом, лікованим токоферолу ацетатом. Забарвлення пікрофуксином за Маллорі. Зб.: 10x20

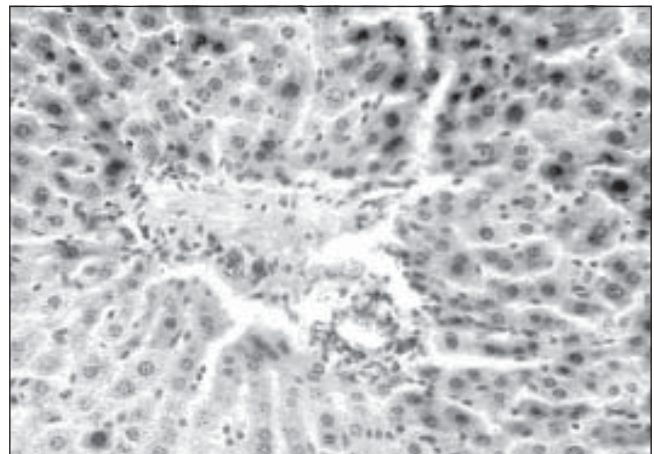


Рис. 6. Печінка щура з гострим тетрахлорметановим гепатитом, лікованим ліпосомальним кверцетином. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: 7 x 40



ЛІТЕРАТУРА

1. Королева Л. Р. Современные гепатопротекторы // Рос. мед. журнал. — 2005. — № 2. — С. 35-37.
2. Харченко Н. В., Анохина Г. А. Клиническая гастроэнтерология. — К.: Здоров'я, 2000. — 250 с.
3. Бабак О. Я. Хронические гепатиты. — К.: АО «Изд-во Блиц-Информ», 1999. — 208 с.
4. Скакун Н. П., Охримович Л. М., Шманько В. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь, 1995. — 272 с.
5. Дроговоз С. М., Бородина Т. В., Деримедвідь Л. В. Экспериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів // Ліки. — 1998. — № 5. — С. 32-35.
6. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісн. фармакол. та фармації. — 2001. — № 3-4. — С. 18-25.
7. Изучение влияния препарата «Силицетин» на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита / Л. В. Деримедведь, В. Г. Демьяненко, Салих Бодри Хамам, Д. В. Демьяненко // Фармаком. — 2004. — № 3. — С. 45-47.
8. Гепатопротекторні властивості препарату ліпін при хронічному токсичному ураженні печінки в експерименті / О. В. Стефанов, В. М. Коваленко, М. І. Козлов, О. А. Писарев // Ліки. — 1997. — № 3. — С. 16-19.
9. Дроговоз С. М., Журавель О. В. Фосфолипидные препараты в гепатологии: реалии и перспективы // Провизор. — 1998. — № 12. — С. 35-37.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 321-333.
11. Меркулов Г. А. Курс патолого-гистологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 422 с.
12. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 63-64, 66-68.
13. Britton R. S., Bacon B. R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepato-Gastroenterology. — 1994. — Vol. 41, N 4. — P. 343-348.
14. Герасимова О. О. Експериментальне дослідження впливу на процеси вільнорадикального окислення нового гепатопротектора піфламіну // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 44-46.
15. Бондарев Є. В. Патоморфологічне дослідження гепатопротекторних властивостей грацеолу при гострому токсичному гепатиті // Вісн. фармації. — 2004. — № 1 (37). — С. 71-73.





УДК 616.314.17-002.4-08:533.5

О. А. Бас, А. М. Седлецька, Н. А. Івченко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ДОЗОВАНОГО ВАКУУМУ І ЛЕЦИТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Одеський державний медичний університет

Захворювання пародонта набули чималого розповсюдження серед населення земної кулі. За даними ВООЗ, 40–50 % дітей та майже 100 % дорослих мають цю патологію. У 15-літньому віці тільки у 1–8 % підлітків здоровий пародонт, у 9,7 % виявлені генералізовані захворювання, а на одного обстеженого припадає всього 0,04–2,05 неушкоджених секстантів [1; 2].

З віком інтенсивність і розповсюдженість запальних процесів у пародонті зростає. У підлітків із гінгівітом у 2–6 % випадків рентгенологічно визначаються деструктивні зміни. Якщо у 18–24 років інтактний пародонт виявляється в 12,0 % осіб, у 25–34 років — у 1,8 %, то серед обстежених віком понад 35 років у 100 % випадків виявлена патологія пародонта [3; 4].

Генералізований пародонтит, для якого характерний запально-дистрофічний процес у пародонті, має прогресуючий, частіше хронічний перебіг, у багатьох випадках призводить до тяжких ускладнень, імунологічних порушень, метаболічних розладів, гіпоксії, втрати зубів. Багатофакторний патогенетичний вплив

на організм хворого може бути причиною хроніосепсису, супроводжується втратою мінеральних та органічних компонентів кістки, знижує резистентність організму до інфекційних та інших захворювань, призводить до сенсibiliзації, негативно впливає на функцію травлення, психоемоційну сферу [5; 6].

Ефективність лікування захворювань пародонта визначається, як відомо, тривалістю досягнутої ремісії. Велике значення при цьому надається якості превентивної терапії, яка закріплює та продовжує досягнутий терапевтичний ефект. Одним із шляхів розв'язання цієї проблеми є оптимізація методів превентивної терапії, яка, в першу чергу, базується на використанні фізичних факторів, серед яких особливе місце посідає локальний дозований вакуум.

Дані наукових досліджень свідчать, що при різних формах і ступенях тяжкості захворювань пародонта лікування наражається на чималі труднощі у зв'язку з багатьма можливими етіопатогенетичними місцевими та загальними ендогенними й екзогенними факторами, що зумовлюють різні

клінічні прояви та перебіг захворювання [7–9].

Останнім часом спостерігається зміна структури населення країн Європи, а саме зростання кількості літніх людей, що потребує перегляду програм профілактики і надання стоматологічної допомоги цим людям. На жаль, у вітчизняній літературі є лише поодинокі наукові роботи про розповсюдженість, особливості перебігу та лікування генералізованого пародонтиту в осіб літнього віку [10].

Відомо, що на стан тканин пародонта істотно впливає загальний стан здоров'я людини. І це особливо стосується літніх людей, у яких на фоні фізіологічного процесу старіння прогресують хронічні захворювання, такі як гіпертонічна хвороба, атеросклероз судин, остеохондроз тощо. Останніми роками виявлено взаємозв'язок між пародонтитом й атеросклерозом, які виділені в групу вільнорадикальної патології [3; 11].

Протягом останніх десятиліть особлива увага науковців спрямована на вивчення порушень ліпідного обміну у хворих на генералізований пародонтит. Встановлена роль



перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у патогенезі пародонтиту, що є причиною ушкодження та деструктуризації клітинних мембран унаслідок гідролізу фосфоліпідів під дією активованої фосфоліпази A2 [5; 6].

Становлять чималий інтерес дослідження пародонтопротекторних ефектів препаратів на основі есенціальних фосфоліпідів, мембраностабілізуюча дія яких досягається внаслідок безпосереднього вбудовування молекул фосфоліпідів у структуру ушкоджених мембран, заміщення дефектів і відновлення порушеної бар'єрної функції та цілості ліпідного бішару клітинних мембран [12].

Також визначено, що при фізіологічному процесі старіння організму відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ і виникає недостатність антиоксидантної системи (АОС), що вказує на необхідність застосування антиоксидантних і мембраностабілізуючих препаратів, до яких належить лецитин, при генералізованому пародонтиті (ГП) у літніх людей. Попередніми дослідженнями встановлено, що лецитин (фосфатидилхолін), окрім своєї основної біологічної функції — мембранної, здатний проявляти виражені антиоксидантні, гіполіпідемічні, остеотропні властивості і конкурентно інгібувати фосфоліпазу A2 [13].

З усього викладеного випливає, що проблема патології пародонта залишається актуальною і може бути розв'язана тільки при застосуванні комплексних патогенетично обґрунтованих шляхів досягнення стабілізації патологічного процесу. Потрібно розробити методику терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит з урахуванням структури й особливостей клінічного перебігу захворювань пародонта в осіб різного віку.

Метою дослідження стало обґрунтування та вивчення

ефективності превентивного лікування і профілактики генералізованого пародонтиту у літніх пацієнтів за допомогою локального дозованого вакууму (ЛДВ) та комплексного використання лецитину.

Матеріали та методи дослідження

Клінічні дослідження проведені у 99 хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту I і II ступеня, віком 61–72 років (1-ша група — 45 хворих; 2-га група — 54 особи).

Уточнювали анамнез захворювання, визначали загальний соматичний стан. Стан пародонта оцінювали візуально, визначали пародонтальні індекси (ПІ) РМА, СРІТН, Рассела, проводили пробу Шиллера — Писарева, реєстрували гігієнічні індекси (ГІ) Гріна — Вермільона (ОНІ-S) і Федорова — Володкіної, індекси кровоточивості, глибину пародонтальних кишень (ПК), утрату кісткової тканини (УКТ), рухливість зубів, гноєтечу, стійкість капілярів [8]. У хворих натще брали ротову рідину та ротові змиви. Визначали швидкість слиновиділення (мл/хв), рН і буферну ємність слини. У ротових змивах підраховували кількість лейкоцитів і клітин епітелію. В ротовій рідині визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) [14].

Обов'язково проводили рентгенологічні дослідження, визначали деструкцію кістки альвеолярного відростка. Результати лікування визначали після проведеного курсу (через 1 міс) та кожні 6 міс протягом 2 років.

Усім хворим проводили загальноприйняті заходи: професійну гігієну порожнини рота, санацію ротової порожнини, місцеву антимікробну та протизапальну терапію, електрофорез, за показаннями — хірургічні та ортопедичні втру-

чання. Курс лікування складався з 5–8 відвідувань, залежно від тяжкості стану. Режим догляду за порожниною рота був звичайним для пародонтологічних хворих.

Хворі 1-ї групи одночасно з базовою терапією чистили зуби зубною пастою «Пародонтекс» двічі на день, вранці та ввечері, протягом 6 міс.

У 2-й групі хворим одночасно з основною загальноприйнятною терапією призначали чистення зубів пастою «Лецитинова» двічі на день, вранці та ввечері, і прийом лецитину всередину по 5 г на добу протягом 6 міс. Після проведення базисної терапії пацієнти обох груп вдома самостійно проводили ЛДВ протягом тижня за допомогою спеціального вакуумного пристрою. Процедури виконували на 6–8 ділянках кожної щелепи, тривалість кожної процедури — 1 хв.

Пацієнти (обох груп) після завершення комплексного лікування самостійно виконували ЛДВ вдома щомісяця протягом тижня. Хворим із I ступенем ГП один раз на рік проводили професійну гігієну порожнини рота, а II ступеня — двічі на рік.

Результати дослідження оброблялися методами математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на персональному комп'ютері IBM PC у пакетах «Statgraphic-2,3» і «Statistica-5».

Результати дослідження та їх обговорення

З метою превентивного лікування запальних захворювань пародонта сконструйовано пристрій для використання локального дозованого вакууму середнього ступеня (520,0–533,3 гПа, або 390–400 мм рт. ст. залишкового тиску), призначений для застосування хворими в домашніх умовах. Вакуумний пристрій складається з патрубків для підсмоктування повітря, камери попереднього розрідження, вакуум-



ного клапана, вакуумметра, сполучної трубки та вакуумної кювети. Хворий прополіскує порожнину рота водою, укладає вакуумну кювету на слизову оболонку в проекції коренів зубів, створює у вакуумній магістралі необхідне розрідження (520,0–533,3 гПА), яке реєструється за висотою підняття гумової мембрани у вакууметрі (до червоної лінії), і за допомогою дзеркала спостерігає за моментом утворення гематоми [15].

Попередні наші дослідження свідчать, що під впливом ЛДВ у щурів при спонтанному пародонтиті врегульовувався рівень РНК, стабілізувався процес резорбції альвеолярних відростків щелеп, зменшувалися структурні ознаки запалення ясен, нормалізувались окисно-відновні процеси, білковий та вуглеводний обмін у пародонті. Досягнутий ефект зберігався у щурів до 2 міс, що підтверджує превентивну дію дозованого вакууму середнього ступеня при пародонтиті [16].

Отримані дані свідчать про те, що при старінні організму у хворого на пародонтит під впливом лецитину відбувається посилення регенерації, але, що більш важливо, відзначається інгібування одного з головних факторів генералізованого пародонтиту — процес ПОЛ. За допомогою ЛДВ регулюється енергетичний обмін, відновлюється мікроциркуляція, стабілізується процес резорбції альвеолярних відростків щелеп.

Порівняльний аналіз стану тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит показав деякі особливості перебігу захворювання в осіб похилого віку. В усіх обстежених були досить високі показники ГІ, що свідчить про низький рівень гігієни ротової порожнини (Гріна — Вермільона 2,5–3,5 бала). У структурі ГІ Гріна — Вермільона у хворих показник зубного каменя значно перевищує показник зубного нальоту (рис. 1).

Індекс РМА вірогідно підвищується у людей похилого віку з ГП I, II ступеня порівняно з особами групи порівняння: $(2,5 \pm 0,1)$ і $(2,0 \pm 0,1)$ бала відповідно ($P < 0,05$), що характерно для тривалого хронічного запалення пародонта (рис. 2). У хворих похилого віку ясна переважно блідо-рожевого кольору, з ознаками дистрофії й атрофії, часто спостерігається рецесія ясен. Глибина пародонтальних кишень менша у

пацієнтів старшої групи в середньому на 1 мм. Це є наслідком глибоких порушень мікроциркуляції, атеросклеротичних змін судин пародонта, превалюванням дистрофічних процесів над запальними.

Показники ПІ Рассела, рухливість зубів вірогідно вищі в осіб похилого віку, ніж у молодих пацієнтів, що пов'язане з генералізацією процесу деструкції альвеолярного відростка (рис. 3). Рентгенологічні

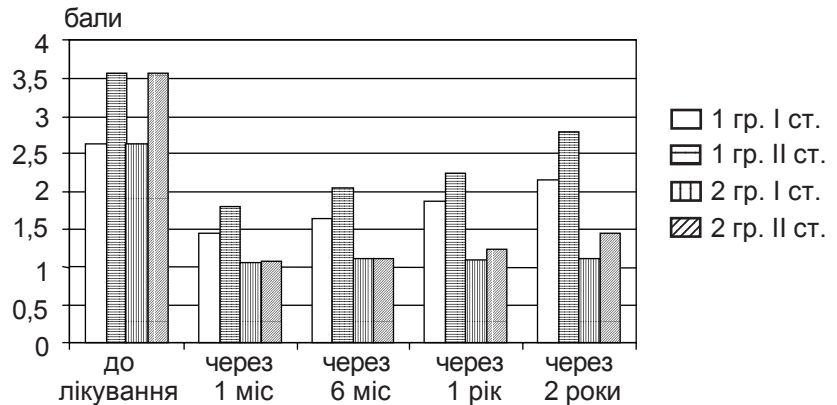


Рис. 1. Показники індексу Гріна — Вермільона у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

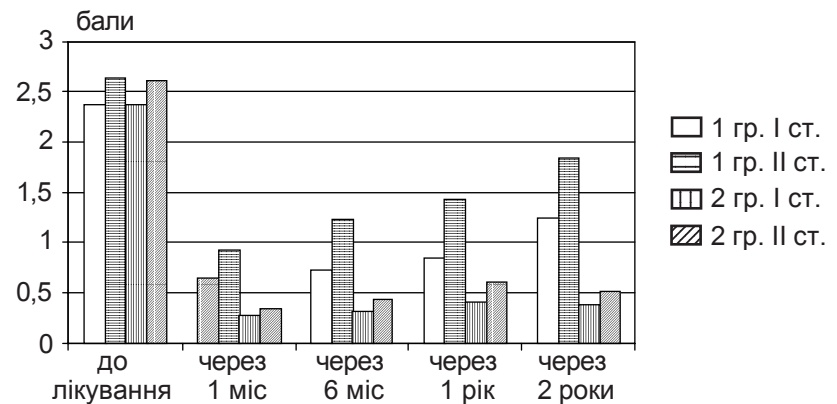


Рис. 2. Показники індексу РМА у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

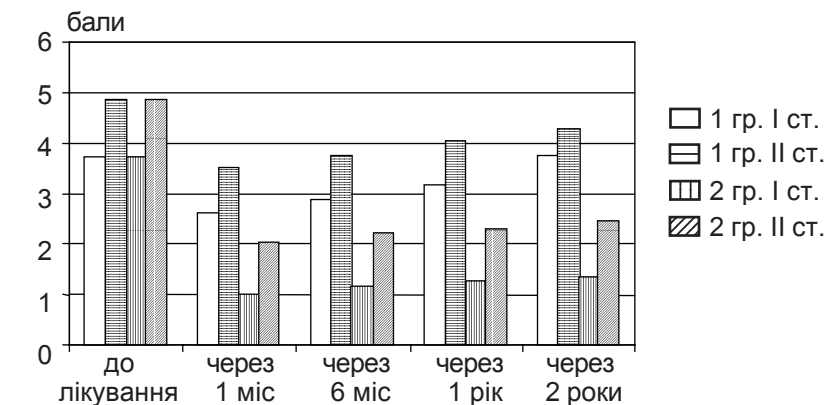


Рис. 3. Показники індексу ПІ Рассела у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину



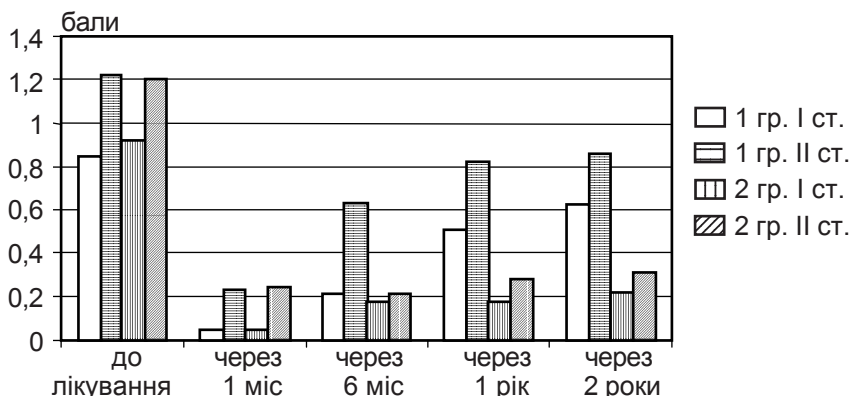


Рис. 4. Показники кровоточивості у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

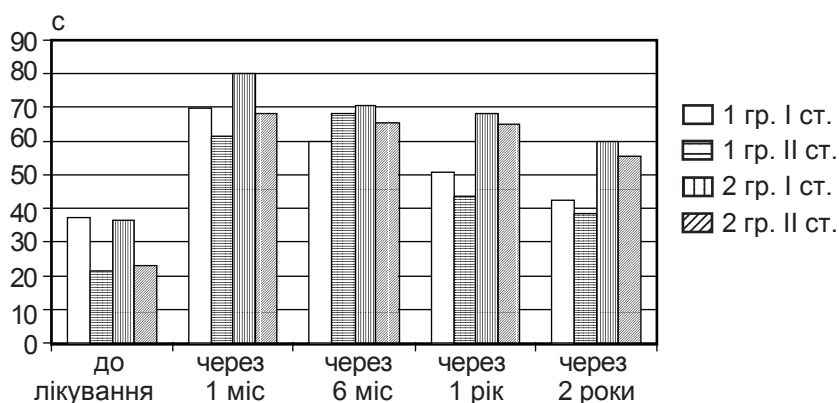


Рис. 5. Показники стійкості капілярів у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

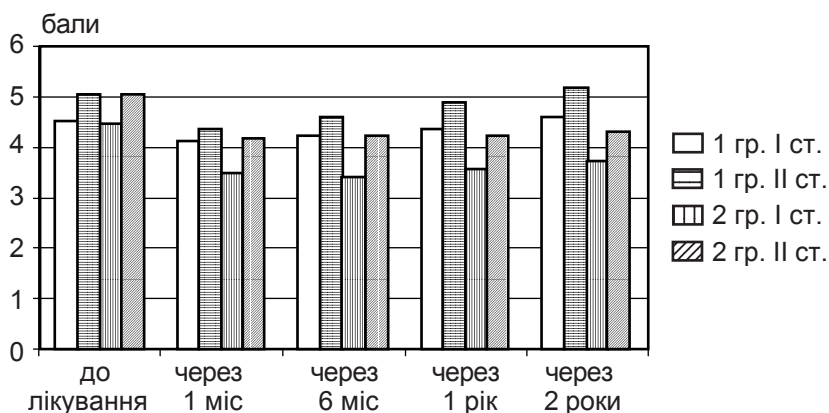


Рис. 6. Показник утрати кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

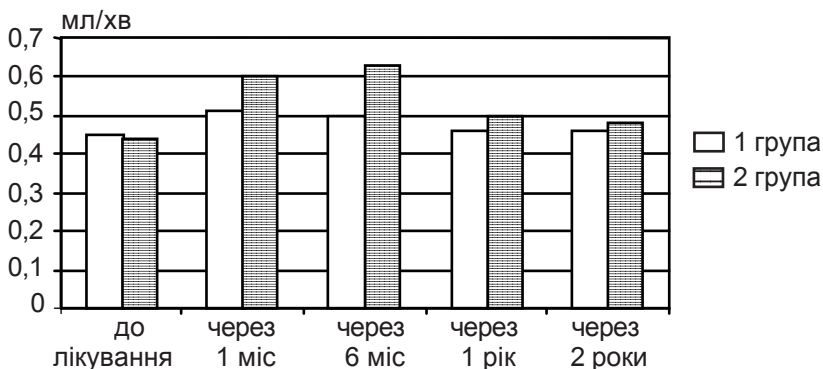


Рис. 7. Швидкість слиновиділення у хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

дослідження щелеп показали, що у хворих на ГП I, II ступеня похилого віку переважає горизонтальний тип резорбції альвеолярного відростка. У літніх людей також виявлено зниження інтенсивності міграції лейкоцитів, кількості клітин епітелію, що вказує на порушення неспецифічного імунітету та процесу регенерації епітелію слизових оболонок.

Результати дослідження стану ПОЛ і АОС у ротовій рідині хворих на ГП свідчать, що в осіб похилого віку вміст МДА вищий, а активність ГР і ГП нижча, ніж у осіб молодого віку, що вказує на інтенсифікацію ПОЛ і недостатність АОС при фізіологічному старінні організму та на необхідність використання антиоксидантних, мембраностабілізуючих засобів у хворих на ГП, особливо літніх.

На основі вивчення особливостей перебігу і деяких механізмів розвитку ГП, особливо з урахуванням їх у осіб похилого віку, та за результатами попередніх досліджень були визначені основні напрямки в лікуванні та превентивній терапії ГП: покращання мікроциркуляції, введення антиоксидантних і мембранотропних засобів у тканини пародонта, стимуляція остеогенезу та репаративної регенерації структур пародонта з допомогою зубної пасту «Лецитинова», введення лецитину всередину та використання дозованого локального вакууму середнього ступеня (520,0–533,3 гПА) в домашніх умовах.

Після проведеного комплексного курсу лікування (через 1 міс) у хворих на ГП знизився ГІ в 1,7–2,5 рази, в 4–5 разів — пародонтальні індекси, значно зменшилася кровоточивість, глибина патологічних кишень, рухливість зубів, в 2–3 рази підвищилася стійкість капілярів, зменшилася УКТ ($P < 0,05$ – $0,001$; рис. 1–7).

Після завершення курсу лікування відзначалося вірогід-

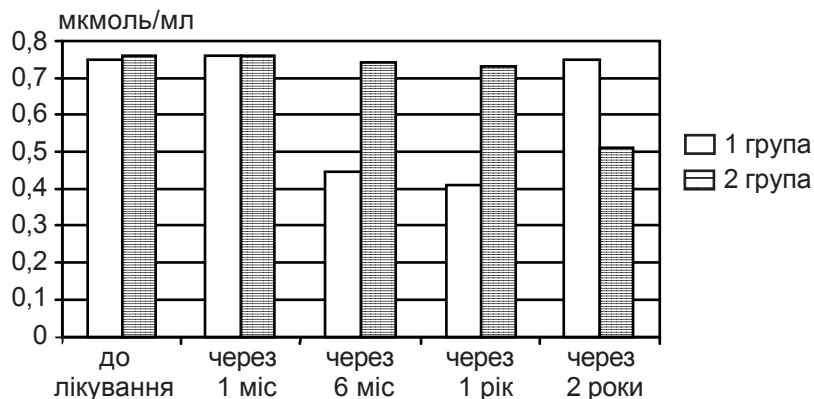


Рис. 8. Вміст МДА у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

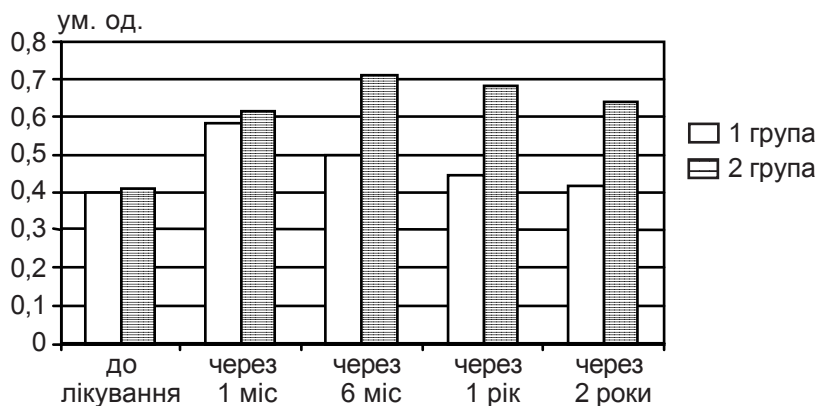


Рис. 9. Активність СОД у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

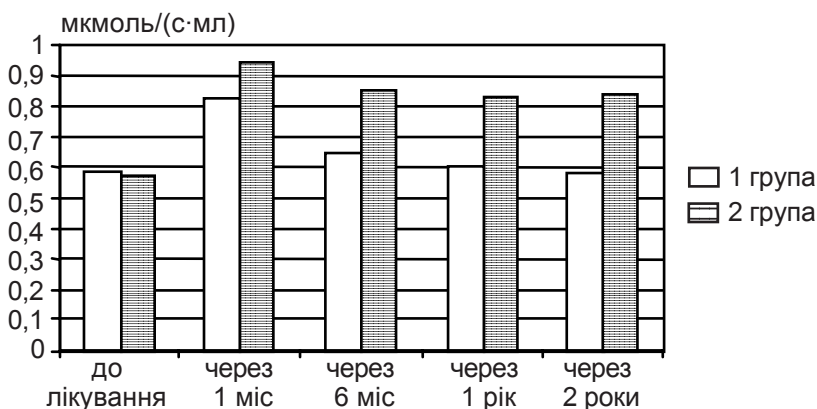


Рис. 10. Активність ГР у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

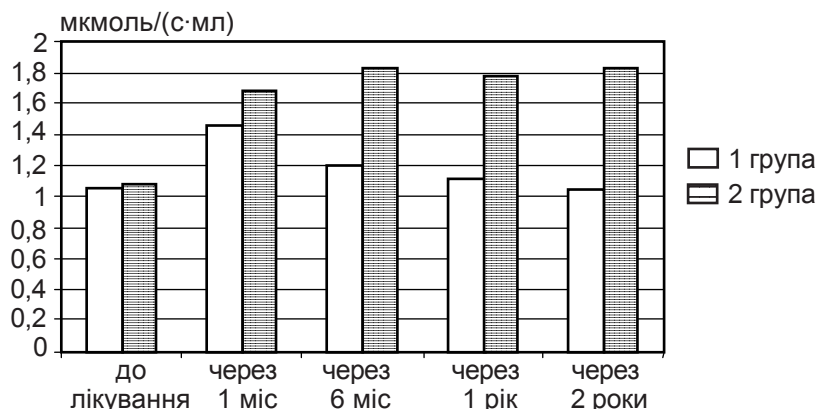


Рис. 11. Активність ГР у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит під впливом локального дозованого вакууму і лецитину

не зменшення кількості лейкоцитів у ротових змивах в обох групах ($P < 0,05$), однак в наступні терміни спостереження вірогідну зміну показників міграції лейкоцитів і інтенсивність зрушення епітелію було виявлено тільки у пацієнтів групи порівняння. Функціональний стан слинних залоз і слизової оболонки на всіх етапах спостереження суттєво не змінювався.

Показники системи ПОЛ-АОС у ротовій рідині хворих на ГП груп порівняння після базисної терапії, через 6 міс, 1 та 2 роки суттєво не змінювалися, мало відрізнялися від даних при першому обстеженні. У пацієнтів групи спостереження були встановлені значні зміни динаміки показників ПОЛ-АОС як безпосередньо після лікування (1 міс), так і у віддалені терміни. Визначено вірогідне зниження вмісту МДА і підвищення активності СОД, ГР і ГП у групах спостереження ($P < 0,05-0,001$; рис. 8–11).

Показники ІГ та ПІ у хворих на ГП після проведеного комплексного лікування знизилися в середньому в 2–4 рази. Однак уже через 6 міс у хворих групи порівняння ці показники почали поступово зростати, майже досягаючи показників при першому обстеженні, тимчасом як у групі спостереження вони залишилися на низькому рівні: ПІ 1,1–1,4 бала; РМА 0,3–0,5 бала; ПІ 0,6–2,4 бала ($P < 0,001$).

Подібна тенденція встановлена також при визначенні УКТ та стійкості капілярів. Причому найгірші показники виявлені в групі порівняння. У хворих на ГП II ступеня УКТ була найбільш виражена, вона навіть дещо збільшилася порівняно з першим обстеженням.

Активність ГР ротової рідини у хворих 2-ї групи за весь період спостереження стабільно підвищувалася на 0,27–0,38 мкмоль/мл ($P < 0,05$), а у пацієнтів групи порівняння



тільки безпосередньо після курсу лікування активність ГР дещо підвищилася, а потім знизилася до рівня першого обстеження ($P > 0,05$). Подібна ситуація встановлена і для ГП.

Після завершення комплексного курсу лікування клінічні позитивні результати відмічені у хворих на ГП обох груп: добрі — у (71,4–85,2) %, задовільні — у (14,8–25,0) %. Причому задовільні результати були в основному у хворих на ГП II ступеня. Найбільша кількість добрих (85,2±4,8) % і найменша задовільних (14,8±2,6) % результатів лікування встановлена у хворих 2-ї групи, які проводили вакуумну терапію та вживали лецитин ($P < 0,001$), про що також свідчать показники кровоточивості (див. рис. 4), стійкості капілярів (див. рис. 5) і швидкість слиновиділення (див. рис. 7).

Через 6 міс більшість пацієнтів 1-ї групи за клінічними ознаками мали потребу в проведенні повторного курсу лікування, тимчасом як у хворих 2-ї групи позитивний ефект зберігався до 1–2 років, тільки у деяких хворих на ГП II ступеня (15,6±2,7) % була потреба в повторному лікуванні. При рентгенологічному обстеженні через 1–2 роки у переважній більшості хворих 2-ї групи (91,9 %) відмічена стабілізація патологічного процесу в альвеолярних відростках щелеп, що підтверджують показники УКТ.

Таким чином, результати клініко-лабораторного дослідження підтвердили високу терапевтичну ефективність застосування лецитинових препаратів і локального дозованого вакууму середнього ступеня в комплексному лікуванні та профілактиці у літніх хворих на запальні захворювання пародонта, що зумовлена антиоксидантними, мембранотропними, остеотропними властивостями лецитину, особливо у літніх осіб, посиленням

доставки кисню, підвищенням його проникнення через клітинні мембрани, поліпшенням біосинтезу АТФ, мікроциркуляції, та можливості регулювання процесів регенерації в пародонті за допомогою дозованого вакууму середнього ступеня. Використання дозованого вакууму в домашніх умовах, лецитину всередину та зубної пасти «Лецитинова» в осіб похилого віку створює реальні умови для розширення обсягу й підвищення ефективності пародонтологічної допомоги населенню, суттєво подовжує стійку ремісію та зменшує кількість відвідувань стоматолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Косенко К. М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 45 с.

2. Гударьян А. А. Частота и особенности клинического проявления генерализованного пародонтита при различных компонентах метаболического синдрома // Вісн. стоматології. — 2003. — № 1. — С. 20-23.

3. Лабунец В. А., Фоменко М. П., Диева Т. В. Распространенность болезни пародонта среди городского и сельского населения Кировоградской области // Там же. — 2005. — № 2. — С. 20-23.

4. Чопчик В. Д. Стоматологічні захворювання як соціальна проблема // Там же. — № 1. — С. 99-102.

5. Левицкий А. П. Адаптационно-трофические системы организма и их роль в патологии // Там же. — 2003. — № 1. — С. 91-35.

6. Чумакова Ю. Г. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных генерализованным пародонтитом в зависимости от степени развития заболевания // Там же. — 2004. — № 1. — С. 43-46.

7. Косенко К. Н., Косоверов Ю. Е., Чумакова Ю. Г. Нарушения кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани у лиц молодого возраста и влияние их на развитие и степень тяжести заболеваний пародонта // Там же. — 2003. — № 4. — С. 20-23.

8. Мащенко И. С., Макарович А. Ю. Особенности использования «Лаферона» в комплексном лечении генерализованного пародонтита // Там же. — № 1. — С. 25-28.

9. Белоклицкая Г. Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — 1996. — 32 с.

10. Чопчик В. Д. Стоматологічні захворювання як соціальна проблема // Вісн. стоматології. — 2005. — № 1. — С. 99-102.

11. Иванова Ж. В. Распространенность, интенсивность и особенности течения заболеваний пародонта у лиц молодого возраста // Совр. стоматология. — 2002. — № 4. — С. 28-30.

12. Левицкий А. П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов // Вісн. стоматології. — 1996. — № 3. — С. 252-258.

13. Седлецька А. О. Обгрунтування застосування лецитину в комплексному лікуванні генерализованного пародонтиту в осіб похилого віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2005. — 20 с.

14. Леонтьев В. К., Петрович Ю. А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии: Метод. пособие. — Омск, 1976. — 95 с.

15. Способ лечения больных пародонтитом: А. С. 1780760, СССР, МКИ³ А 61 М 1/08 / Н. А. Ивченко, В. П. Тодорашко, Ю. А. Федоров и др. — 1992, Бюл. № 66.

16. Івченко Н. А. Застосування локального дозованого вакууму у превентивному лікуванні пародонтиту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1996. — 24 с.



О. Б. Волошина, Г. В. Чернецька, В. М. Бондар

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ МАГНІТОТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Артеріальна гіпертензія (АГ) сьогодні є найбільш розповсюдженим серцево-судинним захворюванням, яке поєднується з низкою метаболічних змін, що несприятливо впливають на прогноз. Це стало основою для формування наприкінці 80-х років минулого століття поняття «метаболічний синдром» (МС). Цей синдром характеризується поєднанням кількох факторів: інсулінрезистентність, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет, підвищення вмісту тригліцеридів (ТГ), зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛВЩ), артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння [1; 2].

Механізми розвитку судинної патології та прогресування АГ у хворих із МС пов'язані з інсулінрезистентністю та гіперінсулінемією. За повідомленнями багатьох дослідників, зв'язок між гіперінсулінемією і АГ настільки значний, що виявлення високих рівнів інсуліну є предиктором розвитку та прогресування АГ [3].

Розповсюдженість метаболічних змін у хворих із АГ та їх потенційно-смертельна небезпека не єдина проблема. На жаль, досі, незважаючи на застосування сучасних медичних технологій, ефективність лікування даної категорії хворих залишається досить низькою як щодо досягнення нормотензії (не більше 10–20 %), так і зниження серцево-судинної смертності. В Україні спостерігається

тільки зростання кількості летальних випадків [4; 5].

Навіть використовуючи тривалу медикаментозну терапію, не завжди вдається адекватно контролювати супровідні метаболічні зміни. До того ж не всі класи антигіпертензивних препаратів мають метаболічно-коригувальну дію. Чимало антигіпертензивних препаратів, зокрема діуретики, бета-блокатори, можуть несприятливо впливати на вуглеводний, ліпідний та пуриновий обмін. Сучасна медикаментозна антигіпертензивна терапія характеризується також і достатньо високою частотою побічної дії (у середньому близько 15 %), що потребує або відміни препарату, або зменшення його дози, а це призводить до незадовільного контролю АТ або необхідності комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, внаслідок чого може статися додаткова сумація побічних впливів [6; 7].

Важливу роль у лікуванні АГ відіграє застосування фізіотерапевтичних методів терапії, які зарекомендували себе як достатньо ефективні та безпечні. Здебільшого їх рекомендують на початковому етапі розвитку АГ і як доповнення до медикаментозних методів на етапі сформованої АГ [7; 8].

Застосування преформованих фізичних факторів у хворих з АГ сьогодні набуло достатнього експериментального та клінічного обґрунтування. З цієї метою використовую-

ються ДМХ-, магніто-, електро- і лазеротерапія. Однак в аспекті лікування АГ вивчалася в основному їх антигіпертензивна дія, при цьому найбільш виразний антигіпертензивний ефект виявлено при використанні магнітотерапії низькочастотним магнітним полем — низькочастотної магнітотерапії (НМТ) [8; 9].

За даними численних експериментальних і клінічних досліджень, НМТ зменшує симпатoadреналовий вплив на серцево-судинну систему та сприяє зниженню артеріального тиску. Не дивлячись на відсутність єдиної точки зору на пояснення антигіпертензивної дії НМТ, деякі дослідники зазначають, що цей вплив реалізується внаслідок зниження адренергічної рецепції клітинної мембрани та зміни її проникності для біологічно активних іонів, зокрема для іонів кальцію [10–12].

Вплив низькочастотної магнітотерапії на метаболічні порушення як прогностично несприятливу складову формування, становлення та прогресування АГ і можливість його використання з метою корекції даних порушень досі не вивчалися.

Усе вищевикладене визначило актуальність проведеного дослідження.

Мета роботи полягає у вивченні впливу низькочастотної магнітотерапії на супровідні метаболічні зміни у хворих з АГ і можливості її застосування для корекції цих порушень.



Матеріали та методи дослідження

У відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 74 пацієнти, хворих на АГ 1–2-го ступеня, які відповідно мали I–II стадію гіпертонічної хвороби [4; 5]. Середній вік хворих становив $(48,2 \pm 4,6)$ років: чоловіків було 48 %, а жінок — 52 %. У всіх залучених до обстеження пацієнтів було більше трьох критеріїв МС: у 68 хворих — дисліпідемія, у 32 — порушення вуглеводного обміну, у 48 — ожиріння (індекс маси тіла перевищував 30 кг/м^2), у всіх хворих — АГ, у половини — АГ у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Хворі методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: 1-ша група (контрольна) становила 32 пацієнти, які отримували стандартну антигіпертензивну терапію (В-блокатори, діуретики, інгібітори АПФ); 2-га група (42 пацієнти) на фоні антигіпертензивної терапії додатково отримувала НМТ за Вермелем на апараті «ПДМТ-1». Індуктор циліндричної форми діаметром 11 см розташовувався контактено на кінцівці та вздовж хребта у положенні хворого лежачи на животі. Магнітна індукція дорівнювала 35 мТл, частота — 50 Гц, тривалість дії — 15 хв. Процедури проводили щодня: вранці, через 30–40 хв після сніданку, на курс використовувалося 15 процедур. Трива-

лість контрольованого дослідження становила (82 ± 7) днів.

Обстеження пацієнтів включало: офісне вимірювання АТ, ЧСС, добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення ліпідів крові (загального холестерину — ХС, ХС ЛВЩ, ТГ, ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) і ліпопротеїдів надто низької щільності (ЛННЩ)), вуглеводного обміну (глюкоза крові, глікозильований гемоглобін, інсулін).

Вазопротекторний ефект застосованої терапії оцінювався за виразністю ендотеліальної дисфункції з використанням неінвазивної вазодилатаційної проби з реактивною гіперемією (ендотеліязалежна вазодилатація — ЕЗВД). Діаметр плечової артерії вимірювався на апараті Dasonics SPA 1000, устаткованому датчиками 3,5 і 7,5 МГц. За нормальну ЕЗВД вважали показники приросту дилатації артерії на 10 %.

Статистична обробка даних здійснювалася з використанням програми Microsoft Excel. Дані подаються у вигляді $M \pm m$. Вірогідність визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, відмінності вважалися вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка базових показників артеріального тиску після ліку-

вання за даними добового моніторування (табл. 1) свідчить, що в контрольній групі пацієнтів, які отримували лише медикаментозну антигіпертензивну терапію, незважаючи на вірогідне зменшення більшості показників, не було досягнуто нормативних показників середньодобового тиску САТ і ДАТ ($132,0 \pm 4,7$) і $(84,2 \pm 3,6)$ мм рт. ст., середньоденного САТ і ДАТ ($136,0 \pm 4,2$) і $(86,4 \pm 3,2)$ мм рт. ст., а також середньонічного САТ і ДАТ ($128,4 \pm 4,6$) і $(82,2 \pm 3,4)$ мм рт. ст. У групі хворих, які додатково отримували НМТ, дані показники після лікування відповідали регламентованій нормі: середньодобовий САТ і ДАТ ($122,0 \pm 4,5$) та $(78,3 \pm 3,2)$ мм рт. ст., середньоденний САТ і ДАТ ($124,3 \pm 3,2$) та $(80,2 \pm 3,1)$ мм рт. ст. і середньонічний САТ і ДАТ ($120,7 \pm 4,1$) та $(76,4 \pm 3,2)$ мм рт. ст. Дані показники в основній групі були вірогідно нижчими, ніж у контрольній ($P < 0,05$). Ефективний контроль АТ був досягнутий у 78 % хворих, які додатково приймали НМТ, в осіб, що отримували лише медикаментозну терапію, — у 48 %, відмінність між групами вірогідна ($P < 0,05$). Висока антигіпертензивна ефективність в основній групі хворих пояснюється не тільки додатковою антигіпертензивною дією НМТ, а й більш суттєвою корекцією ендотеліальної дисфункції, яка нині розглядається як ба-

Таблиця 1

Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування із низькочастотною магнітотерапією, $M \pm m$

Показник	Контрольна група, n=32		Основна група, n=42	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	$144,5 \pm 2,7$	$132,0 \pm 1,8^*$	$145,4 \pm 3,3$	$122,0 \pm 4,5^{\#}$
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	$92,5 \pm 1,7$	$84,2 \pm 1,6^*$	$94,2 \pm 3,8$	$78,3 \pm 3,2^{\#}$
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	$156,3 \pm 4,4$	$136,0 \pm 4,2^*$	$158,2 \pm 4,6$	$124,3 \pm 3,2^{\#}$
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	$96,6 \pm 2,6$	$86,4 \pm 2,2^*$	$96,8 \pm 3,2$	$80,2 \pm 3,1^{\#}$
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	$138,6 \pm 2,8$	$128,4 \pm 2,6^*$	$138,6 \pm 3,4$	$120,7 \pm 3,1^{\#}$
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	$90,5 \pm 2,1$	$82,2 \pm 1,8^*$	$92,4 \pm 3,3$	$76,4 \pm 3,2^{\#}$
Індекс часу САТ, %	$48,2 \pm 4,1$	$28,7 \pm 2,1^*$	$49,2 \pm 4,3$	$22,2 \pm 3,8^{\#}$
Індекс часу ДАТ, %	$47,6 \pm 4,0$	$27,7 \pm 2,9^*$	$48,3 \pm 4,1$	$21,4 \pm 3,9^{\#}$

Примітка. В табл. 1–3: * — вірогідність відмінності показників до і після лікування ($P < 0,05$); # — вірогідність відмінності показників після лікування основної і контрольної груп, $P < 0,05$.



зова патогенетична складова формування та прогресування АГ. Так, приріст ендотеліо-залежної вазодилатації в основній групі становив $(18,2 \pm 0,6) \%$, у контрольній $(10,4 \pm 0,4) \%$, відмінність між групами вірогідна ($P < 0,05$).

Порушення ліпідного обміну у хворих з АГ, а саме типова дисліпідемія з підвищенням у крові концентрації холестерину та ЛПНЩ і зменшення концентрації ЛПВЩ, сприяє атеросклеротичній зміні артерій та формуванню ІХС і цереброваскулярної патології, що є основною причиною смертності даної категорії хворих. У групі, яка обстежувалася, дисліпідемія була зафіксована у 91 % хворих. Відомо, що класична медикаментозна антигіпертензивна терапія у більшості випадків не впливає на дисліпідемію чи поглиблює її. У проведеному нами дослідженні в контрольній групі, де пацієнти приймали лише медикаментозну терапію, не було виявлено вірогідних змін показників ліпідного обміну (табл. 2). В основній групі,

хворі якої додатково приймали НМТ, спостерігалася вірогідне зниження загального холестерину з $(6,3 \pm 0,4)$ до $(5,4 \pm 0,5)$ ммоль/л ($P < 0,05$), ЛПНЩ з $(4,7 \pm 0,3)$ до $(4,3 \pm 0,2)$ ммоль/л ($P < 0,05$). Найбільш істотно збільшилися ЛПВЩ, що характеризуються виразною антиатерогенною дією, — з $(1,4 \pm 0,1)$ до $(1,8 \pm 0,2)$ ммоль/л ($P < 0,05$). Ця динаміка показників ліпідограми в основній групі вказує на самостійну коригувальну дію НМТ на дисліпідемію у хворих з АГ.

Оцінюючи вплив низькочастотної магнітотерапії на вуглеводний обмін, варто нагадати, що зміни даного типу були зафіксовані у 43 % обстежених і виявлялися у вигляді порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемії та інсулінрезистентності; у 8 хворих спостерігався цукровий діабет II типу. Показники вуглеводного обміну у групі пацієнтів, які отримували лише медикаментозну терапію, істотно не відрізнялися від таких до лікування (табл. 3). В основній групі, хворі якої додатково от-

римували НМТ, спостерігалася вірогідна позитивна динаміка, що виявлялася у зменшенні концентрації глюкози натще з $(5,9 \pm 0,2)$ до $(5,0 \pm 0,2)$ ммоль/л ($P < 0,05$), зниженні вмісту глікозильованого гемоглобіну (визначалося через 3 міс після лікування) як показника добового гіперглікемічного навантаження з $(6,9 \pm 0,2)$ до $(6,0 \pm 0,1) \%$ ($P < 0,05$) та зменшенні концентрації інсуліну натще з $(12,4 \pm 0,3)$ до $(9,4 \pm 0,3)$ мкОД/мл. Дана динаміка показників вуглеводного обміну на фоні застосування НМТ вказувала на зниження рівня інсулінрезистентності як основного патогенетичного симптому формування і прогресування метаболічних порушень у хворих з АГ.

Висновки

Низькочастотна магнітотерапія в комплексному лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією та супровідним метаболічним синдромом підвищує ефективний контроль артеріального тиску в межах нормотензії на 30 %. Даний ефект зумовлений самостійною додатковою корекцією ендотеліальної дисфункції.

Застосована низькочастотна магнітотерапія покращує параметри ліпідного обміну, вірогідно зменшуючи вміст загального холестерину й ліпопротеїнів низької щільності та підвищує антиатерогенну фракцію ліпопротеїнів високої щільності, найімовірніше внаслідок посилення їх синтезу в печінці.

Низькочастотна магнітотерапія також покращує параметри вуглеводного обміну і зменшує прояви інсулінрезистентності, що виявляється у вірогідному зменшенні концентрації інсуліну натще.

Отже, застосування низькочастотної магнітотерапії в комплексному лікуванні хворих з АГ має виразну метаболічно коригувальну дію й істотно підвищує ефективність лікування даної категорії хворих.

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування із застосуванням низькочастотної магнітотерапії, $M \pm m$

Показник, ммоль/л	Контрольна група, n=32		Основна група, n=42	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний ХС	6,2±0,6	6,1±0,5	6,3±0,4	5,4±0,5*#
ХС ЛПВЩ	1,5±0,1	1,4±0,2	1,4±0,1	1,8±0,2*#
ХС ЛПНЩ	4,9±0,4	4,7±0,3	4,7±0,3	4,3±0,2*#
ХС ЛПННЩ	0,9±0,1	0,9±0,2	0,9±0,1	0,7±0,1
ТГ	2,1±0,3	2,0±0,2	2,0±0,3	1,8±0,1

Таблиця 3

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування із застосуванням низькочастотної магнітотерапії, $M \pm m$

Показник	Контрольна група, n=32		Основна група, n=42	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	5,8±0,1	5,7±0,2	5,9±0,2	5,0±0,2*#
Глікозильований гемоглобін, %	6,8±0,1	6,7±0,2	6,9±0,2	6,0±0,1*#
Інсулін, мкОД/мл	12,3±0,3	11,2±0,2	12,4±0,3	9,4±0,3*#



ЛІТЕРАТУРА

1. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. — М.: Медиа Медика, 2004. — 204 с.
2. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. — 2001. — № 2. — С. 56-61.
3. Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Там же. — 2001. — № 9 (2). — С. 67-71.
4. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией Европейского общества по борьбе с гипертензией и Европейского кардиологического общества, 2003 г. // Серце і судини. — 2003. — № 4. — С. 15-29.
5. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 151-183.
6. Пономаренко Г. Н. Синдромально-патогенетический подход — стратегия развития физиотерапии в XXI веке // Мед. реабилитация, курортотол. и физиотерапия. — 2000. — № 1. — С. 7-9.
7. Какорин С. В. Нефармакологические методы лечения больных гипертонической болезнью // Кардиология. — 1993. — № 3. — С. 84-89.
8. Комарова Л. А. Применение физических факторов при гипертонической болезни на разных этапах лечения // Вопр. курортотол., физиотер. и леч. физкультуры. — 1998. — № 4. — С. 54-57.
9. Бабов К. Д., Блиндер М. А., Бокша В. Г. Немедикаментозное лечение в клинике внутренних болезней. — К.: Здоров'я, 1995. — С. 112.
10. Абрамович С. Г., Федотченко А. А., Корякина А. В. Особенности геропротекторного действия магнитотерапии у пожилых больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Вопр. курортотол., физиотер. и леч. физкультуры. — 1999. — № 5. — С. 7-9.
11. Милославський Д. К., Васильова О. В. Мембранні механізми впливу магнітотерапії при м'яких формах артеріальної гіпертензії // Укр. кард. журнал. — 1996. — № 1. — С. 45-47.
12. Иванов С. Г., Смирнов В. В., Соловьева Ф. В. Магнитотерапия больных гипертонической болезнью // Тер. архив. — 1990. — № 9. — С. 71-73.

УДК 616.6-055.1:616.594.171.2

О. М. Зачеславський

УРАЖЕННЯ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ГРИБАМИ РОДУ *CANDIDA* У ЧОЛОВІКІВ І РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР АНТИМІКОТИКІВ

Одеський державний медичний університет

Нераціональна антибіотикотерапія, значне зростання захворюваності на цукровий діабет, ятрогенні імунodefіцити після лікування онкологічних захворювань і трансплантації, а потім і СНІД надали грибам можливість знов звернути на себе увагу як на збудника захворювань, що зараховують до категорії епідеміологічних [1]. Сьогодні підвищилося значення мікозів як внутрішньолікарняної інфекції. У 90-ті роки минулого століття гриби роду *Candida* (переважно штами *C. albicans*) були визнані четвертою за значенням причиною внутрішньолікарняного сепсису у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії лікарень США [2–4].

Саме цим і пояснюється підвищення інтересу до грибкових інфекцій, що знаходить відображення у зростанні кількості публікацій у журналах, виданнях підручників і порадників, надрукованих останнім часом. Змінилося і наше ставлення до цієї проблеми. Неабиякий інтерес виявляється до проведення комплексного обстеження пацієнтів і вибору раціональної терапії хворих із грибковою інфекцією урологічного профілю.

У сучасній літературі урогенітальний кандидоз (УГК) розглядається як ураження шкіри та слизових оболонок сечостатевих органів, зумовлене дріжджоподібними грибами роду *Candida*, переважно більш ніж у 90 % *Candida albicans* [5].

У деяких публікаціях УГК ототожнюють із вагінальним кандидозом, ігноруючи ураження грибами роду *Candida* чоловічих статевих органів [6; 7]. Недостатня кількість інформації про УГК у чоловіків, наведена в періодичних виданнях, можливо, пояснюється переважаючим розповсюдженням цього захворювання серед жінок. Епідеміологічні клінічні дослідження УГК у чоловіків вкрай обмежені.

Сьогодні розглядаються два шляхи проникнення грибів роду *Candida* у сечостатеву систему чоловіків. Перший, ендогенний, розвивається внаслідок статевого інфікування від жінок, хворих на кандидозний вульвовагініт, особливо спричинений *Candida albicans*.



Вважають, що УГК — це венерична форма інфекції, і виникає він частіше внаслідок статевого інфікування. У зв'язку з цим автори наголошують на доцільності лікування партнерів-жінок, які страждають на УГК. При другому, ендогенному шляху проникнення, кандидозне ураження сечостатевих органів у чоловіків може виникати на фоні дисбактеріозу, при активації сапрофітних грибів у пацієнтів з уретропростатитом іншої етіології [5].

Можливість інфікування, однак, більш реальна у схильних до ураження осіб, у яких через недостатність адаптаційно-захисних механізмів організму створюються умови для переходу асимптомної колонізації *Candida* у клінічно маніфестований процес. Деякі прояви уrogenітального кандидозу (наприклад, кандидозний пієлонефрит) можуть розглядатися як генералізація кандидозу та гематогенне розповсюдження інфекції, а по суті — це один із проявів кандидасепсису [5; 8].

Отже, факт появи УГК має спонукати до детального обстеження з метою виявлення та усунення факторів, що призводять до нього, визначення виду гриба і чутливості виділеного штаму до протигрибкових препаратів, без чого неможлива повна санація [9].

Метою нашого дослідження є підвищення ефективності комплексного лікування УГК й інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів і статевих органів у чоловіків методом оптимізації топічної діагностики та вибору раціональної антимікотичної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Нами було проведено обстеження 54 пацієнтів чоловічої статі у віці від 19 до 64 років (середній вік (36,60±11,18)) з метою діагностики у них грибкової інфекції й асоційованих із грибами збудників. Із

них 36 пацієнтів (66,7 %) висловлювали скарги, характерні для запальних захворювань органів сечостатевої системи, а 18 (33,3 %) скарг не мали, а були обстежені як статеві партнери.

Усім хворим було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження: збирання анамнезу, загальноклінічні дослідження крові та сечі, пальцеве ректальне дослідження передміхурової залози, УЗД передміхурової залози, бактеріоскопічне дослідження зскрібка з уретри і секрету передміхурової залози та бактеріологічні дослідження з визначенням чутливості збудників до антибактеріальних й антимікотичних лікарських засобів. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи (рисунок):

— першу групу (референтну) утворили 13 (24,0 %) пацієнтів, що скарг не висловлювали, змін за результатами клініко-лабораторних досліджень виявлено не було;

— до другої групи увійшов 31 (57,4 %) пацієнт із симптомами та клінічним перебігом хронічного запального процесу органів сечової і статевої систем;

— третя група складалася з 10 (18,6 %) пацієнтів із симп-

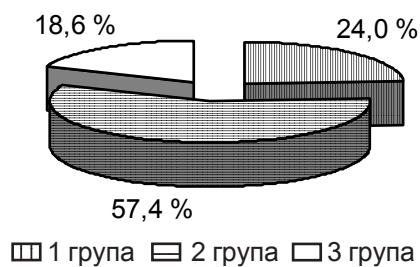


Рисунок. Характеристика пацієнтів досліджуваних груп

томами та клінічним перебігом гострого інфекційно-запального процесу сечових шляхів і статевих органів.

Діагностику грибкової інфекції проводили методом бактеріологічних і цитоморфологічних досліджень зскрібків уретри, середньої порції сечі, секрету передміхурової залози. Матеріал для досліджень брали відповідно до загальноприйнятих методик.

Бактеріологічні дослідження проводилися посівом досліджуваного матеріалу на густі живильні середовища: шоколадний агар, середовище Ендо, агар Сабуро, кров'яний агар (виробництво "Biomerieux", Франція) з ідентифікацією збудника та визначенням антибіотико- й антимікотикограм.

Цитоморфологічний метод полягав у дослідженні нативних і забарвлених за Папенгеймом мазків.

При виявленні непрямих ознак інфекцій, які передаються статевим шляхом, проводили додаткові дослідження, у тому числі ІФА для діагностики хламідіозу. Для виявлення трихомоніази, уреа- і мікоплазмозу використовували культуральний метод дослідження.

Результати бактеріологічних посівів оцінювали за ступенями росту (табл. 1), кількісна оцінка їх проводилася за методом Gould у модифікації Рябинського — Родмана [10].

Клінічно значущими вважалися такі результати:

— при посіві сечі бактеріурія III ступеня росту, фунгурія II–III ступенів росту;

— при посіві вмісту уретри та передміхурової залози —

Таблиця 1

Кількісна характеристика ступенів росту патогенних мікроорганізмів, КУО/мл

Матеріал для дослідження	I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
Вміст уретри	100–1000	1000–10000	10000–100000	≥ 1000000
Середня порція сечі	до 1000	1000–10000	i 100000	—
Секрет передміхурової залози	100–1000	1000–10000	10000–100000	≥ 1000000



Локалізація уражень грибами органів сечової та статеві системи у чоловіків і ступінь їх росту

Матеріал для дослідження	Вид грибів	1-ша група, n=13				2-га група, n=31				3-тя група, n=10			
		Ступінь росту											
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Вміст уретри	<i>Candida albicans</i>	—	3	—	—	—	—	2	3	—	1	—	—
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Середня порція сечі	<i>Candida albicans</i>	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Секрет передміхурової залози	<i>Candida albicans</i>	1	—	1	—	1	—	—	5	—	—	1	—
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблиця 3

Локалізація асоційованих із *Candida albicans* збудників інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів і статевих органів

Вид мікроорганізму	Вміст уретри		Секрет передміхурової залози	
	Ступінь росту			
	III	IV	III	IV
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	—	2
<i>Escherichia coli</i>	—	1	1	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	—	1	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	—	—	1	—
<i>Citrobacter freundii</i>	1	—	—	—
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	—	—	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	—	—	—

II–IV ступені росту для бактерій і грибів.

Перший ступінь росту для грибкової флори вважали сумнівним.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами бактеріологічних досліджень грибкова флора визначена у 16 (29,7 %) хворих. Гриби роду *Candida albicans* були виявлені у 14 (26 %) хворих, що підтверджено даними бактеріоскопії, роду *Cryptococcus neoformans* — у 2 (3,7 %).

Наводимо дані про рівень розповсюдженості та ступінь інвазії грибами роду *Candida albicans* і *Cryptococcus neoformans* сечових шляхів та статевих органів (табл. 2).

З наведених у таблиці даних, найчастіше клінічно зна-

чуща грибкова флора за результатами бактеріологічних досліджень виявлялася у зскрібках з уретри: у 9 (16,7 %) чоловіків була представлена грибами роду *Candida albicans*, а у 2 (3,7 %) пацієнтів — *Cryptococcus neoformans*.

У секреті передміхурової залози у 9 (16,7 %) випадках виділена *Candida albicans*, що вказує на рівень розповсюдженості збудника та шляхи його проникнення завдяки уретропростатичному рефлюксу.

Бактеріологічні дослідження сечі виявили наявність грибкової флори I ступеня росту, що було розцінено як контамінація сечі, що не має клінічного значення.

Слід також зазначити, що в усіх випадках гриби роду *Candida albicans* виявлялися в по-

єднанні з іншою мікрофлорою. У табл. 3 наводяться результати бактеріологічних досліджень, метою яких стало виявлення виду та мікробного числа збудників інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів і статевих органів, асоційованих з грибами роду *Candida albicans*.

Аналізуючи результати бактеріологічних досліджень, ми виявили, що серед мікроорганізмів, які входили в асоціацію з *Candida albicans*, найчастіше траплялися: *Staphylococcus aureus* — у 5 (35,7 %) випадках, *Escherichia coli* у 4 (28,6 %) і *Staphylococcus haemolyticus* — у 4 (28,6 %). Рідше виявлялися асоціації з *Acinetobacter lwoffii*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus hominis*, *Proteus vulgaris*. Усі перераховані вище мікроорганізми утворили мікробне число вище 100 000 КУО/мл, що вважалось нами справжньою бактеріурією.

Згідно із завданнями нашого дослідження, ми також проаналізували рівень асоціації *Candida albicans* зі збудниками, що передаються статевим шляхом, і нижче наводимо результати дослідження. Так, серед 8 (57,1 %) пацієнтів *Candida albicans* була асоційована: з *Trichomonas vaginalis* — у 4 (28,6 %), з *Ureaplasma hominis* — у 2 (14,3 %), з *Chlamidia trachomatis* — у 2 (14,3 %).



Таблиця 4

Чутливість виділених грибкових штамів до антимікотиків

Препарат	Характер чутливості			Чутливість препарату, %
	S	I	R	
Амфотерицин В	10	1	5	62,50
Ністатин	8	2	4	57,14
Флуконазол	9	2	5	56,25
Клотримазол	7	3	6	43,75

Примітка. * S — *Susceptible* (чутливий штам), I — *Intermediate* (проміжно-чутливий); R — *Resistant* (резистентний).

У лікуванні хворих на інфекційно-запальні захворювання сечових шляхів і статевих органів у разі асоційованої з грибами роду *Candida* мікробної інфекції спостерігаються чималі труднощі, тому ми провели вивчення клінічної ефективності антимікотичних препаратів. У даній роботі наводимо інформацію про чутливість грибів роду *Candida albicans* до найбільш розповсюджених антимікотиків, використаних нами при виборі лікувальної тактики комплексного лікування хворих (табл. 4).

Відповідно до оцінки чутливості грибкової флори до протигрибкових препаратів можна констатувати, що найвищу активність виявляє Амфотерицин В, активність якого спостерігалася у 62,5 %. Однак через високу токсичність він розглядався нами як препарат резерву. Наступними за активністю впливу на грибкову флору були Ністатин (57,14 %) і Флуконазол (56,25 %), що використовувалися нами при лікуванні хворих. Клотримазол виявляв свою ефективність у 43,75 % випадків і застосовувався у деяких хворих у комбінації з іншими антимікотиками для місцевої терапії.

Висновки

1. Сечостатевий кандидоз у чоловіків фертильного віку має високу розповсюдженість — близько 29,7 %, за нашими даними; представлений переважно грибами роду *Candida albicans*, асоційований з різною мікробною флорою, що потрібно враховувати при ви-

борі комплексної антибактеріальної й антимікотичної терапії.

2. Грибкова інфекція не має специфічних характеристик клінічного перебігу, загальноклінічна лабораторна діагностика малоінформативна, тому потрібне застосування бактеріоскопічних і культурального методів дослідження та визначення чутливості грибів до антимікотиків при визначенні лікувальної програми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Accuracy of reporting nosocomial infections in intensive care unit patients to the National Nosocomial Infections Surveillance System: A pilot study* / T. G. Emori, J. R. Edwards, D. H. Culver et al. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 308-316.

2. *Weinstein R. A. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units* // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91 (Suppl. 3B). — P. 179-184.

3. *National Nosocomial Infections Surveillance System: Description of surveillance methodology* / T. G. Emori, D. H. Culver, T. C. Horan et al. // *Am. J. Infect. Control.* — 1991. — Vol. 19. — P. 19-35.

4. *Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis* / A. F. Shorr, K. Chung, W. L. Jackson et al. // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 1928-1935.

5. Кулага В. В., Романенко И. М. Грибковые болезни и их осложнения: Рук. для врачей. — Луганск: Элтон-2, 2006. — 519 с.

6. Шевяков М. А., Мирзабалаева А. К. Диагностика и лечение кандидоза слизистых оболочек пищеварительного и урогенитального трактов

// *Антибиотики и антибактериальная терапия.* — 2002. — Т. 47, № 4. — С. 24-28.

7. Голикова Е. А., Кареев З. О. Естественная киллерная и фунгицидная активность мононуклеаров периферической крови при кандидозе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* — 1991. — № 8. — С. 61-64.

8. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. — М.: Изд-во Бином, 2003. — 439 с.

9. Руденко А. В., Ромащенко О. В., Романеско А. М. Сучасні підходи до діагностики запальних захворювань органів малого таза у жінок // *Сексологія и андрологія* / Под ред. проф. И. И. Горпинченко. — К.: Ин-т урологии АМН Украины, 2002. — Вып. 6. — С. 272-277.

10. Рябинский В. С., Родоман В. Е. Простой тест для определения степени бактериурии // *Урология.* — 1965. — № 2. — С. 10-19.



ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ ВІЛ МЕТОДОМ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ

Одеський державний медичний університет

Темпи розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні залишаються високими. За станом на квітень 2006 р. загальна кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, становила більше 14 000 [1]. Уточнити ВІЛ-статус дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, дуже важливо з медичної, соціальної, економічної, психоемоційної точки зору.

Складність діагностики і виключення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, зумовлена тим, що в сироватці крові дітей, у тому числі не інфікованих ВІЛ, протягом тривалого часу циркулюють материнські антитіла (імунoglobуліни класу G) до ВІЛ, передані дитині у внутрішньоутробний період. За допомогою серологічних методів діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями, здійснюється на підставі 1 позитивного результату дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА у віці 18 міс і старше, підтвердженого імунним блотом або іншою підтверджуючою діагностичною системою. Зняття дітей з диспансерного обліку як не інфікованих ВІЛ здійснюється або на підставі двох негативних результатів ІФА у віці молодше 18 міс, або одного негативного результату ІФА у віці 18 міс і старше [2]. Більш рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, може здійснюватися шляхом визначення генетичного матеріалу ВІЛ

(провірочної ДНК або РНК) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [3]. За даними літератури, в економічно розвинених країнах, де цей метод використовують вже близько 10 років, відома діагностична цінність тест-систем до циркулюючих у цих країнах штамів ВІЛ. Позитивний результат ПЛР у віці 48 год спостерігається у 38 % ВІЛ-інфікованих новонароджених. На другому тижні життя чутливість методу зростає і в 14 днів досягає 93 %. У віці 28 днів чутливість ПЛР сягає 96 % (специфічність — 99 %), а у віці 3–5 міс — 99–100 %. Однак, як показують дослідження, у зв'язку з високою варіабельністю ВІЛ діагностичні тест-системи у різних країнах можуть демонструвати різну ефективність з урахуванням домінуючих типів вірусу [3–7]. Проведення ПЛР — складний технічний процес. При порушенні правил взяття крові, контамінації зразків крові чи обладнання можливе отримання хибнопозитивних результатів. Хибнонегативні результати можуть спостерігатися при низькому вірусному навантаженні, нечутливості тест-системи до циркулюючих субтипів ВІЛ, порушенні правил транспортування чи зберігання зразків крові [3; 8]. В Україні методики визначення генетичного матеріалу ВІЛ тільки починають запроваджуватися. На цьому етапі більша імовірність помилок, обумовлених технічними погрешностями і «людським фактором».

Мета даного дослідження — вивчити і порівняти чутливість і специфічність якісного визначення в крові дітей раннього віку генетичного матеріалу ВІЛ двома методами ПЛР (визначення РНК і провірочної ДНК) з використанням різних тест-систем.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз результатів дослідження РНК ВІЛ і провірочної ДНК методом ПЛР у 486 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, з уточненим ВІЛ-статусом, які знаходилися під наглядом в Одеському обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом в 2000–2005 рр. На момент взяття крові для дослідження методами ПЛР всі діти були з не уточненим ВІЛ-статусом. Остаточне уточнення діагнозу ВІЛ-інфекції здійснювалося на підставі дослідження в сироватці крові антитіл до ВІЛ методом ІФА діагностичною системою DIAPROF. Позитивні результати ІФА підтверджували імунним блотом або повторними дослідженнями порції крові діагностичною системою ABBOTT та іншими діагностичними системами, рекомендованими МОЗ України. Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювався дітям, якщо антитіла до ВІЛ зберігалися у віці старше 18 міс. Зняття дітей з диспансерного обліку як не інфікованих ВІЛ здійснювалося на підставі двох негативних результатів ІФА у віці молодше 18 міс або одного негатив-



ного результату ІФА у віці 18 міс і старше з урахуванням клінічних даних і виду вигодування.

Дана робота — аналіз дослідження генетичного матеріалу ВІЛ двома методами ПЛР в крові дітей раннього віку в Одеській області: якісного виявлення РНК ВІЛ за допомогою тесту PrimGene Assay (чутливість 500 копій/мл, специфічність 100 % відносно ВІЛ і субтипів М, N, O) і якісного виявлення провірусної ДНК за допомогою тест-системи «Амплісенс ДНК ВІЛ» російського виробництва.

Для досягнення поставленої мети 225 результатів якісного визначення РНК ВІЛ (I діагностичний метод) у 212 дітей і 713 результатів дослідження провірусної ДНК (II діагностичний метод) у 386 дітей (у 113 дітей використовувалися обидва методи) трактувалися як позитивні, хибнопозитивні, хибнонегативні та негативні, потім проводилася оцінка точності кожного методу шляхом розрахунку ряду показників. Діагностична чутливість (ДЧ) — це відношення кількості позитивних результатів до суми позитивних і хибнонегативних результатів. Цей показник характеризує імовірність позитивного результату за наявності інфекції. Діагностична специфічність (ДС) — відношення кількості негативних результатів до суми негативних і хибнонегативних результатів. Цей показник характеризує імовірність негативного результату за відсутності інфекції. Крім того, нами розраховувалася прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) — відношення кількості позитивних результатів до суми позитивних і хибнопозитивних результатів. Цей показник характеризує імовірність наявності інфекції при позитивному результаті тесту. Прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) — відношення кількості негативних ре-

зультатів до суми негативних і хибнонегативних результатів, що характеризує імовірність відсутності інфекції при негативному результаті тесту. Відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВППР) показує, у скільки разів імовірність позитивного результату тесту вища у пацієнта з ВІЛ-інфекцією порівняно з пацієнтом, у якого захворювання відсутнє. Відношення правдоподібності при негативному результаті (ВПНР) свідчить про те, у скільки разів імовірність негативного результату вища у пацієнта з ВІЛ-інфекцією порівняно з пацієнтом, у якого немає даного захворювання. Для кожного методу аналогічно розраховувалася діагностична ефективність (ДЕ) — середнє між ДЧ і ДС. Для показників розраховувався 95%-й довірчий інтервал (ДІ).

Статистичні розрахунки й оцінка одержаних даних проводилися за допомогою пакета програм STATISTICA 5, 5а на персональному комп'ютері.

Результати дослідження та їх обговорення

Методом ПЛР обстежено 486 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками: 262 хлопчики і 224 дівчинки віком від 2 днів до 18 міс; у 80 з них встановлено діагноз ВІЛ-інфекції, 406 — не інфіковані ВІЛ.

Розподіл результатів дослідження I діагностичним методом за віком, в якому воно проводилося: від 1 до 7 днів — 0 випадків, від 8 днів до 2 міс

— 41 (18,5 %), від 3 до 6 міс — 126 (57 %), після 6 міс — 54 (24,4 %) випадки. Розподіл результатів дослідження II діагностичним методом за віком, в якому воно проводилося: від 1 до 7 днів — 165 (23,1 %) випадків, від 8 днів до 2 міс — 131 (18,4 %), від 3 до 6 міс — 276 (38,7 %), після 6 міс — 140 (19,6 %) випадків.

Для аналізу точності I діагностичного методу всі його результати внесені в табл. 1.

При обстеженні дітей I діагностичним тестом не було виявлено жодного хибнопозитивного чи хибнонегативного результату. Діагностична чутливість I діагностичного методу дорівнює 1 (ДІ 1–1), тобто імовірність позитивного результату за наявності ВІЛ-інфекції становить 100 %. Діагностична специфічність I діагностичного методу дорівнює 1 (ДІ 1–1), тобто імовірність негативного результату за відсутності ВІЛ-інфекції становить так само 100 %. Прогностична цінність позитивного результату дорівнює 1, тобто при позитивному результаті тесту імовірність ВІЛ-інфекції становить 100 %. Прогностична цінність негативного результату дорівнює 1, тобто при негативному результаті тесту імовірність відсутності ВІЛ-інфекції так само становить 100 %. Для I діагностичного методу ДЕ дорівнює 1; ВППР і ВПНР дорівнюють 1 (ДІ 0–∞).

Для аналізу точності II діагностичного методу результати були внесені в табл. 2. Для II діагностичного методу ДЧ

Таблиця 1

Співвідношення між результатами визначення РНК ВІЛ методом ПЛР та справжнім ВІЛ-статусом дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Результат визначення РНК ВІЛ	ВІЛ-статус дитини		Сума
	Позитивний	Негативний	
Позитивний	Позитивний, n=28	Хибнопозитивний, n=0	28
Негативний	Хибнонегативний, n=0	Негативний, n=197	197
Сума	28	197	225



дорівнює 0,95 (ДІ 0,91–0,99), тобто імовірність позитивного результату за наявності ВІЛ-інфекції становить 95 %; ДС II діагностичного методу дорівнює 0,92 (ДІ 0,9–0,94), тобто імовірність негативного ре-

зультату за відсутності ВІЛ-інфекції становить 92 %; Для II діагностичного методу ПЦПР результату дорівнює 0,69, тобто при позитивному результаті тесту імовірність ВІЛ-інфекції становить 69 %; ПЦНР дорів-

нює 0,99, тобто при негативному результаті тесту імовірність відсутності ВІЛ-інфекції так само становить 99 %. Величина ДЕ II діагностичного методу — 0,84; ВППР — 11,55 (ДІ 8,8–15,16).

Таблиця 2

Співвідношення між результатами визначення провірусної ДНК методом ПЛР та справжнім ВІЛ-статусом дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Результат визначення РНК ВІЛ	ВІЛ-статус дитини		Сума
	Позитивний	Негативний	
Позитивний	Позитивний, n=110	Хибнопозитивний, n=49	159
Негативний	Хибнонегативний, n=6	Негативний, n=548	554
Сума	116	597	713

Таблиця 3

Співвідношення між результатами визначення провірусної ДНК методом ПЛР та справжнім ВІЛ-статусом дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, в різні вікові періоди

Результат визначення провірусної ДНК	ВІЛ-статус дитини		Сума
	Позитивний	Негативний	
Позитивний, вік від 1 до 7 днів	Позитивний, n=20	Хибнопозитивний, n=16	n=36
Негативний, вік від 1 до 7 днів	Хибнонегативний, n=3	Негативний, n=127	n=130
Позитивний, вік від 8 днів до 1 міс	Позитивний, n=4	Хибнопозитивний, n=3	n=7
Негативний, вік від 8 днів до 1 міс	Хибнонегативний, n=1	Негативний, n=33	n=34
Позитивний, вік від 1 до 2 міс	Позитивний, n=7	Хибнопозитивний, n=6	n=13
Негативний, вік від 1 до 2 міс	Хибнонегативний, n=0	Негативний, n=77	n=77
Позитивний, вік від 3 до 6 міс	Позитивний, n=53	Хибнопозитивний, n=14	n=67
Негативний, вік від 3 до 6 міс	Хибнонегативний, n=1	Негативний, n=208	n=209
Позитивний, вік старше 6 міс	Позитивний, n=26	Хибнопозитивний, n=10	n=36
Негативний, вік старше 6 міс	Хибнонегативний, n=1	Негативний, n=103	n=104
Сума	n=116	n=597	n=713

Аналіз ДІ ДЧ і ДС свідчить про існування вірогідних відмінностей у точності діагностичних методів. Проте такі відмінності можуть бути зумовлені відмінностями у віці обстеження дітей: II діагностичним методом обстежено більше дітей перших 2 міс, коли більша імовірність негативного результату ПЛР, що визначається більш низьким вірусним навантаженням у дітей, інфікованих ВІЛ у пологах. Далі було проведено аналіз точності II діагностичного методу щодо кожного вікового інтервалу (табл. 3).

Результати оцінки точності II діагностичного методу щодо кожного вікового інтервалу наведено в табл. 4.

Аналіз одержаних даних свідчить, що ДЧ II діагностичного тесту вірогідно не відрізняється від більш дорогого I діагностичного тесту, але ДС II діагностичного тесту в усі вікові періоди вірогідно нижча. Оцінка точності II діагностичного тесту за віковими інтервалами виявила у дітей віком до 1 міс більш низьку діагностичну ефективність.

Алгоритм уточнення ВІЛ-статусу за допомогою серологічних методів і методів визначення генетичного матеріалу ВІЛ у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, потребує подальшого обговорення з

Таблиця 4

Оцінка точності визначення провірусної ДНК методом ПЛР у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, в різні вікові періоди

Вік	ДЧ (ДІ)	ДС (ДІ)	ПЦПР	ПЦНР	ВППР	ВПНР	ДЕ
Від 1 до 7 днів	0,87 (0,73–1)	0,89 (0,84–0,94)	0,56	0,98	7,8	0,15	0,88
Від 8 днів до 1 міс	0,8 (0,3–0,99)	0,92 (0,76–0,98)	0,57	0,97	9,6	0,21	0,86
Від 1 до 2 міс	1 (0,56–0,99)	0,93 (0,84–0,97)	0,54	1	13,8	0	0,97
Від 8 днів до 2 міс	0,92 (0,76–1)	0,92 (0,87–0,97)	0,55	0,99	12,1	0,09	0,92
Від 3 до 6 міс	0,98 (0,95–1)	0,94 (0,91–0,97)	0,79	1	15,6	0,02	0,96
Старше 6 міс	0,96 (0,89–1)	0,91 (0,86–0,96)	0,72	0,99	10,9	0,04	0,94



урахуванням отриманих результатів.

Висновки

1. Визначення РНК ВІЛ методом ПЛР із використанням тесту PrimGene Assay має високу діагностичну чутливість і специфічність для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку в Україні.

2. Визначення провірусної ДНК методом ПЛР з використанням тест-системи «Амплісенс ДНК ВІЛ» має високу діагностичну чутливість, що дає можливість використовувати його для ранньої діагностики ВІЛ-інфекцій у дітей в Україні.

3. Специфічність визначення провірусної ДНК методом ПЛР з використанням тест-системи «Амплісенс ДНК ВІЛ» вірогідно нижча, ніж визначення РНК ВІЛ методом ПЛР з використанням тесту PrimGene Assay.

4. Прогностична цінність позитивного результату визначення провірусної ДНК мето-

дом ПЛР з використанням тест-системи «Амплісенс ДНК ВІЛ» нижча, ніж прогностична цінність негативного результату. Позитивний результат даного дослідження потребує підтвердження повторним позитивним результатом іншого зразка крові.

5. Негативний результат визначення провірусної ДНК методом ПЛР з використанням тест-системи «Амплісенс ДНК ВІЛ» з високим ступенем вірогідності дозволяє виключити діагноз ВІЛ-інфекції у дітей віком старше 1 міс.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні. — <http://www.aidsalliance.kiev.ua>.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2000 № 344. «Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД».

3. *Guidelines for Use Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*. January 20, 2004. — <http://aidsinfo.nih.gov>.

4. *Simonds R. J., Brown T. M., Thea D. M.* Sensitivity and specificity a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. *Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study // AIDS*. — 1998. — N 12. — P. 1545-1549.

5. *Cunningham C. K., Charbonneau T. T., Song D.* Comparison human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants // *Ped. Infect. Dis. J.* — 1999. — N 18. — P. 30-35.

6. *Young N. L., Shaffer N., Chaowanachan T.* Early diagnosis HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2000. — N 24. — P. 401-407.

7. *Nesheim S., Palumbo P., Sullivan Do.* Quantitative RNA testing for diagnosis HIV-infected infants // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2003. — N 32. — P. 192-195.

8. *Саркисян К. А. Шипулин М. С. Воробьева М. С.* Изучение чувствительности и специфичности отечественной ПЦР тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции. — <http://www.pcr.ru>.

УДК 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

О. Л. Кулик, О. І. Серікова, М. І. Яблучанський

М-ІНДЕКСИ НЕЛІНІЙНОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЛЬОВОЮ ФОРМОЮ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗА НАЯВНОСТІ Й ВІДСУТНОСТІ ДЕПРЕСІЇ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,
НДІ неврології, психіатрії та наркології АМН України

Вступ

За даними [1], частота депресії у кардіологічних пацієнтів становить від 18 до 32 %. З нею пов'язують підвищення ризику розвитку і більш тяжкий перебіг ішемічної хвороби сер-

ця (ІХС) [2]. У пацієнтів з ІХС і супровідною депресією відмічається зниження показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), порівняно з показниками пацієнтів без депресії. Очікується, що використання нових методів аналізу ВСР

дозволить знайти закономірності картини ВСР у групах із наявністю і відсутністю депресії.

Робота виконана в рамках НДР «Функціональні проби і інтерпретація досліджень варіабельності серцевого рит-



му» МОН України, № держреєстрації 010U003327.

У роботі [3] вивчалися зміни нелінійності ВСР у пацієнтів з ІХС і супровідною депресією при терапії різними антидепресантами. Нелінійність ВСР оцінювалася за показниками найбільшої експоненти Ляпунова (largest Lyapunov exponent — LLE). Двадцять чотири пацієнти одержували пароксетин 20–30 мг/д і 20 пацієнтів — нортриптилін для досягнення концентрації 190–570 ммоль/л впродовж 6 тиж. У групі, яка одержувала нортриптилін, було відмічено значне зниження всіх досліджуваних показників; це розцінюється авторами статті як зменшення хаосу, що трактується як ефект зниження вагусної активності у зв'язку з вживанням препарату.

Нами не знайдено публікацій, де б проводилося вивчення динаміки нелінійності ВСР при больовій формі хронічної ІХС у групах пацієнтів із наявністю і відсутністю депресії на етапах стандартної терапії.

Мета даної роботи — порівняння нелінійних параметрів ВСР у динаміці стандартної терапії пацієнтів з больовою формою хронічної ІХС з наявністю і відсутністю депресії для розробки пропозицій з підвищення якості терапії.

Матеріали та методи дослідження

У стаціонарних умовах обстежено 83 пацієнти (47 чоловіків і 36 жінок) із больовою формою хронічної ІХС віком (53,3±7,5) року (від 39 до 60 років). Оцінювалися функціональні класи стенокардії (ФК СК), функціональні класи серцевої недостатності (ФК СН), рівень депресії, вивчалася варіабельність серцевого ритму.

Значення ФК СК оцінювали за критеріями Канадського товариства кардіологів (CCS),

ФК СН — за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Оцінка рівня депресії проводилася за допомогою шкали депресії Гамільтона [4] (HDRS, бали).

Дослідження ВСР проводилося на комп'ютерному кардіографі "Cardiolab 2000" (ХАІ Медика) для визначення показників стійкості (M), нелінійності (M₀) і фазового руху (M₁) [5].

Пацієнти були розділені на 2 групи на основі критеріїв МКХ-10 із урахуванням результатів HDRS: група з депресією (HDRS > 8) і група без депресії (HDRS ≤ 7).

Лікування ІХС проводилося відповідно до рекомендацій Українського кардіологічного товариства. Застосовувалися нітрати пролонгованої дії (як препарати вибору для усунення симптомів ІХС), β-адреноблокатори (за відсутності протипоказань), інгібітори АПФ, статини, антагоністи кальцію.

Вимірювання М-індексів проводили на початку терапії та через 3 тиж.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмних пакетів Excel 2002 і Statistica 6.0. Застосовувалися параметричні критерії з визна-

ченням середнього значення (M) і його стандартного відхилення (sd). Додатково для кожного з M-індексів проводилося визначення середнього відхилення (μ(M)), стандартного відхилення для середнього відхилення (σ(M)), середнього наряду відхилення (δ(M)) і середнього зваженого наряду відхилення (D(M)) від стаціонарного стану у вибірці.

Результати дослідження та їх обговорення

Початкова клінічна характеристика груп пацієнтів із депресією та без депресії подана в табл. 1. Частота депресії становила 23 %. У групі пацієнтів із депресією переважали жінки, відмічалися більш високі ФК СК, ФК СН і ступені артеріальної гіпертензії (АГ). Навпаки, в групі без депресії переважали особи чоловічої статі, частіше зустрічався І ФК СК і відмічалася менша частота АГ при переважанні І ступеня АГ.

Показники М-індексів у групах пацієнтів наведені в табл. 2. Початково у групі пацієнтів із депресією вони були нижче, ніж у групі без депресії. Через 3 тиж терапії в обох групах пацієнтів відмічалася під-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з больовою формою ішемічної хвороби серця залежно від наявності депресивних розладів, n (%)

Показники		Група з депресією, n=19	Група без депресії, n=64
Стать	Чоловіча	8 (42,1 %)	39 (61 %)
	Жіноча	11 (59,9 %)	25 (39 %)
Вік, роки (M±sd)		51,2±7,1	52,1±7,0
Стенокардія, ФК	I	1 (15 %)	18 (12 %)
	II	10 (53 %)	30 (47 %)
	III	8 (42 %)	26 (41 %)
Хронічна серцева недостатність ФК	I	8 (42,1 %)	23 (39 %)
	II	6 (31,6 %)	16 (25 %)
	III	3 (12,5 %)	9 (14 %)
Артеріальна гіпертензія		16 (84,2 %)	53 (82,8 %)
Ступінь АГ	М'який	6 (31,6 %)	27 (42,2 %)
	Помірний	7 (36,8 %)	21 (32,8 %)
	Тяжкий	3 (15,8 %)	5 (7,8 %)



**Значення М-індексів (μ , σ , δ , Δ) варіабельності
серцевого ритму в групах пацієнтів з больовою формою
і шемічної хвороби серця залежно від наявності депресивних
розладів до і після 3 тиж терапії**

Параметр	Групи пацієнтів				
	З депресією		Без депресії		
	До лікування	Після 3 тиж терапії	До лікування	Після 3 тиж терапії	
M	μ	0,08	0,17	0,19	0,27
	σ	0,07	0,09	0,15	0,24
	δ	6 %	12 %	12 %	29 %
	Δ	3 %	6 %	26 %	67 %
M ₀	μ	0,38	0,53	0,44	0,54
	σ	0,15	0,26	0,31	0,43
	δ	-16 %	-20 %	-10 %	-16 %
	Δ	-23 %	-29 %	-8 %	-3 %
M ₁	μ	0,15	0,27	0,38	0,53
	σ	0,09	0,12	0,29	0,31
	δ	23 %	26 %	3 %	6 %
	Δ	43 %	49 %	36 %	39 %

вищення М-індексів із посиленням гальмівних впливів, підвищенням стійкості ВСР, розширенням фазового простору. В групі пацієнтів без депресії відмічалось зростання адаптаційної здатності.

Одержані дані, що свідчать про більшу тяжкість ІХС у групі пацієнтів із депресією, знаходяться у відповідності з [6; 7]. Початково нижчі М-індекси (показники стійкості, нелінійності та фазового руху) в групі пацієнтів із депресією зумовлені негативним впливом депресії на автономну регуляцію серця. Позитивна динаміка М-індексів у обох групах пацієнтів знаходить пояснення у застосуванні патогенетичних засобів терапії ІХС. Те, що в групі пацієнтів із депресією М-індекси в своєму збільшенні не досягли рівня групи пацієнтів без депресії, може тлумачитися як недостатність для них однієї стандартної терапії ІХС і необхідність її доповнення антидепресантами.

Висновки

1. Пацієнтів з ІХС і депресією відрізняють від пацієнтів з ІХС без депресії більш високі

функціональні класи стенокардії та серцевої недостатності, а також більша частота і тяжкість артеріальної гіпертензії.

2. У групі пацієнтів із депресією порівняно з групою пацієнтів без депресії відмічаються нижчі показники М-індексів.

3. Під впливом стандартної терапії ІХС у пацієнтів обох груп відбувається підвищення М-індексів.

4. Нижчі за підсумками стандартної терапії показники М-індексів у групі пацієнтів із депресією можна трактувати як негативний вплив останньої на автономну регуляцію серця.

5. У пацієнтів з ІХС і депресією стандартна терапія повинна бути доповнена препаратами, які мають антидепресивні властивості.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо доцільним дослідження динаміки параметрів нелінійності ВСР у пацієнтів з ІХС і супровідною депресією при комбінованому застосуванні стандартної патогенетичної терапії ІХС і антидепресантів.

1. Ariyo A. A., Haan M., Tangen C. M. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans // *Am J. Cardiol.* — 2001. — N 88. — P. 337-341.

2. *Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study* / R. Bernice, J. S. Rumsfeld, M. A. Hlatky et al. // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290, N 2. — P. 215-221.

3. *Major depression with ischaemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on measures of nonlinearity and chaos of heart rate* / V. K. Yeragani, S. Roose, M. Mallavarapu et al. // *Neuropsychobiology.* — 2002. — N 46. — P. 125-135.

4. *Hamilton M.* A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* — 1960. — N 23. — P. 56-62.

5. *Исследуем регуляторные процессы* / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева и др. — Донецк: ЧП Бугасова, 2005. — 196 с.

6. *Depression Modulates Autonomic Cardiac Control: A Psychophysiological Pathway Linking Depression and Mortality?* / M. Michael Mueck-Weymann, Thomas Moesler, P. Peter Joraschky et al. // *German. J. Psychiatry.* — 2002. — N 5. — P. 67-69.

7. *Prevalence of and factors associated with current and lifetime depression in older adult primary care patients* / K. L. Barry, M. F. Fleming, L. B. Manwell et al. // *Fam. Med.* — 1998. — N 30. — P. 366-371.



О. А. Лоскутов, С. О. Сіромаха, С. П. Списаренко, Т. А. Малишева,
О. С. Головенко, І. Ю. Мокрик, Р. М. Вітовський, В. В. Лазоришинець

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКА В ХІРУРГІЧНОМУ СТАЦІОНАРІ

Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України, Київ

Вступ

Загально визнаний метод запобігання післяопераційному інфікуванню — планова антибіотикопрофілактика (ПАП). Антибактеріальні засоби, що використовуються з цією метою, належать до дорогих медикаментів, на їх закупівлю витрачається значна частина бюджетів лікувально-профілактичних установ. На частку антибіотиків припадає в середньому 25–50 % від усіх витрат на ліки багатопрофільної лікарні [1; 2]. До того ж, 30–50 % усіх закуповуваних антибіотиків використовується для профілактики інфекційних ускладнень у хірургії [3; 4]. Наприклад, у Бельгії на закупівлю антибіотиків для хірургічної служби щорічно виділяється сума, еквівалентна 12,1–12,9 млн дол. США. Витрати на ліки, у першу чергу, антибіотики, становлять у країні 73 % усіх витрат хірургічної служби [4].

Однак у науковій літературі останнім часом активно обговорюється питання про те, що від 30 до 90 % призначених антибіотиків використовуються в хірургії нераціонально, особливо щодо часу і тривалості їхнього введення [5; 6]. Недоцільний вибір препарату призводить до необґрунтованого використання дорогих антибактеріальних засобів і додаткових економічних витрат.

У свою чергу, нераціональна антимікробна профілактика сприяє підвищенню частоти розвитку побічних і токсичних реакцій на препарати, росту бактеріальної резистентності, подовженню часу госпіталі-

зації, а також зумовлює необхідність призначати інші лікарські засоби для лікування основного захворювання й усунення ятрогенних ускладнень неадекватної антибактеріальної терапії. Усе це значно збільшує вартість лікування. Дослідження, проведене в Швейцарії, показало, що невиправдане подовження профілактики хірургічної інфекції в 23,4 % пацієнтів обійшлося установі в 22 тис. швейцарських франків (це 1/12 вартості всіх антибіотиків, що закуповуються) [7]. У дослідженні, присвяченому практиці ПАП в одній із клінік Італії, було встановлено, що вартість ПАП, внаслідок неправильного вибору антибіотиків і необґрунтованого подовження термінів антибактеріальної профілактики, у 10 разів перевищувала вартість режимів ПАП, рекомендованих міжнародними посібниками [8].

Підвищення якості ПАП — одна з основних стратегій поліпшення використання антибіотиків у цілому. За розрахунками, зробленими у Бельгії, оптимізація застосування антибіотиків дозволяє заощадити для охорони здоров'я країни понад 6,1 млн дол. США, тобто приблизно половину коштів, що використовуються на закупівлю антибіотиків для хірургічної служби [9].

Виходячи з вищевикладеного, **метою** даної роботи був порівняльний аналіз різних режимів антибактеріальної профілактики, що використовуються при проведенні кардіохірургічних операцій за «закритою» методикою у дітей молодшої вікової групи.

Матеріали та методи дослідження

У період з 2004 по 2005 рр. нами було обстежено дві групи пацієнтів (n=38), яким на базі відділення хірургії вроджених вад серця у дітей молодшого віку ICCX ім. М. М. Амосова АМН України було зроблено хірургічну корекцію вроджених вад серця (ВВС) за «закритою» методикою.

Середній вік пацієнтів — 4,2 року (від 2,5 до 5,3 року), серед них 22 (57,9 %) пацієнти — чоловічої статі, 16 (42,1 %) — жіночої. Доопераційний соматичний статус пацієнтів визначався за Європейською системою оцінки ризику оперативного втручання (EuroSCORE) [10] (відповідав 2–4 балам) і був відповідно порівняний у групах обстеження.

Вивчалися такі види оперативних втручань: закриття боталової протоки — n=15 (39,5 %), резекція коарктації аорти — n=11 (28,9 %), накладення підключичного системно-легеневого анастомозу — n=12 (31,6 %).

Групи було сформовано залежно від використаного виду і режиму профілактичної антибактеріальної терапії. До першої групи (n=22) увійшли пацієнти, в яких для профілактики розвитку хірургічної інфекції застосовувався цефтріаксон дозою 50 мг/(кг·добу), у режимі дворазового внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення, що призначався за 3 год до початку оперативного втручання. Курс профілактичної антибіотикотерапії в даній групі пацієнтів становив 7 діб.



Друга група (n=16) — пацієнти, які одержували Цефуроксим (Йокель) дозою 60 мг/ (кг·добу) в режимі триразового внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Цефуроксим призначався, як і хворим 1-ї групи, за 3 год до початку оперативного втручання, однак курс антибактеріальної профілактики становив у даній групі 3 доби, і після видалення плевральних дренажів і центральних внутрішньовенних катетерів ніякої антибактеріальної терапії пацієнти не отримували.

Слід зазначити, що з дослідження були виключені пацієнти з позитивними доопераційними посівами з рото- або носоглотки, а також пацієнти, які одержували будь-які антибактеріальні препарати не менш ніж за 1 міс до госпіталізації в ІССХ.

Групи дослідження були порівнянними за статтю, віком, видом патології, що оперується, та часом виконання хірургічного втручання.

Під час проведення антибактеріальної терапії оцінювалися такі показники: динаміка температурних реакцій (вимірювання температури тіла проводили щогодини протягом перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії і не менше 4 разів на добу — після переведення хворого у відділення хірургії), загальний

лейкоцитоз, індекс зсуву нейтрофілів (ІСН) (за А. М. Капітаненком), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) (за Кальф — Каліфом), біохімічні аналізи крові (рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), сечовини, креатиніну). Рентгенографія виконувалася за два дні до операції, до кінця першої доби перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії. У разі відсутності клінічних показань для її повторення рентгенівський знімок робили перед виписуванням зі стаціонару.

Діагноз пневмонії встановлювався відповідно до критеріїв S. Chevret і співавт. [11] (присутність чотирьох із шести факторів: наявність гнійного мокротиння, аускультативно — хрипів у легенях, наявність гарячки, лейкоцитозу і рентгенологічно підтвердженої картини змін легеневої тканини).

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміку клінічного стану пацієнтів і маркерів ендогенної інтоксикації в обстежуваних групах подано у табл. 1.

Як свідчить табл. 1, зміни, що спостерігалися у вивчених показниках крові пацієнтів, були статистично несуттєвими ($P \geq 0,15$) і не пов'язані з інфікуванням пацієнтів або неадекватною антибактеріальною терапією.

У розгорнутих клінічних аналізах крові нами не відзначено явищ лейкоцитозу, гематологічні індекси інтоксикації (ЛІІ і ІСН) також відповідали нормі. Рівень АЛТ і креатиніну вірогідно не відрізнявся від вихідних значень ($P \geq 0,15$) (див. табл. 1).

Ми не спостерігали клінічно вірогідної різниці між ефективністю цефалоспоринів третьої генерації (Цефтріаксон), що вводилися протягом 7 діб після операції, і призначенням цефалоспоринів другої генерації (Цефуроксим (Йокель)), курс профілактичного введення якого у післяопераційному періоді не перевищував трьох діб.

Протягом досліджуваного періоду в 1 (4,5 % випадків) пацієнта першої групи на третю добу після операції було виявлено ознаки пневмонії, що потребувало доповнення курсу антибактеріальної терапії аміноглікозидом третьої генерації (флекселіт).

Тривалість перебування пацієнтів обстежуваних груп у стаціонарі становила в середньому (7 ± 1) діб і не була пов'язана з проведеною антибіотикотерапією, а визначалася тільки станом операційної рани.

На контрольних рентгенограмах у 37 (97,4 %) пацієнтів ознаки пневмонії були відсутні. У 9 (23,7 %) хворих визначалися явища трахеобронхіту (у 5 пацієнтів першої групи й у 4

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників і маркерів ендогенної інтоксикації в групах обстеження, n=38

Клінічні показники	Період терапії, доба п/о							
	Група 1 (Цефтріаксон), n=22				Група 2 (Цефуроксим), n=16			
	1-ша	2-га	3-тя	7-ма	1-ша	2-га	3-тя	7-ма
Температура тіла, °С	37,4±0,5	37,1±0,3	36,7±0,1	36,7±0,1	37,2±0,4	37,0±0,2	36,8±0,1	36,7±0,1
Кількість лейкоцитів, ·10 ⁹ /л	7,2±0,6	6,9±0,6	5,1±0,4	4,9±0,5	7,4±0,5	6,7±0,4	5,3±0,5	4,7±0,3
ЛІІ, відн. од.	1,22±0,10	1,06±0,04	1,02±0,01	1,03±0,01	1,29±0,05	1,04±0,03	1,03±0,02	1,02±0,01
ІСН, відн. од.	0,07±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01
Креатинін, ммоль/л	0,07±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01
АЛТ, мкмоль/л	0,60±0,01	0,4±0,01	0,38±0,01	0,37±0,02	0,58±0,02	0,40±0,01	0,37±0,02	0,37±0,02

Примітка. Різниця показників у групах порівняння — $P \geq 0,15$.



— другої), що, на нашу думку, пов'язано з тривалішою штучною вентиляцією легень (у середньому 12,4 год) і наявністю вихідної легеневої гіпертензії (вихідний тиск у легеневій артерії дорівнював (70 ± 5) % від системного).

Отже, дослідження засвідчили ідентичність отриманого клінічного ефекту від проведеної профілактичної антибактеріальної терапії як цефалоспорином третьої генерації протягом 7 днів після операції, так і при призначенні цефалоспоринов другої генерації більш коротким курсом (3 доби).

Аналіз сучасної наукової літератури свідчить, що вибір адекватного терапевтичного режиму профілактичної антибактеріальної терапії найчастіше є складним і актуальним завданням, і саме цей фактор визначає головну роль в успіху всього лікувального процесу. Так, у публікаціях M. Kollef і співавт. [12] було показано, що серед факторів ризику госпітальної летальності неадекватна антибактеріальна терапія посідає перше місце, випереджаючи поліорганну дис-

функцію, онкологічні захворювання, літній вік пацієнтів тощо (табл. 2).

На наш погляд, основними тактичними помилками при виборі ПАП є такі: необгрунтоване призначення антибактеріальних препаратів, неправильний вибір препарату, неадекватний режим дозування, необгрунтована або нераціональна комбінація препаратів, неправильні критерії тлумачення ефективності призначеної терапії, необгрунтована тривалість антибактеріальної терапії.

При виборі тактики ПАП слід враховувати, що вона має будуватися на підставі аналізу системи «хворий — потенційний збудник» з урахуванням антибактеріального анамнезу хворого, передбачуваного ризику оперативного втручання, соматичного стану пацієнта і включати такі основні положення:

— введення антибіотиків повинне починатися не пізніше ніж за 3 год до початку оперативного втручання;

— обраний антибіотик має бути активним як щодо енд-

генної мікрофлори хворого, так і щодо госпітальної мікрофлори;

— повинна забезпечуватися достатня концентрація препарату в тканинах операційної рани (більше мінімально граничної);

— період напіввиведення антибіотика повинен збігатися або перевищувати тривалість операції;

— препарат має володіти мінімальними побічними ефектами;

— вибір стартового антибактеріального препарату для ПАП повинен здійснюватися з урахуванням госпітальної флори даної лікувальної установи.

При проведенні ПАП у кардіохірургічних і торакальних стаціонарах доцільно використовувати рекомендації D. N. Gilbert і співавт. [13] (табл. 3).

Для досягнення більш високої концентрації антибіотика в сироватці і тканинах пацієнта під час проведення операції профілактичний режим антибіотикотерапії повинен починатися напередодні оперативного втручання і складатися з антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Антибактеріальна профілактика має призначатися з урахуванням результатів мікробіологічного моніторингу клініки, антибактеріального анамнезу пацієнта, його соматичного статусу і ступеня ризику оперативного втручання. Тільки в такому разі ПАП може бути дійовою і при короткому курсі призначення.

Дотримання персоналом клініки протоколів асептики й антисептики як в операційній, так і у відділеннях інтенсивної терапії може кардинально змінити мікробіологічний пейзаж госпітальної флори і значно зменшити кількість нозокоміальних ускладнень. Як було продемонстровано в наведеному дослідженні, антибактеріальна профілактика у кардіохірургічних пацієнтів, які оперуються за «закритою» мето-

Фактори ризику госпітальної летальності
(за даними M. H. Kollef, G. Sherman, S. Ward, V. J. Fraser)

Фактори ризику госпітальної летальності	Відносний регресійний коефіцієнт	P
Неадекватна АБ терапія	4,26	<0,001
Поліорганна дисфункція	3,25	<0,001
Застосування вазопресорів	2,20	<0,001
Онкологічне захворювання	1,81	0,009
Більше 5 балів за APACHE II	1,05	<0,001
Літній вік (більше 70 років)	1,02	<0,001
Пацієнти після хірургічного втручання	0,40	<0,001

Таблиця 2

Рекомендації з антибіотикопрофілактики
в серцево-судинній і торакальній хірургії
(за даними D. N. Gilbert, R. C. Moellering, M. A. Sande)

Вид операції	Рекомендації з антибіотикопрофілактики
Кардіохірургічні і торакальні операції	Цефазолін, цефуросим або цефамандол. У разі наявності алергії до β -лактамів: ванкомицин або кліндаміцин
Судинні операції	Цефазолін або цефуросим. У разі наявності алергії до β -лактамів: ванкомицин, ванкомицин з гентаміцином або кліндаміцин

Таблиця 3



дикою, може бути обмежена призначенням цефалоспоринов другої генерації (Цефуросим (Йокель)) протягом перших трьох післяопераційних діб.

Висновки

1. Під час проведених досліджень не було виявлено статистично вірогідної різниці між клінічними показниками щодо ефективності застосування цефалоспоринов третьої генерації (Цефтріаксон) у режимі дворазового внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення, що відбувалося протягом 7 діб після операції, і призначенням цефалоспоринов другої генерації (Цефуросим (Йокель)), курс профілактичного введення яких, у післяопераційному періоді становив не більше 3 діб.

2. З огляду на економічну доцільність і клінічну ефективність, можна рекомендувати цефалоспоринов другої генерації (Цефуросим (Йокель)) для проведення антибактеріальної профілактики у кардіо-

хірургічних пацієнтів молодшої вікової групи, що оперуються за «закритою» методикою, у режимі монотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Polk H. C., Christmas A. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infections // *Am. Surg.* — 2000. — Vol. 66. — P. 105-111.

2. Isselbacher K. J. Harrison's principles of internal medicine (Thirteenth edition). — Ed.: CGV, 1994. — 606 p.

3. Martin C., Pourriat J. L. Quality of perioperative antibiotic administration by French anaesthetists // *J. Hosp. Infect.* — 1998. — Vol. 40. — P. 47-53.

4. Surgical prophylaxis in Belgian hospitals: estimate of costs and potential savings / A. Sasse, R. Mertens, J. P. Sion et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998. — Vol. 41. — P. 267-272.

5. Perioperative antibiotic prophylaxis in Spanish hospitals: results of a questionnaire survey (Hospital Pharmacy Antimicrobial Prophylaxis Study Group) / C. Codina, A. Trilla, N. Riera et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 20. — P. 436-439.

6. Scheel O., Stormark M. National prevalence survey on hospital infections in Norway // *J. Hosp. Infect.* — 1999. — Vol. 41. — P. 331-335.

7. Solomkin S. Antibiotic resistance in postoperative infections // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 4 (S1). — P. 97-99.

8. Motola G., Russo F., Mangrella M. Antibiotic prophylaxis for Surgical Procedures: a survey from an Italian university hospital // *J. Chemother.* — 1998. — Vol. 10. — P. 375-380.

9. Surgical prophylaxis in Belgian hospitals: estimate of costs and potential savings / A. Sasse, R. Mertens, J. P. Sion et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998. — Vol. 41. — P. 267-272.

10. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) / S. Nashef, F. Roques, P. Michel et al. // *European Journal of Cardiothoracic Surgery.* — 1999. — Vol. 16. — P. 9-13.

11. Results from a multicenter prospective study on 996 patients / S. Chevret, M. Hemmer, J. Carlet et al. // *Intens. Care Med.* — 1993. — Vol. 19. — P. 256-264.

12. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections / M. H. Kollef, G. Sherman, S. Ward, V. J. Fraser // *Chest.* — 1999. — Vol. 115. — P. 462-474.

13. Gilbert D. N., Moellering R. C., Sande M. A. The Sanford guide to antimicrobial therapy // *Antimicrobial Therapy* (33rd ed). — Hyde Park: VT, 2003. — P.123-124.

УДК 616.233-051:621.039.586:577.115.3:612.398.12

О. Б. Пікас, В. І. Петренко

СПЕКТР ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Вступ

На сучасному етапі хвороби органів дихання залишаються найрозповсюдженішими в Україні. Питома вага їх серед усіх вперше зареєстрованих захворювань становить 26,5 %, а провідне місце посідають хронічні бронхіти (ХБ) [1].

Відомо, що у більшості випадків ХБ розвивається внаслідок дії шкідливих факторів

зовнішнього середовища, аналіз яких дозволив встановити у цих хворих наявність різноманітних судинних порушень, змін окиснювального гомеостазу, які призводять до розвитку захворювання, в результаті чого виникає хронічне запалення дихальних шляхів і гіпертрофуються бронхіальні залози слизової оболонки. При прогресуванні захворювання процес переходить на

дрібніші бронхи, де гіперплазуються келихоподібні клітини, утворюються слизові кірки, набряк і запальна інфільтрація слизового й підслизового шарів.

Вважається також, що ХБ — це хвороба курців, тобто існує залежність виникнення цієї хвороби від кількості вкурених цигарок [2; 3]. Сьогодні у виникненні ХБ важливе значення відводиться проблемі



забруднення навколишнього середовища, яка переросла в екологічну кризу через надзвичайно високі рівні викидів відходів у навколишнє середовище і нераціональне використання природних ресурсів [4; 5]. Найбільшою в історії людства техногенною катастрофою є аварія на ЧАЕС, яка прирєкла на страждання мільйони людей та змусила їх жити у постійній тривозі за майбутнє — своє і дітей. Ця катастрофа відіграє важливу роль у розвитку хронічних неспецифічних хвороб, оскільки при вдиханні повітря радіонукліди тривалий час затримуються в паренхімі легень [6; 7], а це призводить до зниження еластичності легеневої тканини, розвитку фіброзу та виникнення атрофії та метаболізму слизової оболонки дихальних шляхів [8], що також впливає на перебіг хронічного бронхіту.

Слід відмітити також роль зміни стану процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) біологічних мембран, що призводить до порушення їхніх бар'єрних властивостей і сприяє розпаду структурної цілісності й функціонального стану клітини, що певним чином регулює перебіг хвороби. Оскільки до складу біомембран входять жирні кислоти (ЖК), які є одночасно основними субстратами процесів вільнорадикального окиснення, то зміна їх жирнокислотного складу — інформативний показник порушення ліпідного обміну.

Метою наших досліджень було вивчення та оцінка спектра жирних кислот ліпідів сироватки крові у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на ХБ, і визначення їхньої ролі у розвитку хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Усього було обстежено 160 осіб. Із них 103 (64,4 %) здорові особи, які не палили і не брали участі у ліквідації наслідків аварії на Чорнобиль-

ській АЕС (ЧАЕС) (перша, контрольна група); 25 осіб (15,6 %), хворих на хронічний бронхіт, які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (друга група) та 32 (20,0 %) особи того ж віку — ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт (третья група). Обстеження проводили у міському протитуберкульозному диспансері № 1 м. Києва та в Республіканському спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення.

Визначення жирно-кислотного складу фосфоліпідів у сироватці крові проводили біохімічним методом, в основі якого лежать екстракція ліпідів із сироватки крові, виділення фосфоліпідів, метилування і газохроматографічний аналіз жирних кислот на газорідному хроматографі серії «Цвет-500» із плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів здійснювали за методом нормування площі і визначення частки ЖК у відсотках. Похибка визначення показників дорівнювала $\pm 10\%$ [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведених нами досліджень жирнокислотного спектра ліпідів сироватки крові у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт, показав, що кількісний вміст ЖК у них дещо відрізняється від аналогічних показників ЖК у здорових осіб першої групи та від аналогічних показників хворих другої групи.

Важливим інгібітором процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є олеїнова ЖК ($C_{18:1}$), кількість якої в стадії загострення в осіб другої групи становить $(24,3 \pm 2,0)\%$, а у хворих третьої групи зменшується до $(14,4 \pm 1,1)\%$ проти показників у здорових осіб, де її рівень становив $(24,2 \pm 0,6)\%$. Таку зміну вмісту олеїнової ЖК ($C_{18:1}$) можна розцінювати

як зниження антиоксидантного захисту організму у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт. Згідно з результатами наших досліджень, в осіб другої групи в стадії загострення вірогідно підвищується ($P < 0,05$) рівень лінолевої ЖК ($C_{18:2}$) до $(17,1 \pm 1,0)\%$, а у відповідних хворих третьої групи — до $(25,5 \pm 1,5)\%$ (в контролі — $(16,0 \pm 1,4)\%$), рівень арахідонової ЖК ($C_{20:4}$) — відповідно до $(7,2 \pm 0,8)\%$ і до $(4,8 \pm 0,5)\%$ (при $(2,8 \pm 0,3)\%$ у здорових осіб). У хворих третьої групи у сироватці крові з'являється ліноленова ЖК ($C_{18:3}$) і ейкозотрієнова ЖК ($C_{20:3}$), які відсутні у контрольній групі здорових осіб (перша група) та у хворих другої групи.

Що стосується пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$), то показники її вмісту у сироватці крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт (третья група), у стадії загострення та у стадії ремісії суттєво не відрізнялися ($P > 0,05$) від контрольних даних осіб першої групи. Вміст її становив при стадії загострення $(43,9 \pm 1,5)\%$, а в стадії ремісії — $(41,8 \pm 0,8)\%$ проти $(41,9 \pm 0,9)\%$ у здорових осіб. Рівень пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$) у хворих другої групи в стадії загострення дорівнював $(30,1 \pm 2,0)\%$. Кількість стеаринової ЖК ($C_{18:0}$) у сироватці крові в осіб другої та третьої груп вірогідно зменшувалася — майже на $50,0\%$ ($P < 0,05$) порівняно зі здоровими особами першої групи і становила $(9,5 \pm 0,9)\%$ у хворих другої групи та $(10,6 \pm 1,0)\%$ у хворих третьої групи проти $(15,1 \pm 1,1)\%$ у здорових осіб (перша група).

Таке суттєве зниження стеаринової ЖК ($C_{18:0}$) обох груп може бути пов'язане із значними змінами вмісту есенціальних ЖК — лінолевої ЖК ($C_{18:2}$) і арахідонової ЖК ($C_{20:4}$), кількість яких у сироватці крові підвищується ($P < 0,05$), в результаті чого відмічається тенденція до росту ненасиченості



ліпідного комплексу. У хворих на хронічний бронхіт у стадії загострення третьої групи ми відмітили появу ейкозотрієнової ЖК ($C_{20:3}$) у сироватці крові, яка свідчить про підвищену суму поліненасичених жирних кислот (ПН ЖК) у результаті посиленних процесів ПОЛ, що ведуть до деструктивних змін у мембранах клітин. Поліненасичені жирні кислоти є субстратом для утворення важливої групи ліпідних регуляторів — ейкозаноїдів (простагландинів, простациклінів, лейкотрієнів і тромбоксанів), які регулюють запальний процес, тромбоутворення, тонус і прохідність судин.

В осіб другої та третьої груп у стадії загострення нами виявлено дисбаланс у співвідношенні сумарного вмісту насичених ЖК, ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК: у найбільшій кількості виявлено суму насичених ЖК (у хворих другої групи — $51,4 \pm 1,8$ %), а у хворих третьої групи — $54,5 \pm 2,0$ % проти $57,0 \pm 1,3$ % у здорових осіб), менше — ненасичених ЖК і найменше — ПН ЖК. Сума ненасичених ЖК у хворих другої групи дорівнює $48,6 \pm 1,8$ %, а у хворих третьої групи — $45,5 \pm 2,0$ % проти $43,0 \pm 1,3$ % у першій групі.

Порівняно із групою здорових осіб (першою, контрольною) кількість ПН ЖК у стадії загострення хворих другої групи зростає в 1,29 разу і становить $24,3 \pm 1,6$ %, а у хворих третьої групи зростає в 1,65 разу ($P < 0,05$) і становить $31,1 \pm 1,8$ %, що свідчить про посилені процеси перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові. У здорових осіб (перша група) рівень ПН ЖК дорівнює $18,8 \pm 1,4$ %. Сума ненасичених ЖК у хворих другої групи становить $48,6 \pm 1,8$ %, а у хворих третьої групи — $45,5 \pm 2,0$ % при $43,0 \pm 1,3$ % у контролі.

Таким чином, нами відмічено різкіший дисбаланс у сумі насичених ЖК, ненасичених ЖК і ПН ЖК хворих третьої

групи («ліквідаторів») порівняно із хворими другої групи («неліквідаторами»). Основна роль у виникненні цього дисбалансу відводиться ПН ЖК, рівень яких суттєвіше підвищується в осіб третьої групи, порівняно з особами другої групи.

Висновки

Отже, встановлено, що у хворих на хронічний бронхіт («ліквідаторів» наслідків аварії на ЧАЕС та «неліквідаторів») змінюється жирнокислотний спектр ліпідів у сироватці крові, причому в осіб третьої групи («ліквідаторів») ці зміни є суттєвішими, порівняно з особами другої групи («неліквідаторами»).

У сироватці крові обох груп ми відмітили зростання лінолевої ЖК ($C_{18:2}$) та арахідонової ЖК ($C_{20:4}$), але суттєвіша зміна лінолевої ЖК ($C_{18:2}$) встановлена у хворих третьої групи (ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС).

У ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт, у стадії загострення відмічається досить суттєве зниження олеїнової ЖК ($C_{18:1}$) на відміну від аналогічних хворих — «неліквідаторів», що свідчить про більш різке зменшення антиоксидантних властивостей в організмі осіб третьої групи («ліквідаторів»).

Оскільки ПН ЖК є основним субстратом процесів ПОЛ і дуже чутливим до них, то результати наших досліджень свідчать про інтенсифікацію цих процесів в обох групах хворих на хронічний бронхіт. Більше зростання суми ПН ЖК відмічається в осіб третьої групи в результаті деструкції клітинних мембран і свідчить про інтенсивніші процеси ПОЛ у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт, що є наслідком дії підвищених доз радіації.

Таким чином, результати наших досліджень довели

суттєвіші зміни у жирно-кислотному складі сироватки крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт, порівняно з аналогічними хворими «неліквідаторами», в результаті впливу іонізуючого випромінювання, що важливо враховувати при лікуванні таких хворих. Необхідним є застосування терапії, направленої на корекцію ліпідного обміну, в чому полягає перспектива подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М.* Проблеми туберкульозу та неспецифічних хвороб органів дихання в Україні // Матеріали II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — К., 1998. — С. 95-97.
2. *Cansale R., Pasqualetti P.* // Annu. Rev. puol. Hlth. — 1997. — Vol. 18. — P. 163-185.
3. *Hartman T. E., Jezelaar H. D., Swensen S. J., Muller N. Z.* // Röfo. — 1997. — Bd. 166, N 2. — S. 108-114.
4. *Зайцева С. А., Жестков А. В.* Особенности течения бронхиальной астмы в современном промышленном центре // 7 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2-5 июля 1997. — М., 1997.
5. *Красюк Е. П.* Пылевые заболевания легких у рабочих промышленного производства Украины // Укр. пульмонолог. журнал. — 1998. — № 4. — С. 13-17.
6. *Москалев Ю. И.* Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода // Медицинская радиология: Материалы 3-й Всесоюзной конференции. — 1987. — № 11. — С. 91-94.
7. *Москалев Ю. И.* Отдаленные последствия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 163 с.
8. *Алесина М. Ю.* Формирование радиобиологических эффектов при хроническом внутреннем и внешнем облучении экспериментальных животных в малых дозах // Междунар. журн. радиац. медицины. — 1999. — № 2 (2). — С. 92-99.
9. *Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С. Г. Гичка, Т. С. Брюзгина, Г. М. Вретик, С. Н. Рева* // Укр. кардіолог. журнал. — 1998. — № 7-8. — С. 50-52.



О. П. Микитюк, О. В. Пішак

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ І МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Остеоартроз (ОА) — захворювання суглобового апарату, що характеризується поширеністю, хронічним перебігом із тенденцією до невинного прогресування, необхідністю багаторічного звертання пацієнтів по медичну допомогу та потребою безперервного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Артеріальна гіпертензія (АГ) — фактор ризику розвитку тяжких несприятливих побічних реакцій за прийому НПЗП. Більшість неселективних НПЗП здатні спричиняти підвищення артеріального тиску (АТ) за рахунок порушення синтезу простагліцину у денні години. Так, диклофенак і целекоксиб підвищують систолічний АТ на висоті пікових плазмових концентрацій, що доводить необхідність добового моніторингу АТ у зв'язку із неоднаковою фармакокінетикою і часом настання пікових значень НПЗП у крові [3]. На противагу, селективні інгібітори циклооксигенази-2 — рофекоксиб, набуметон — не викликають вірогідних змін АТ у денний час, проте спричиняють суттєве підвищення в нічний, що призводить до нівелювання фізіологічної денної варіації [3].

Застосування НПЗП із антигіпертензивними засобами може індукувати вазоконстрикцію, затримувати натрій і рідину, спричинювати гіперкаліємію [3]. Доведено, що рофекоксиб спричиняє найбільше підвищення систолічного

АТ з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту й β -блокаторами, а діуретики або блокатори кальцієвих каналів ефекту не втрачають [7]. Наявність вазоренальних ефектів також небажана для хворих на ОА (набряки, затримка натрію, підвищення АТ, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) [3; 7]. Саме тому початок НПЗП-терапії за ОА вважають обов'язковим показанням до добового моніторингу АТ.

Мета дослідження — вивчити особливості добової організації АТ у хворих на остеартроз із супровідною АГ під впливом НПЗП та можливість корекції порушень із використанням препарату із ритм-синхронізуючими властивостями — мелатоніну (МТ).

Матеріали та методи дослідження

Проведено добове моніторування АТ у 30 хворих на ОА (діагноз встановлювали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації) із супровідною АГ II стадії за тривалості захворювання не менше одного року (діагноз підтверджено з урахуванням даних загальноклінічних досліджень: рівень загального холестерину, аналізи сечі — загальний, за Зимницьким і Нечипоренком, а також інструментальних: електрокардіографія, офтальмоскопія). Середній вік хворих — $(54,3 \pm 6,5)$ року, співвідношення жінки:чоловіки — 4:1. Всі хворі були синхронізованими за часом

прийому їжі та режимом активності/відпочинку (нічний сон — з 23.00 до 7.00).

Пацієнти були розподілені на дві групи: проліковані з використанням стандартної для ОА терапії (хондропротектор + НПЗП — неселективні (кетонал, диклофенак) або частково селективні (німесил) блокатори ЦОГ-2) — група порівняння — та ті, що додатково отримували у вечірній час МТ дозою 3 мг впродовж усього курсу лікування НПЗП. Наприкінці стаціонарного лікування пацієнтам проводили середньодобове моніторування АТ з використанням приладів Spacelabs ABPM 90207 (США). Індивідуальне програмування приладу для кожного вимірювання виконували з використанням ЕОМ (Pentium III) на базі оригінального програмного забезпечення. Вимірювання АТ здійснювалися автоматично з інтервалом 15 хв у фазу активності хворих (7.00–23.00) та з 20-хвилинним проміжком — у нічний час. Результати оброблено статистично з використанням програми ChronoFit (Гейдельберг, Німеччина); оцінювали характеристики ритму — період, відсоток ритмічності, максимальне та мінімальне значення — впродовж доби, швидкість ранкового підйому АТ; добовий індекс АТ та відсоток навантаження високим АТ.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження рівня АТ в обох групах після лікування



виявило деякі цікаві закономірності. Однократні вимірювання під час щоденного огляду в усіх пацієнтів не реєстрували перевищення норми АТ (140/90 мм рт. ст.). Проте у пацієнтів групи порівняння (яких, що отримували лікування попередньо, так і осіб, котрі отримували антигіпертензивну терапію лише упродовж останніх тижнів перебування в стаціонарі) спостерігали тенденцію до зниження амплітуди за рахунок вірогідного зменшення перепаду як систолічного, так і діастолічного рівня АТ вночі. За рахунок цього вірогідно зменшувався й добовий індекс АТ (на 29,0 та 24,9 % відповідно), виходячи за межі нормальних значень і визначаючи схильність добових профілів до групи "non-deer" (рис. 1, 2). Індекс ритмічності зменшувався наполовину, що свідчить про дезорганізацію регуляції АТ та напруженість процесів адаптації до змінених умов. Фіксували вищу швид-

кість ранкового підйому АТ (збільшення в групі порівняння становило 40,2 та 45,9 % відповідно для систолічного та діастолічного АТ); проте збільшувалося лише денне навантаження підвищеним діастолічним АТ.

На противагу, профіль систолічного та діастолічного АТ хворих, які систематично приймали антигіпертензивні медикаменти та МТ (рис. 3, 4), не виявив жодних відхилень і був наближений до фізіологічного — середньодобові значення, швидкість ранкового підйому АТ зберігалися в межах загальнодопустимих значень, добовий індекс АТ перевищував 15 %, що свідчило про звичайну вираженість фізіологічного спаду АТ у нічні години і характеризувало профілі пацієнтів зазначеної підгрупи як "deer". Навантаження високим тиском не перевищувало 25 % (таблиця).

Очевидно, зміни профілів АТ у групі порівняння спричи-

няв прийом НПЗП. За таких умов рекомендація обов'язкового моніторингу АТ за початку НПЗП-терапії [3] видається особливо актуальною.

У хворих на ІХС і АГ виявляють ослаблення денно-нічного співвідношення вазодилатації та пригнічення нічних рівнів мелатоніну (МТ), останнє описане, в першу чергу, для пацієнтів із профілем типу "non-deer" [6]. Нещодавно показано, що більше ніж у 50 % хворих на АГ зменшені рівні трьох нейротрансмітерів супрахізматичних ядер (СХЯ), що спричинює неповноцінне функціонування останніх. Загалом такі знахідки є свідченням порушеної кардіоваскулярної підготовки до періоду активності, що призводить до збільшення ризику частоти серцево-судинних катастроф у ранішні години.

Пацієнти з АГ характеризуються порушеною автономною регуляцією серцево-судинної системи та циркадіанного функ-

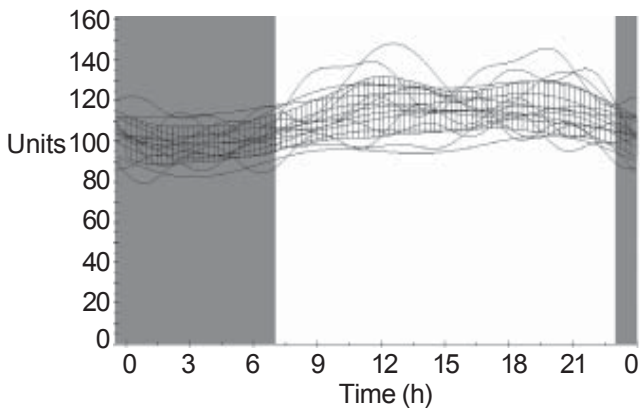


Рис. 1. Добовий профіль систолічного тиску в основній групі наприкінці курсу лікування

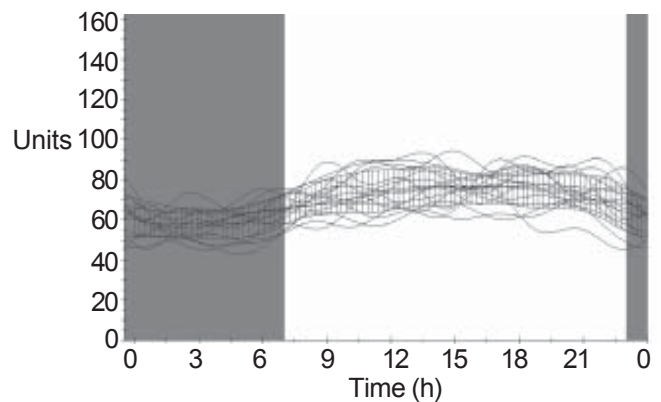


Рис. 2. Добовий профіль діастолічного тиску в основній групі наприкінці курсу лікування

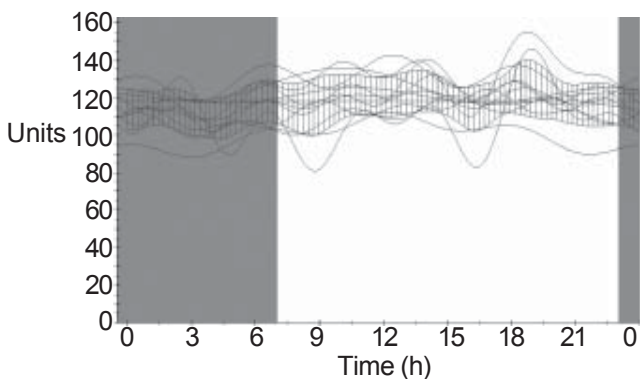


Рис. 3. Добовий профіль систолічного тиску в групі порівняння наприкінці курсу лікування

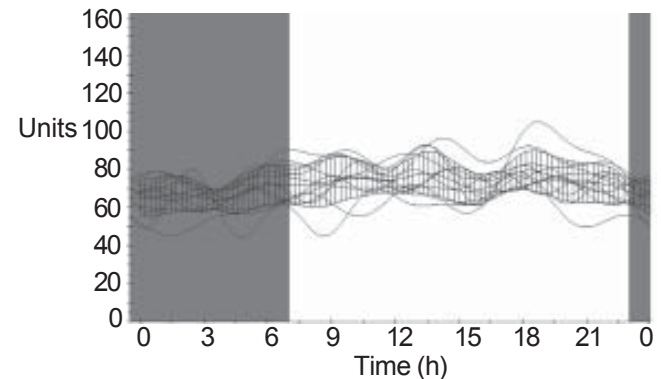


Рис. 4. Добовий профіль діастолічного тиску в групі порівняння наприкінці курсу лікування



Вплив мелатоніну на результати добового моніторингу діастолічного артеріального тиску в хворих на остеоартроз та супровідну артеріальну гіпертензію, M±m

Показники	Систолічний артеріальний тиск		Діастолічний артеріальний тиск	
	Група порівняння (ОА + АГ), n=18	Основна група, мелатонін (ОА + АГ), n=12	Група порівняння (ОА + АГ), n=18	Основна група, мелатонін (ОА + АГ), n=12
Індекс ритму, %	37,8±13,7	52,30±14,19	44,20±15,01	58,20±10,26
Середньодобове значення АТ, мм рт. ст.	116,70±8,62	109,9±8,9	71,60±7,49	68,90±7,30
Навантаження АТ, %	16,80±1,68	7,70±1,15 P<0,05	43,90±11,02	20,40±16,13
Найвище значення АТ, мм рт. ст.	145,40±11,39	119,40±12,80 P<0,05	98,40±9,57	93,10±9,13
Різниця день-ніч	6,00±5,34	14,3±4,9	46,60±9,53	14,30±3,03
Найменше значення АТ, мм рт. ст.	92,00±10,47	84,00±9,24	46,60±9,53	45,70±6,79
Добовий індекс АТ, %	12,50±2,21	17,6±2,0 P<0,05	13,60±1,66	18,10±1,34 P<0,05
Швидкість вранішнього підйому АТ	13,20±2,21	7,90±1,13 P<0,05	8,50±3,31	4,60±1,11 P<0,05

Примітка. P — ступінь вірогідності різниці показників хворих на супровідну АГ із групи порівняння відносно осіб, що отримували додатково мелатонін; n — кількість спостережень.

ціонування пейсмейкера (супрахіазматичних ядер) [2]. У таких хворих виявляють ослаблення денно-нічної ритмічності симпатичного та парасимпатичного серцевого тону. Оскільки СХЯ впливають на серцево-судинну систему (ССС), вважають, що відновлення належного функціонування їх у хворих на АГ може покращити автономну регуляцію артеріального тиску.

Максимальне наближення профілів АТ до фізіологічного в основній групі на фоні антигіпертензивної терапії в поєднанні з МТ визначали, перш за все, за рахунок модифікації частини профілю, що віддзеркалювала нічні та ранішні години. Це узгоджується з результатами інших досліджень, у тому числі рандомізованих, подвійно-сліпих, що підтвердили здатність МТ зменшувати рівень систолічного та діастолічного АТ в осіб з АГ, у яких зберігалися високі значення АТ вночі — особливо у часовий інтервал між 2.00 та 5.00 [4]. Є дані, що пролонговане застосування МТ може покращувати добовий ритм АТ у жінок, особливо зі згладженим нічним зниженням [2].

Антигіпертензивні ефекти МТ уточнюються. Доведено негайну і тривалу рецепторопосередковану антиадренергічну дію МТ на скоротливу здатність міокарда [1]. У спонтанно гіпертензивних мишей МТ покращує перебіг гіпертензії, зменшує вміст супероксид-аніона, вміст МА у нирковій тканині, запобігаючи можливому ренальному компоненту у генезі АГ. Показано, що МТ має і васкулярні ефекти — дозою 4 мг/кг інгібує ендотелін-конвертуючий фермент, чим покращує вазодилатацію, особливо в постішемічних станах після гострого і хронічного застосування [5].

Участь у цьому синхронізації циркадіанного пейсмейкера з посиленням циркадіанного виходу з СХЯ та/або годинникових генів у ССС підтверджували виявленим збільшенням амплітуди 24-годинного ритму АТ при повторюваних, але неоднократних прийомах МТ. Враховуючи, що МТ усуває деякі характеристики літнього віку (інсомнію тощо), це визнали додатковою перевагою МТ перед класичними антигіпертензивними засобами. Таким чином, підтримка

циркадіанної функції пейсмейкера МТ може стати новою стратегією в лікуванні АГ [8].

Висновки

Здатність мелатоніну виявляти стабілізуючу дію щодо коливань АТ у нічний час із нормалізацією швидкості вранішнього підйому систолічного і діастолічного тиску та збільшенням добового індексу до загальноприйнятних значень вказує на потенціал у превенції несприятливих кардіологічних явищ, зумовлених НПЗП-терапією.

Перспективи подальших досліджень

З'ясування детальних механізмів мелатоніну щодо впливу на серцево-судинну систему, терапія, спрямована на підтримку циркадіанної функції пейсмейкера МТ може стати новою стратегією в лікуванні АГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sustained anti-beta-adrenergic effect of melatonin in guinea pig heart papillary muscle / L. Arvola, E. Bertelsen, A. Lochner, K. Ytrehus // Scand. Cardiovasc J. — 2006. — Feb. — Vol. 40 (1). — P. 37-42.



2. *Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women* / A. Cagnacci, M. Cannolella, A. Renzi et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Dec. — Vol. 18 (12 Pt 1). — P. 1614-1618.

3. *A comparison of adverse renovascular experiences among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents* / B. J. Gertz, D. Krupa, J. A. Bolognese et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — Vol. 18 (2). — P. 82-91.

4. *Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal*

hypertension / E. Grossman, M. Laudon, R. Yalcin et al. // *Am. J. Med.* — 2006. — Oct. — Vol. 119 (10). — P. 898-902.

5. *McNamara P. Reactive Oxygen Species as Mediators of Calcium Signaling by Angiotensin II: Implications in Vascular Physiology and Pathophysiology* // *Antioxidants & Redox Signaling.* — 2005. — Sep. — Vol. 7, N 9-10. — P. 1302-1314.

6. *Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, di-*

clofenac, and nabumetone) / A. S. Reicin, D. Shapiro, R. S. Sperling et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Jan. — Vol. 15, Iss. 89 (2). — P. 204-209.

7. *The different patterns of blood pressure elevation by rofecoxib and nabumetone* / T. Reitblat, D. Zamir, L. Estis et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2002. — Jun. — Vol. 16 (6). — P. 431-443.

8. *Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension* / F. A. Scheer, G. A. Van Montfrans, E. J. van Someren et al. // *Hypertension.* — 2004. — Feb. — Vol. 43 (2). — P. 192-197.

УДК 617.735-007.281-089

О. О. Путієнко

РЕЗУЛЬТАТИ ІНТРАВІТРЕАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНИМ РОЗВИНУТИМИ СТАДІЯМИ ЗАДНЬОЇ ФОРМИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЇ

Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України, Одеса

Проліферативна вітреоретинопатія (ПВР) — основне ускладнення хірургії регматогенного відшарування сітківки, що характеризується розвитком колагенових мембран на обох поверхнях сітківки й у порожнині склистого тіла, контрактильні властивості яких призводять до тракційного натягнення сітківки і формування її нових розривів. Частота розвитку цього ускладнення, за даними різних авторів, коливається від 7 до 29,4 [5; 7; 9].

Згідно з сучасною класифікацією R. Machemer et al. [10], розвинуті стадії цього процесу поділяються на дві основні форми: передню, коли проліферативні зміни розташовуються попереду від екватора, і задню — позаду від нього.

Численні дослідження доводять, що задня ПВР наявна

на всіх очах із регматогенним відшаруванням сітківки і завжди виявляється під час операції [7; 9–11].

Епіцентром формування мембран при цій формі хвороби є поверхня сітківки. Ділянками колагенові волокна щільно контактують із внутрішньою пограничною мембраною та деформують сітківку у «зорепоподібні» ригідні зморшки. Вектор тракційних сил на початку процесу меридіональний, переходить у міру прогресування проліферації у коловий за рахунок збільшення кількості ретинальних зморшок. Перпендикулярна орієнтованість тракцій незначна, вона може спостерігатися лише у деяких випадках, коли відсутнє відшарування задньої гіалоїдної мембрани. Особливість задньої ПВР — формування мембрани на всій поверхні сітківки,

яка деякими фрагментами тільки вкриває її, іншими — щільно фіксується до сітківки, формуючи її ригідні зморшки [7].

Сучасні підходи до хірургії цього типу ПВР базуються на досягненні максимальної мобілізації сітківки шляхом видалення епіретинальних мембран, її розправлення, блокади розривів та тривалої внутрішньої тампонади вітреальної порожнини [3; 6–9; 11; 12].

Якщо ретельне видалення мембран та повна блокада розривів із коловою ендотеліальною не обговорюються, то питання про методику розправлення сітківки і, особливо, вибір тампонуєчих агентів вітреальної порожнини продовжує залишатися відкритим. Деякі хірурги твердять про перевагу тяжкої рідини порівняно з пневмогідралічним



розправленням сітківки [3; 11]. Разом з тим, навіть невеликі залишки перфторорганічних сполук у порожнині ока можуть токсично впливати на його структури та призводити до зниження функціональних результатів лікування. В експериментальних дослідженнях було доведено, що наявність у порожнині ока перфтордекаліну в першу добу не викликає ніяких патологічних змін, але через 1–2 доби відмічається втрата зовнішніх і внутрішніх сегментів фоторецепторів. На 5–7-й день розвиваються локальні некрози сітківки, преретинальні скупчення макрофагів, гіпертрофія мюллерових клітин [3; 4; 13]. Контакт з ендотелієм рогівки швидко призводить до набряку її стромы з наступним помутнінням [13].

Нині для внутрішньої тампонади вітреальної порожнини використовують різну за щільністю силіконову олію і газу, що розширюються (шестифториста сірка, перфторциклобутан, перфторпропан та ін.). На думку багатьох хірургів, за наявності нижніх розривів сітківки необхідно застосовувати тільки силіконову олію [3; 11; 12].

Разом з тим, використання цього тампонуєчого агента пов'язане з деякими ускладненнями, а також необхідністю повторного оперативного втручання для його видалення [3; 7; 12].

Перфторпропан застосовується для пневматичної ретинопексії розривів сітківки при її регматогенному відшаруванні, для пневматичної дислокації субмакулярних крововиливів [1; 2]. Використання перфторпропану дозволяє створювати максимально тривалу внутрішню тампонаду розривів сітківки. При введенні у вітреальну порожнину він збільшується в об'ємі у чотири рази, а період напіврозсмоктування дорівнює 22,5 доби і вище [7]. Ці властивості

газу дозволяють його використання для блокади розривів сітківки, розташованих як у верхніх, так і нижніх відділах очного дна. Головний недолік методу — максимально тривале положення пацієнта обличчям донизу порівняно з іншими засобами для внутрішньої тампонади.

У літературі ми не зустріли робіт, присвячених хірургії задньої ПВР тільки із використанням пневмогідролічного розправлення сітківки і тампонадою вітреальної порожнини перфторпропаном 20%-ї концентрації.

Використання цього підходу виключає наявність хімічних агентів у вітреальній порожнині після завершення оперативного втручання і, на наш погляд, дозволить досягнути ефективної внутрішньої тампонади розривів сітківки, розташованих у будь-якому відділі очного дна.

Метою дослідження стала оцінка ефективності вітреальної хірургії з використанням пневмогідролічного розправлення сітківки та тривалої внутрішньої тампонади вітреальної порожнини перфторпропаном 20%-ї концентрації у хворих із відшаруванням сітківки, ускладненим розвинутими стадіями задньої ПВР.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 198 хворих (203 ока), які були прооперовані у відділенні вітреоретинальної хірургії Інституту ОХ і ТТ ім. В. П. Філатова АМН України.

Середній вік обстежених — $(46,9 \pm 15,3)$ року (від 16 до 78 років). Чоловіків було 102 (51,5 %), жінок — 96 (48,5 %).

Тривалість відшарування сітківки оцінювали від першого моменту її виявлення за даними анамнезу. Відшарування сітківки менш ніж 2 міс було на 67 (33,0 %) очах, від 2 до 6 міс — у 63 (31,0 %) випадках, більше 6 міс — у 73 (36,0 %).

За протяжністю відшарування сітківки очі розподілялися таким чином: 2 квадранти — 2 (1,0 %) ока, 3 квадранти — 14 (6,9 %) очей, 4 квадранти — 187 (92,1 %) очей.

Клапанні розриви зустрічались на 145 (71,4 %) очах, дірчасті — на 40 (19,7 %), відриви сітківки — у 7 (3,5 %) випадках, на 11 (5,4 %) очах розриви не виявлено. У 86 (42,4 %) випадках розриви були множинні, на 72 (35,5 %) очах розташовувались у нижніх відділах очного дна.

На 132 (65,0 %) очах раніше виконувалися втиснення склери.

Міопія слабкого ступеня спостерігалась у 17 (8,4 %) випадках, середнього — у 23 (11,3 %), високого ступеня — у 75 (36,9 %) випадках.

Стан кришталика був таким: прозорий кришталік — 116 (57,2 %) очей, початкова катаракта — 34 (16,7 %) ока, незріла катаракта — 11 (5,4 %), 16 (7,9 %) очей були афакічними, на 26 (12,8 %) спостерігалась артіфакія.

Скliste тіло було прозорим у 96 (47,3 %) випадках, слабо виражені помутніння спостерігалися на 79 (39,0 %) очах, частковий гемофтальм — на 14 (6,9 %) очах, тотальний гемофтальм — також на 14 (6,9 %) очах.

У 25 (12,3 %) випадках відшарування сітківки супроводжувалось увеальним синдромом, що проявлявся гіпотонією (внутрішньоочний тиск (ВОТ) менше 14,0 мм рт. ст.), відшаруванням судинної оболонки, наявністю задніх синехій та цилиарною болючістю.

Для розподілу очей за ступенем ПВР використовували класифікацію R. Machemer et al. [10], згідно з якою фіксовані зморшки сітківки при задній формі ПВР враховуються за протяжністю у годинах від 1 до 12: I тип (фокальний) характеризується поодиноким зореподібною зморшкою; II тип (дифузний) — множинними



зморшками. Кількість зморшок сітківки вказують після абревіатури СР (стадія С, задня форма — posterior). Більша кількість зморшок за протяжністю свідчить про більш розвинутий проліферативний процес.

Розподіл очей за ступенем ПВР був такий: у стадії СР 4 тип 2 — 18 (8,8 %) очей, СР 5 тип 2 — 16 (7,9 %) очей, СР 6 тип 2 — 46 (22,7 %) очей, СР 7 тип 2 — 8 (3,9 %) очей, СР 8 тип 2 — 19 (9,4 %) очей, СР 9 тип 2 — 9 (4,4 %) очей, СР 10 тип 2 — 17 (8,4 %) очей, СР 12 тип 2 — 70 (34,5 %) очей.

Інтравітреальне втручання виконувалося за звичайною методикою. Кришталік був збережений у 112 (55,2 %) випадках, ленсектомія виконувалася на 8 (3,9 %) очах, фактофрагментація у 42 (20,7 %) випадках. Розправлення сітківки проводилося шляхом введення стерильного повітря у порожнину ока з одномоментною аспірацією субретинальної рідини. В усіх випадках виконували колову ендодіодну лазеркоагуляцію та блокаду розривів сітківки. Для тривалої внутрішньої тампонади вітреальної порожнини використовували перфторпропан 20%-ї концентрації (C₃F₈).

Вихідна гострота зору розподілялася від світловідчуття до 0,08 (табл. 1).

У більшості випадків пацієнти не мали форменого зору — 110 (54,2 %) очей.

Результати дослідження та їх обговорення

У переважній більшості випадків операції проходили без ускладнень — 192 (94,6 %) ока. У 6 (2,9 %) випадках сталося поранення кришталіка, на 5 (2,5 %) очах протягом пневмогідралічного розправлення газ потрапив під сітківку, в зв'язку з чим виконувалася релаксуюча ретинотомія. Загалом, ця маніпуляція була виконана на 9 (4,4 %) очах, у результаті прилягання сітківки було досягнуте у 8 випадках.

У ранньому післяопераційному періоді спостерігалися такі ускладнення: повна гіфема — 7 (3,4 %) очей, майже повна гіфема — 9 (4,4 %) очей, часткова гіфема — 14 (6,9 %) очей. На 4 очах для видалення крові з передньої камери знадобилось її промивання, у решті випадків кров розсмокталася внаслідок консервативної терапії.

Ексудативну реакцію, що виявлялася випадінням фібрину на поверхні кришталіка та в отворі зіниці, було відмічено у 58 (28,6 %) випадках. Аналіз виразності ексудативної реакції засвідчив, що у 43 (21,2 %) випадках вона була легкого ступеня (поодинокі волокнисті фібрину на поверхні кришталіка і у передній камері), в 11 (5,4 %) випадках — середнього (волокна фібрину супроводжувалися розвитком напівпрозорої фібринової плівки у отворі зіниці), на 4 (1,9 %) очах — сильного (масивна непрозора плівка в отворі зіниці з множинними відкладеннями фібрину як у передній камері, так і на задній поверхні кришталіка).

Консервативна терапія стероїдними та нестероїдними протизапальними засобами дозволила ліквідувати прояви ексудації протягом 7–10 днів у всіх випадках.

Таким чином, на момент виписування зі стаціонару на фоні газової тампонади вітреальної порожнини прилягання сітківки було досягнуте на

202 очах, при цьому у більшості випадків (165 очей — 82,5 %) об'єм газу в порожнині ока становив 75–85 %, розподіляючись у межах від 65 до 95 %, що було достатнім для блокади розривів сітківки, розташованих у нижніх відділах очного дна.

Віддалені результати простежено у терміні 3 міс. За цей період у 48 (23,8 %) випадках виник рецидив відшарування сітківки. Повторні інтравітреальні втручання було виконано на 36 (17,8 %) очах, у 12 (5,9 %) випадках операцію не виконували через безперспективність. Після повторних операцій сітківка прилягла у 28 (13,9 %) випадках. Отже, кінцева ефективність лікування становила 90,1 % (183 ока).

Найчастішою причиною рецидиву був розвиток нових розривів сітківки за рахунок прогресування ПВР — 21 (10,4 %) ока. Розшарування хоріоретинальної адгезії у зоні фотоциркулью призвело до рецидиву у 16 (7,9 %) випадках, на 6 (3,0 %) очах повторний розвиток відшарування сітківки спостерігався у зв'язку з розривами, не виявленими раніше, у 5 (2,5 %) випадках причину встановлено не було.

Гострота зору у термін 3 міс після операції порівняно з вихідною подано у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, у результаті операції у 181 випадку гострота зору стала вище 0,01, що становить 89,1 %, до лікування кількість очей із

Таблиця 1

Розподіл очей за гостротою зору у термін 3 міс після операції порівняно з вихідною

Гострота зору	Кількість очей, %	
	До операції	Після операції
0 (нуль)	—	3 (1,5)
Світловідчуття	110	16 (7,9)
0,01	70	3 (1,5)
0,02–0,05	20	22 (10,8)
0,06–0,1	3	59 (29,1)
0,12–0,2	—	71 (35,0)
0,25–0,4	—	29 (14,2)
	11,3 %	89,1 %



такою гостротою зору дорівнювала 23 (11,3 %).

Таким чином, після проведеного хірургічного лікування було одержано вірогідне збільшення гостроти зору у терміні 3 міс.

Клінічний стан очей із досягнутим приляганням сітківки подано в табл. 2.

Так, повне прилягання сітківки було досягнуто у 121 (66,1 %) випадку, а прилягання центральної зони — у 62 (33,9 %). Епіретинальні мембрани розвинулися на 46 (25,1 %) очах, кератопатія спостерігалася у 8 (4,4 %) випадках, рубеоз — на 11 (6,0 %) очах і гіпотонія — на 19 (10,4 %).

Зазначимо, що при повному приляганні сітківки тільки у 3 (2,5 %) випадках спостерігалася стійка гіпотонія, у 2 (1,7 %) випадках — рубеоз і в 1 (0,8 %) випадку кератопатія. Розвиток епіретинальних мембран було відмічено на 20 (16,5 %) очах.

У пацієнтів із периферичним відшаруванням сітківки ці

ускладнення траплялися значно частіше. Значення VOT менше 16 мм рт. ст. було відмічено у 16 (25,8 %) випадках, рубеоз — у 9 (14,5 %), кератопатію — у 7 (11,3 %). Епіретинальні мембрани розвинулися у 26 (41,9 %) випадках.

Із 20 очей, на яких прилягання сітківки не було досягнуте, у 8 випадках розвинулася субатрофія ока, на 7 — зберігалася стійка гіпотонія.

Проведене дослідження довело, що можливість повної мобілізації сітківки при задній формі ПВР тільки видаленням епіретинальних мембран дозволяє у переважній більшості випадків використовувати пневмогідролічне розправлення сітківки. У поданому дослідженні тільки на 5 (2,5 %) очах було відмічено ускладнення, що розвинулися при розправленні сітківки.

Перфторпропан, об'єм якого у вітреальній порожнині на момент випускання зі стаціонару становив у більшості ви-

падків 75–85 %, дозволяв ефективно блокувати розриви сітківки, розташовані у будь-яких відділах очного дна, і самостійно розсмоктувався протягом 1,5 міс після операції.

Порівняння результатів вітреальної хірургії ПВР — вкрай складне завдання, в зв'язку з вираженим поліморфізмом вихідного клінічного стану хворих, різними методиками оперативного втручання, різноманітною оцінкою одержаних результатів.

Для порівняння було обрано два дослідження (табл. 3). У роботі I. U. Scott et al. [12] для розправлення сітківки використовували тільки важку рідину, а у дослідженні D. G. Charteris et al. [6] для внутрішньої тампонади — силіконову олію. У другій роботі деякі дані не були наведені.

Як видно з табл. 3, майже за всіма клінічними факторами отримані результати є близькими. Звертає на себе увагу більша частота в нашому дослідженні розвитку епіретинальних мембран; очевидно, це пов'язано з тим, що у поданому дослідженні враховувалася частота розвитку епіретинальної тканини не тільки у макулярній ділянці (як це робиться у більшості робіт), а також і у периферичних відділах сітківки.

При цьому частота рецидивів відшарування сітківки у поданій роботі була значно меншою, а гострота зору 0,1 і вище одержана у більшому відсотку випадків.

Проведені дослідження довели, що використана методика інтравітреальної хірургії регматогенного відшарування сітківки, ускладненого задньою ПВР, особливістю якої є пневмогідролічне розправлення сітківки і тривала внутрішня тампонада вітреальної порожнини перфторпропаном 20%-ї концентрації, є високо ефективною і може бути успішно використана для лікування цієї патології.

Клінічний стан очей у віддаленому терміні після інтравітреальних втручань у хворих із відшаруванням сітківки, ускладненим розвинутими стадіями задньої форми проліферативної вітреоретинопатії з досягнутим приляганням сітківки

Таблиця 2

Клінічні фактори	Кількість очей (%)
Повне прилягання сітківки	121 (66,1)
Периферичне відшарування сітківки	62 (33,9)
Епіретинальні мембрани	46 (25,1)
Кератопатія	8 (4,4)
Рубеоз	11 (6,0)
Гіпотонія	19 (10,4)

Порівняння результатів інтравітреальних втручань, одержаних у поданому дослідженні, з даними літератури

Таблиця 3

Клінічні фактори	Частота розвитку клінічного стану, %	
	Подане дослідження	I. U. Scott et al. [12], D. G. Charteris et al. [6]
Кінцева ефективність лікування	90,1	78–94
Епіретинальні мембрани	25,1	17
Кератопатія	4,4	7
Гіпотонія	10,4	15
Частота рецидивів	23,8	31–43
Гострота зору 0,1 і вище	49,2	24–48



ЛІТЕРАТУРА

1. Хирургическое лечение отслоек сетчатки с макулярными разрывами / Е. Г. Бражникова, С. С. Родин, Н. И. Назаренко и др. // Офтальмол. журнал. — 1999. — № 4. — С. 247-252.

2. Родин С. С., Красновид Т. А., Асланова В. С. Результаты применения интравитреального введения перфторпропана в лечении больших субмакулярными кровоизлияниями // Там же. — 2005. — № 2. — С. 18-21.

3. Тахчиди Х. П., Казайкин В. Н., Сосновских Р. В. Проблемы и перспективы применения перфторуглеродов и силиконовых масел в лечении отслойки сетчатки // Новое в офтальмологии. — 2000. — № 1. — С. 50-53.

4. Berglin L., Ren J., Algvere P. Retinal detachment and degenerations in response to subretinal perfluorodecalin in rabbit eyes // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 221, N 2. — P. 233-237.

5. Campochiaro P. A. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreo-

retinopathy // Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115. — P. 237-241.

6. A randomized controlled trial of combined 5-fluorouracil and low-molecular-weight heparin in management of established proliferative vitreoretinopathy / D. G. Charteris, G. W. Aylward, D. Wong et al. // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111, N 12. — P. 2240-2245.

7. Anterior proliferative vitreoretinopathy in the Silicone Study. Silicone Study, report №10 / K. R. Diddie, S. P. Azen, H. M. Freeman et al. // Ophthalmology. — 1996. — N 103. — P. 1092-1099.

8. Primary vitrectomy without scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment / H. Heiman, N. Bornfeld, W. Friedrichs et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 234, N 9. — P. 561-568.

9. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study / C. H. Kon, R. H. Asaria, N. L. Occleston et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — N 84. — P. 506-511.

10. Machemer R., Aaberg T. M., Freeman H. M. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy // Am. J. Ophthalmol. — 1991. — N 112. — P. 159-165.

11. Outcomes of surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy using perfluoron-octane: a multicenter study / I. U. Scott, H. W. Flynn, T. G. Murray et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 136, N 3. — P. 454-463.

12. First operation anatomic success and other predictors of postoperative vision after complex retinal detachment repair with vitrectomy and silicone oil tamponade / I. U. Scott, H. W. Flynn, M. Y. Lai et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 130, N 6. — P. 745-750.

13. Experimental vitreous and aqueous replacement with perfluorophenanthren. Clinical, histological and electrophysiological results / U. Stolba, K. Krepler, R. Pflug et al. // Retina. — 1998. — Vol. 17, N 2. — P. 146-153.

УДК 616.12-008.331.1-073-08;577.15.152

С. А. Тихонова

ОЦІНКА КОНЦЕНТРАЦІЇ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ І NO-СИНТАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ Й ЕРИТРОЦИТІВ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПЕРЕДГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1-го СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕАКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ ВЕЛОЕРГОМЕТРІЇ

Одеський державний медичний університет

Вступ

На початку розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), коли підвищення артеріального тиску (АТ) має лабільний характер, його вимірювання в стані спокою часто є недостатньо інформативним. Тому для раннього виявлення АГ викорис-

товують проби з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) [1]. Існують дані, що гіпертензивна реакція (ГР) при ДФН є найбільш ранньою ознакою серцево-судинного (СС) захворювання. Можливо, що надмірне збільшення систолічного АТ (САТ) є маркером здатності периферичних ар-

терій до вазодилатації [2]. Вважають, що ГР при велоергометрії (ВЕМ) може бути предиктором розвитку АГ у підлітків із схильністю до неї [1; 3]. Доведено зв'язок між величиною приросту САТ при ДФН та виникненням СС ускладнень АГ у осіб середнього віку [4-7]. Підвищення САТ понад



200 мм рт. ст. у перші 6 хв при ВЕМ дозволяє передбачити збільшення ймовірності виникнення смерті від СС причин удвічі [6; 8]. Гіпертензивна реакція при ДФН асоціюється з ендотеліальною дисфункцією (ЕД), прогресуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), але механізми цього зв'язку остаточно не з'ясовані. Роль оксиду азоту (NO) як важливого фактора модуляції судинного тону не викликає сумніву, водночас участь NO-системи в реалізації індукованої ДФН вазодилатації залишається нез'ясованою [2; 3].

Наведені дані визначили мету даної роботи — оцінку базального рівня стабільних метаболітів NO- і NO-синтазної (NOS) активності плазми й еритроцитів (Er.) у молодих чоловіків із високим нормальним АТ (ВНАТ) та АГ 1-го ступеня (АГ1) залежно від типу реакції АТ при ВЕМ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 153 чоловіки. Критерії включення в дослідження: вік — 18–30 років; рівень офісного АТ — оптимально нормальний, ВНАТ та АГ1 [9]; згода на участь у дослідженні. Не включалися такі пацієнти: із симптоматичною

АГ; які приймають або приймали антигіпертензивні ліки; особи з гострими та хронічними запальними захворюваннями, з цукровим діабетом; захворюваннями, які змінюють структуру і/або функції ЛШ. Оцінювали наявність факторів ризику (ФР) та середні значення офісного АТ при 3 вимірюваннях методом Короткова [9]. Проводили ВЕМ за неперервно-ступінчастою методикою, починаючи з навантаження 50 Вт і збільшуючи його на 25 Вт кожні 3 хв до порогового навантаження або досягнення САТ не менше 220 мм рт. ст. [10]. Реєстрували ЧСС, САТ, діастолічний тиск (ДАТ), пульсовий тиск (ПАТ) з визначенням середнього (АТ_{сер.}) АТ та ЕКГ за Небом при різних рівнях навантаження та на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му та 9-ту хвилину відновлення.

За результатами ВЕМ пацієнтів розділили на 2 групи: 1-ша гр. (n=102) — пацієнти з нормотонічною реакцією АТ (НР), у яких максимальний при ВЕМ рівень АТ був менше 200/100 мм рт. ст.; 2-га гр. (n=16) — з гіпертензивною реакцією [12]. Групою контролю (К) були 35 здорових чоловіків із НР при ВЕМ без успадкованої схильності до АГ (УСАГ) та без ФР СС захворювань.

Кров для дослідження брали вранці після нічного сну та перерви в прийомі їжі в 10–12 год. Оцінювали концентрацію NO₂⁻, NO₃⁻ та їх суму (NO_x) в плазмі та гемолізаті Ер [11]. Активність NOS визначали методом спектрофотометрії при 340 нм за спаданням вмісту NADPH+H⁺ [12].

Результати дослідження обчислювали статистично з визначенням середнього значення (M) та стандартного відхилення (±SD). Для оцінки вірогідності розбіжностей (P) використовували t-критерій Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при P<0,05. Для оцінки зв'язку між показниками застосовували коефіцієнт кореляції r. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel'2003 [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Гіпертензивна реакція при ВЕМ виявлена у 16 чоловіків, що становило 10,5 % від дослідженої популяції. Згідно з клінічною характеристикою (табл. 1), пацієнти з ГР (2-га гр.) при ВЕМ були порівнянні з пацієнтами з НР (1-ша гр.) за середньою кількістю ФР, вмістом холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) плазми. Середні значення індексу маси

Таблиця 1

Клінічна характеристика та параметри велоергометрії пацієнтів у групах обстеження

Показник	Контроль, n=35	1-ша група, n=118	2-га група, n=16	P _{к-1}	P _{к-3}	P ₂₋₃
САТ _{макс.} , мм рт. ст.	156,4±4,6	161,4±8,4	204,0±5,6	0,023	0,0001	0,0001
ДАТ _{макс.} , мм рт. ст.	71,8±5,9	75,7±6,6	101,9±3,1	0,079	0,0009	0,0007
ПАТ _{макс.} , мм рт. ст.	80,0±7,3	84,9±7,9	91,9±12,9	0,088	0,01	0,049
ЧСС _{макс.} , уд/хв	158,8±4,0	159,9±3,3	156,5±9,2	0,286	0,262	0,164
ΔСАТ, %	41,6±15,5	38,1±7,7	43,5±9,2	0,279	0,383	0,051
ΔДАТ, %	-2,3±5,9	1,3±10,3	20,0±8,7	0,142	0,0006	0,0002
ΔАТ _{сер.} , %	16,4±8,9	16,9±8,5	28,5±5,5	0,443	0,003	0,0003
ΔПАТ, %	120,5±30,6	105,8±30,1	87,9±39,6	0,179	0,033	0,116
ΔЧСС, %	110,9±26,3	84,5±22,2	88,1±26,3	0,006	0,036	0,359
Час нормалізації АТ, хв	6,0±2,2	7,3±1,8	9,4±1,6	0,083	0,0009	0,0006
Кількість ФР у одного пацієнта	0	2,1±0,8	3,1±1,1	—	—	0,067
Кількість осіб з ГЛШ, %	0	3,8	25	—	—	—
ХС, ммоль/л	4,2±2,0	3,0±1,2	2,9±0,4	0,031	0,069	0,377
ТГ, ммоль/л	1,04±0,47	0,86±0,39	0,85±0,39	0,168	0,138	0,303
ІМТ, кг/м ²	22,2±2,2	23,0±2,5	24,8±1,9	0,192	0,048	0,132
Кількість осіб з УСАГ, %		24,8	75,2	—	—	—



Вміст метаболітів оксиду азоту та NO-синтазна активність плазми і еритроцитів у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Контроль, n=35	1-ша група, n=118	2-га група, n=16	P _{K-1}	P _{K-3}	P ₂₋₃
Плазма						
NO ₂ ⁻ , г/л	0,007±0,005	0,006±0,004	0,012±0,007	0,303	0,191	0,145
NO ₃ ⁻ , г/л	0,099±0,049	0,154±0,063	0,045±0,014	0,174	0,008	0,003
NO _x , г/л	0,106±0,052	0,152±0,060	0,056±0,017	0,217	0,017	0,007
NOS, нмоль/(с·мл)	0,178±0,138	0,205±0,187	0,184±0,089	0,343	0,469	0,371
Еритроцити						
NO ₂ ⁻ , г/л	0,025±0,007	0,026±0,010	0,031±0,008	0,476	0,182	0,181
NO ₃ ⁻ , г/л	0,122±0,051	0,124±0,109	0,126±0,084	0,488	0,473	0,484
NO _x , г/л	0,107±0,058	0,137±0,106	0,157±0,088	0,268	0,223	0,377
NOS, нмоль/(с·мл)	2,47±1,56	2,07±1,53	1,99±0,12	0,288	0,297	0,048

тіла (ІМТ) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп також не різнилися, але ІМТ у осіб з ГР (2-га гр.) був вірогідно більшим, ніж у контрольній групі, за рахунок 25 % пацієнтів, які мали надлишкову масу тіла. Для порівняння в 1-й гр. ІМТ більше 25,5 кг/м² зареєстровано у 11,5 % пацієнтів. Між пацієнтами з НР при ВЕМ (К і 1-ша гр.) та з ГР (2-га гр.) виявлена різниця в частоті УСАГ — 24,8 і 75,2 %, а також частоті ГЛШ — 3,8 і 25 % відповідно. Найбільша різниця в параметрах ВЕМ у пацієнтів 1-ї та 2-ї гр. визначена для максимальних значень ДАТ (ДАТ_{макс}), які перевищували в 2-й гр. відповідні значення у пацієнтів 1-й гр. та групи К (P<0,001), та для відносного ступеня зростання ДАТ (ΔДАТ %). Слід зазначити, що підвищення АТ при ВЕМ у пацієнтів 2 гр. мало систолодіастолічний характер зі збільшенням ПАТ_{макс}, ΔАТ_{сер} %, тимчасом як у пацієнтів групи К та 1-ї гр. — систолічний характер зі зниженням або без змін ДАТ_{макс} порівняно з вихідними значеннями. Час відновлення АТ був найбільшим у пацієнтів з ГР (2-га гр.) та у 68,8 % осіб дорівнював 10 хв і більше.

При аналізі вмісту метаболітів NO (табл. 2) у пацієнтів із ГР (2-га гр.) порівняно з К і 1-ю гр. визначено вірогідне зменшення NO₃⁻ і NO_x у плазмі. Активність NOS в Ер.

Таблиця 3
Кореляційний зв'язок між параметрами велоергометрії, активністю NO-синтази еритроцитів, тригліцеридів та індексом маси тіла у пацієнтів з ГР (2-га гр.)

Кореляційні пари	r	P
CAT _{макс} і NOS в Ер.	-0,935	0,006
ДАТ _{макс} і NOS в Ер.	-0,343	0,047
ПАТ _{макс} і NOS в Ер.	-0,352	0,0003
ΔCAT % і NOS в Ер.	-0,645	0,0009
ΔДАТ % і NOS в Ер.	-0,316	0,002
ΔАТ _{сер} % і NOS в Ер.	-0,225	0,002
ΔПАТ % і NOS в Ер.	-0,437	0,0002
ТГ і NOS в Ер.	-0,495	0,08
ТГ і ΔCAT %	0,994	0,002
ТГ і ΔДАТ %	0,736	0,001
ТГ і ΔПАТ %	0,894	0,0004
ТГ і ΔПАТ мм рт. ст.	0,551	0,002
ТГ і час нормалізації АТ	0,978	0,044
ІМТ і CAT _{макс}	0,677	0,046
ІМТ і ΔДАТ %	0,376	0,0002
ІМТ і ΔАТ _{сер} %	0,375	0,0001
ІМТ і ΔПАТ мм рт. ст.	0,647	0,015
ІМТ і ΔЧСС %	0,636	0,001

у пацієнтів 2-ї гр. була вірогідно нижчою порівняно з пацієнтами з НР (1-ша гр.). Є дані, що активність NOS Ер. відображає активність ендотеліальної її ізоформи [14]. Відомо, що ЕД при АГ асоціюється з наявністю мутантного алеля Т-гена ендотеліальної NOS. Згідно з даними авторів [15], можна припустити, що зниження активності NOS Ер. у пацієнтів 2-ї гр. є генетично детермінованим, через що у них швидко настає фаза декомпенсації функції ендотелію при ДФН.

Для пацієнтів групи К та 1-ї гр. не виявлено вірогідного

кореляційного зв'язку між вмістом метаболітів NO й активністю NOS у плазмі та Ер., а для пацієнтів з ГР (2-га гр.) виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між активністю NOS Ер. та параметрами ВЕМ (табл. 3). Найбільшої сили кореляційний зв'язок визначений для зниження активності NOS Ер. і збільшення значень САТ_{макс}, ΔСАТ % і ΔПАТ %, слабкий — для ДАТ_{макс}, ΔДАТ % і ΔАТ_{сер} %. На активність NOS Ер. у осіб із ГР (2-га гр.) негативно впливає також вміст ТГ. Збільшення концентрації ТГ і ІМТ визначають підвищення величин



приросту САТ, ДАТ, ПАТ та збільшення тривалості періоду відновлення АТ.

Таким чином, у чоловіків молодого віку з ВНАТ і АГ1 гіпертензивна реакція зі збільшенням тривалості періоду відновлення АТ при ВЕМ асоціюється з ЕД та УСАГ. Результати дослідження дозволяють припустити, що відбір осіб для ранньої профілактики розвитку та прогресування АГ серед цієї категорії пацієнтів потребує врахування типу реакції АТ при ВЕМ та стану функції ендотелію.

Висновки

1. Популяція молодих чоловіків з високим нормальним АТ та АГ 1-го ступеня не є однорідною за результатами ВЕМ: у 10,5 % осіб виявлена гіпертензивна реакція АТ систоло-діастолічного характеру зі збільшенням тривалості періоду відновлення АТ більше 10 хв у 68,8 % пацієнтів.

2. Гіпертензивний тип реакції АТ при ВЕМ у цієї категорії пацієнтів асоціюється зі зниженням вмісту метаболітів NO в плазмі та зменшенням активності NOS еритроцитів, а також з успадкованою схильністю до АГ, гіпертрофією лівого шлуночка та збільшенням індексу маси тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов А. Г., Асатуриян А. Г. Прогностическая ценность велоэрго-

метрической пробы в динамике артериальной гипертензии у подростков // Рос. кардиол. журнал. — 2004. — № 3 (47). — С. 68-70.

2. Tzemos N., Lim P. O., MacDonald T. M. Is exercise blood pressure a marker of vascular endothelial function? (Review) // QJM: An International J. of Medicine. — 2002. — Vol. 95, N 7. — P. 423-429.

3. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers / Young Jae S., Vo Fernhall, Miyoung Lee et al. // J. of Cardiopulmonary Rehabilitation. — 2006. — Vol. 26 (3). — P. 145-149.

4. 24-часовое мониторирование артериального давления, дозированная изометрическая и динамическая физические нагрузки, внутрисердечная гемодинамика и ремоделирование сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Грачев, А. Л. Алява, И. А. Рузметова и др. // Вестн. аритмологии. — 2000. — № 19. — С. 6-18.

5. Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Health Survey / Tsumura Kei, Hayashi Tomoshige, Hamada Chika et al. // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 20. — P. 1507-1512.

6. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men / S. E. Kjeldsen, R. Mundal, L. Sandvik et al. // J. Hypertension. — 2001. — Vol. 19. — P. 1343-1348.

7. The significance of hypertensive response to exercise as a predictor of hypertension and cardiovascular disease / Y. Sharabi, R. Ben-Cnaan, A. Hanin et al. // J. Hum. Hypertens. — 2001. — Vol. 15. — P. 353-356.

8. ACC/AHA 2002 Guideline Update of Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology

/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Gibbon R. J. et al. // www.acc.org; www.americanheart.org.

9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — Третє вид., випр. і доповн. — К., 2004. — 84 с.

10. Свищенко Е. П., Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия: Практик. руководство / Под ред. В. Н. Коваленко. — К.: Морион, 2001. — 528 с.

11. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, R. Huzenga, P. Jansen // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41. — P. 892-896.

12. Сумбаев В. В., Ясинская И. М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // Совр. проблемы токсикологии. — 2000. — № 3. — С. 3-7.

13. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с.

14. Chen L. J., Mehta J. L. Evidence for the presence of L-arginine-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effect of red blood cells on platelet function // Cardiovasc. Pharmacology. — 1998. — Vol. 32, N 1. — P. 57-61.

15. Завгородняя А. Н., Малахов А. В. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 2/52 (III-IV). — С. 35-39.

УДК 616.5-002-056.43-612.017:616.151.5

В. І. Хрущ

СПОСІБ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Одеський державний медичний університет

Атопічний дерматит (АтД) — один із найбільш тяжких і поширених хронічних генодерматозів, який розпочинається

в ранньому дитинстві й характеризується ліхеноїдними й екзематозними висипами, аномаліями клітинного імунітету в

шкірі та резистентністю до загальної терапії [6].

За даними офіційної статистики, 30–40 % населення



земної кулі страждає на алергодерматози, з них більше половини — хворі на АтД, особливо в екологічно небезпечних регіонах [2]. За даними національного скринінгу в США, поширеність АтД серед дорослого населення — 7:1000, серед дитячого — 19:1000, причому у 8 % пацієнтів відмічено повну триаду atopії: бронхіальна астма, поліноз, АтД [11]. Більшість авторів розцінюють порушення імунологічної реактивності як провідний фактор патогенезу АтД, відмічаючи різноманітну патологію багатьох систем і органів [1]. Встановлено, що функціональна недостатність імунної системи формується на фоні негативної кореляції між дисфункцією CD3+ і гіперпродукцією IgE, хоча численні дослідження, присвячені даній тематиці, мають вельми суперечливий характер [7; 12].

На різноплановість аспектів патогенезу АтД вказують багато дослідників [3; 5]. У 2003 р. Л. Д. Калюжна та К. Е. Іщейкін сформулювали центральні механізми розвитку АтД, зокрема: генетична конституціональна особливість, пов'язана з порушенням і комбінаторикою генів HLA-системи; розбалансованість імунної системи, пов'язана з гіперпродукцією IgE; порушення балансу різних ейкозаноїдів, вторинних месенджерів; порушення спрямованості нервової регуляції (розбалансованість опіоїдної системи та вегетативної регуляції мікроциркуляції) і т. ін. [4].

У літературі останніх років велику роль у підтримці процесу хронічного запалення при АтД дослідники відводять порушенням і в системі гемостазу [9; 10]. Проте вивчення стану системи згортання крові проводилося у невеликій кількості хворих, переважно у дітей. Комплекс методів дослідження, застосовуваних при цьому, недостатньо повно відображав усі ланки цього

складного каскадного процесу, були відсутні дані про їхній взаємозв'язок із системою імунітету [7; 8]. Тому важливим завданням є пошук нових, патогенетично обґрунтованих методів терапії алергодерматозу.

Мета роботи — розробити спосіб патогенетичної терапії хворих на atopічний дерматит з урахуванням порушень таких ланок гомеостазу, як імунний статус і система гемостазу.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 69 пацієнтів з АтД: 31 (44,9 %) чоловік і 38 (55,1 %) жінок віком (37,4±2,7) року, середня тривалість захворювання — (31,8±2,1) року. Всі хворі не мали супровідних захворювань, що впливають на стан систем імунітету та гемостазу, підлягали комплексному клініко-лабораторному обстеженню до і після лікування. Контрольна група — 25 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

Проведено імунологічне дослідження 151 зразка крові в динаміці у 66 пацієнтів з АтД і 25 осіб групи порівняння. Методом імуноферментного аналізу за допомогою моноклональних антитіл («Клоноспектр», Москва) проводили визначення лімфоцитів і їх субпопуляцій. Вивчали вміст Ig класів A, M, G (G. Manchini et al., 1965). Визначення рівня загального IgE при АтД проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартної тест-системи. Фактори неспецифічного захисту організму оцінювали за фагоцитарним числом (ФЧ), фагоцитарним індексом (ФІ) і циркулюючими імунними комплексами (ЦІК).

Стан системи гемостазу вивчали, використовуючи традиційні клініко-лабораторні тести. Оцінювали судинно-тромбоцитарну ланку за часом кро-

вотечі (ЧК) (за Дюком) та кількістю тромбоцитів у периферичній крові (за Фоніо). Функціональну активність тромбоцитів оцінювали за їхньою здатністю до агрегації, індукованою АДФ (за G. Born). Для оцінки коагуляційного потенціалу крові використали дані коагулограми: час згортання крові (ЧЗК) (за P. J. Lee, P. White), час рекальцифікації плазми (ЧРП) крові (за H. Vogerhof, L. Roka в модифікації В. П. Балуди), протромбіновий індекс (ПІ) (за А. Квіком у модифікації В. Н. Туголукова), концентрація фібриногену (Фг) у плазмі (за Р. А. Рутбергом); етаноловий тест (ЕТ) (за H. Godal et al. у модифікації В. Г. Личева) та протрамісульфатний тест (ПСТ) (Б. І. Ліпінські, Д. О. Воронські). Фібринолітичну ланку системи гемостазу досліджували за рівнем фібринолітичної активності (ФА) крові (за Е. Ковальським та співавт.). Інгібітори згортання крові вивчали за рівнем активності антитромбіну III (АТ III) (за U. Abillgaard et al. у модифікації К. М. Бішевського) та толерантності плазми до гепарину (ТПГ) (за B. Sigg).

Отримані результати дослідження статистично оброблено в системі Microsoft Excel і Access за допомогою пакета програм, інтегрованих у системі Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень імунного статусу в динаміці у хворих на АтД подано в табл. 1. В цілому для хворих на АтД характерна депресія Т-ланки імунітету, що проявлялася зниженням відносної кількості CD3+ лімфоцитів у 1,3 разу ((50,75±1,23) % проти (66,38±1,13) % контрольної групи; P<0,05) на фоні значного зниження рівня CD8+ втричі (6,46±1,03) % проти (20,11±



Показники імунного статусу хворих на atopічний дерматит у динаміці, $M \pm m$

Досліджувані показники	Здорові особи, n=25	Дані до лікування, n=66	Дані після лікування, n=60			
			Група 1 — при загально-прийнятій терапії, n=19	Група 2 — при додатковому застосуванні тренталу, n=13	Група 3 — при додатковому застосуванні протефлазиду, n=14	Група 4 — при додатковому застосуванні комплексу препаратів «протефлазид + трентал», n=14
Показники клітинного імунітету						
CD3+, %	66,38±1,13	50,75±1,23	53,44±2,07	57,15±4,33	58,29±3,47	65,92±3,14
CD3+, ·10 ⁹ /л	1,12±0,02	0,82±0,08	0,95±0,06	0,82±0,24	0,89±0,27	1,31±0,08
CD22+, %	11,46±0,34	18,00±0,30	16,01±0,41	15,25±1,38	14,01±2,42	12,03±0,60
CD22+, ·10 ⁹ /л	0,16±0,02	0,28±0,02	0,19±0,01	0,20±0,04	0,26±0,05	0,19±0,02
CD4+, %	40,42±0,52	28,73±1,24	30,08±1,57	32,50±8,62	34,00±1,61	41,17±2,47
CD8+, %	20,11±1,07	6,46±1,03	9,13±1,04	9,01±1,03	14,79±1,02	18,76±1,65
CD4+/CD8+	2,01±0,48	4,45±0,73	3,29±1,50	3,61±0,67	2,30±2,01	2,19±1,50
Показники гуморального імунітету і неспецифічних факторів захисту організму						
IgA, г/л	1,91±0,15	1,21±0,27	1,22±0,19	1,34±0,15	1,45±0,22	2,01±0,31
IgM, г/л	1,40±0,09	1,13±0,10	1,14±0,15	1,24±0,16	1,30±0,13	1,36±0,12
IgG, г/л	11,06±0,29	9,13±0,81	9,52±0,53	9,85±0,19	10,18±0,69	11,41±0,54
IgE, МО/мл	180,71±0,20	323,15±0,41	307,42±0,76	288,34±0,56	201,50±0,38	194,02±0,17
ФІ, %	65,32±1,90	59,33±1,68	58,20±1,56	59,25±2,66	58,33±2,63	62,92±3,40
ФЧ, %	1,92±0,07	2,25±0,07	2,28±0,62	1,78±0,15	1,33±0,16	1,57±0,11
ЦІК 315 нм	6,47±0,33	12,64±0,72	10,38±1,30	9,12±1,20	8,58±0,43	7,02±0,53
ЦІК 400 нм	4,51±0,26	9,25±5,06	8,13±1,13	7,52±1,47	6,94±0,60	5,02±0,80

±1,07) %; $P < 0,01$), що відображає супресорно-цитотоксичну субпопуляцію Т-лімфоцитів. Вміст CD4+ лімфоцитів, що ідентифікують хелперно-індукторну субпопуляцію Т-лімфоцитів, збільшився в 1,4 разу проти показників здорових осіб. Середня величина CD4+/CD8+ була вірогідно збільшена в 2,2 разу за рахунок зниження рівня CD8+ і становила $4,95 \pm 0,73$ (у здорових осіб — $2,01 \pm 0,48$; $P < 0,01$). Простежується прямо пропорційна залежність показників клітинного імунітету (CD3+, CD8+, CD4+/CD8+) від ступеня тяжкості шкірних проявів АТД (при еритематозно-сквамозній із ліхеніфікацією та пруригоподібній формах).

Щодо гуморальної відповіді, то констатували підвищення як відносного рівня CD22+ в 1,6 разу — $(18,00 \pm 0,30)$ %, так і абсолютного — $(0,28 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ (проти $(11,46 \pm 0,34)$ % і $(0,16 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ контролю); високу

концентрацію в крові IgE ($(323,15 \pm 0,41)$ МО/мл проти $(180,71 \pm 0,20)$ МО/мл; $P < 0,001$) на фоні зниження рівнів IgA в 1,6, IgM — в 1,2 та IgG — в 1,2 разу. Паралельно спостерігали значне підвищення неспецифічних ЦІК удвічі ($(9,25 \pm 5,06)$ нм проти $(4,51 \pm 0,26)$ нм, $P < 0,01$) у всіх хворих з АТД. Кореляція гуморальної імунної відповіді (CD22+, IgE, ЦІК) була вірогідно пропорційна тяжкості шкірного процесу при еритематозно-сквамозній із ліхеніфікацією та ліхеноїдній формах АТД.

Є підстави припустити, що зниження CD3+, CD8+, збільшення CD4+/CD8+ при високій концентрації в крові малих ЦІК та IgE — етіопатогенетичний фактор запальних аутоімунних процесів у шкірі та інших органах, що зумовлює різні клінічні синдроми у пацієнтів з АТД. Найбільш виражені відхилення в клітинній ланці імунної системи спостеріга-

ються при еритематозно-сквамозній із ліхеніфікацією та пруригоподібній формах АТД, а зміни з боку гуморальної ланки імунітету — при еритематозно-сквамозній із ліхеніфікацією та ліхеноїдній формах. Концентрація IgE була найвищою при еритематозно-сквамозній із ліхеніфікацією та пруригоподібній формах.

Результати змін системи гемостазу у хворих на АТД (табл. 2) свідчать про наявність лабораторних ознак гіперкоагуляції, а саме: активація агрегаційної здатності тромбоцитів (скорочення тривалості латентного періоду в 1,3 разу — $(12,90 \pm 1,03)$ с проти $(16,7 \pm 1,1)$ с групи контролю, $P < 0,01$); підвищення ступеня агрегації в 1,2 разу — $(7,2 \pm 0,15)$ відн. од. екст. при $(6,10 \pm 0,05)$ відн. од. екст. у здорових осіб, $P < 0,05$; зменшення часу агрегації в 1,2 разу ($(3,7 \pm 0,3)$ хв проти $(4,50 \pm 0,02)$ хв, $P < 0,02$) на фоні



Показники системи гемостазу хворих на atopічний дерматит на фоні застосування коригувальної терапії, M±m

Досліджувані показники	Здорові особи, n=25	Дані до лікування, n=58	Дані після лікування, n=53			
			Група 1 — при загальноприйнятій терапії, n=14	Група 2 — при додатковому застосуванні тренталу, n=12	Група 3 — при додатковому застосуванні протекфлазиду, n=14	Група 4 — при додатковому застосуванні комплексу препаратів «протекфлазид + трентал», n=13
Агрегація тромбоцитів						
Латентний період, с	16,7±1,1	12,90±1,03	13,4±1,5	15,70±0,42	13,70±0,07	16,90±0,52
Ступінь агрегації, відн. од. екст.	6,10±0,05	7,20±0,15	7,40±0,12	7,0±0,3	6,80±0,26	6,20±0,01
Час агрегації, хв	4,50±0,02	3,7±0,3	3,1±0,2	4,00±0,01	3,8±0,1	4,4±0,2
Швидкість агрегації, відн. од. екст./хв	1,35±0,05	2,20±0,03	2,10±0,02	1,57±0,02	1,81±0,10	1,39±0,01
Коагулограма						
Тромбоцити, тис.	248,32±6,27	327,40±6,64	313,24±11,00	285,70±12,50	301,08±4,70	252,44±3,70
ЧК, хв	2,25±0,15	2,38±0,12	2,75±0,75	2,09±3,04	2,17±2,50	2,18±3,70
ЧЗК, хв	5,3±0,9	5,08±0,10	5,50±0,25	4,5±4,2	5,66±1,80	5,25±2,40
ПІ, %	90,3±2,2	118,5±0,9	105,5±0,4	97,8±0,6	110,4±0,3	89,9±0,6
ЧРП, с	66,44±1,46	100,22±4,52	93,50±5,02	75,25±5,15	84,00±5,22	69,90±1,45
ТПГ, хв	9,92±0,34	11,33±0,55	10,76±0,18	9,80±0,48	10,63±0,18	11,95±0,28
Фг, г/л	2,57±0,15	4,92±0,09	4,02±0,14	3,72±0,24	3,90±0,36	3,17±0,32
АТ III, %	108,03±1,40	111,5±2,2	100,57±2,40	97,5±3,1	93,2±1,8	104,17±2,30
ЕТ (негативний — 0, позитивний — 1), од. екст.	0,22±0,01	0,48±0,01	0,39±0,02	0,28±0,01	0,31±0,02	0,23±0,02
ПСТ, од. екст.	0,29±0,01	0,44±0,03	0,35±0,02	0,34±0,01	0,39±0,02	0,31±0,02
ФА, хв	245,21±3,70	240,18±2,70	223,40±2,15	218,9±3,2	236,4±3,8	241,54±4,50

збільшення швидкості агрегації в 1,6 разу — (2,20±0,03) відн. од. екст./хв проти (1,35±0,05) відн. од. екст./хв, $P<0,05$; кількості тромбоцитів у 1,3 разу — (327,40±6,64) тис. проти (248,32±6,27) тис. у здорових та ПІ — (112,5±0,9) % проти (90,3±2,2) % у здорових, $P<0,03$; Фг у 1,9 разу — (4,92±0,09) г/л проти контролю (2,57±0,15) г/л, $P<0,05$; збільшення ЧРП у 1,5 разу — (100,22±4,52) с при нормі (66,44±1,46) с, $P<0,01$; збільшення вмісту продуктів паракоагуляції за даними ЕТ — (0,48±0,01) од. екст. при контролі (0,22±0,01) од. екст. у 2,2 разу ($P<0,05$) і ПСТ у 1,5 разу — (0,44±0,03) од. екст. проти (0,29±0,01) од. екст. у здорових осіб, $P<0,05$.

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між змінами гемостазіологічних, імунологіч-

них параметрів і тривалістю й тяжкістю захворювання пацієнтів з АтД слугували обґрунтуванням щодо вдосконалення комплексного методу лікування.

Залежно від виду коригуючої терапії всі хворі на АтД були поділені на чотири групи: 1-ша — контрольна група — отримувала традиційне лікування; 2-га — пацієнти, в комплекс лікування яких було включено трентал (по 100 мг тричі на день) після їди щодня, протягом 10 днів; 3-тя група — хворі, яким додатково призначали протекфлазид (по 5 крапель тричі на день за 1 год до або після їди, щодня, протягом 1 міс); 4-та група — хворі, що отримували разом із традиційною терапією комплекс препаратів «протекфлазид + трентал».

Провівши порівняльний аналіз еволюції висипань у хворих

на АтД, спостерігали позитивну тенденцію щодо прискорення регресу елементів висипань в осіб, які отримували додатково протекфлазид і трентал, яка відрізнялася від аналогічних термінів у контрольній групі. Переносимість лікування була доброю в усіх групах, ускладнень і побічних ефектів не спостерігалось.

Динаміка імунного статусу у хворих на АтД на фоні коригуючої терапії (див. табл. 1) — в умовах загальноприйнятої терапії не спостерігалось нормалізації всіх показників імунного статусу. Навпаки, виявлено пригнічення клітинного і гуморального імунітету: зниження CD3+ ((53,44±2,07) % проти (66,38±1,13) % здорових осіб); CD8+ ((9,13±1,04) % проти показників до лікування (6,46±1,03) %) при вірогідному зни-



женні CD22+ $((0,19 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ у 1,5 разу проти показників до лікування $(0,28 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$, $P < 0,01$) та незначному зменшенні ЦІК. У пацієнтів 2-ї групи при додатковому прийомі тренталу при АтД констатували незначну позитивну динаміку з боку показників клітинного імунітету (CD3+, CD4+ та CD8+), а показники гуморального імунітету і неспецифічного захисту організму мали тенденцію до нормалізації: зниження CD22+ у 1,4 разу відносно показників до лікування — $(0,20 \pm 0,44) \cdot 10^9/\text{л}$ проти $(0,28 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ та IgE — $(288,34 \pm 0,56)$ МО/мл проти $(323,15 \pm 0,41)$ МО/мл до лікування. У пацієнтів 3-ї групи виявлено позитивний вплив протекфлазиду на стан клітинного імунітету при всіх формах АтД, проте показники CD22+, IgE, ФІ та ЦІК повної корекції не досягли. Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих 4-ї групи, які отримували додатково комплекс препаратів (трентал + протекфлазид), за основними показниками мали тенденцію до нормалізації.

В цілому, комплексна терапія з включенням тренталу чинить незначний позитивний вплив на параметри гуморальних і неспецифічних факторів захисту організму. Комбінація загальноприйнятої терапії з протекфлазидом також справляє частковий позитивний вплив на показники як клітинної, так і гуморальної ланок: збільшення CD3+, CD8+, зниження CD4+/CD8+ та зменшення CD22+ на фоні збільшення рівнів IgA, IgM, IgG та зниження IgE і ЦІК. Лікування з включенням комплексу препаратів «трентал + протекфлазид» було найбільш ефективним.

Аналізуючи систему гемостаза після лікування (див. табл. 2) помітно, що у 1-ї групи хворих на АтД в умовах традиційної терапії всі показники агрегації тромбоцитів не досягають як значень до ліку-

вання, так і даних контролю. З боку коагулограми: нормалізація ПІ, АТ III на фоні тромбоцитозу — $(313,24 \pm 11,0)$ тис. проти $(248,32 \pm 6,27)$ тис., підвищення ЕТ, ПСТ, ЧРП. У пацієнтів 2-ї групи (на фоні тренталу) — практично адекватна позитивна динаміка показників агрегаційної здатності тромбоцитів. Коагулограма: незначне підвищення ЧРП, Фг, ЕТ, ПСТ при зниженні ФА. У пацієнтів 3-ї групи (протекфлазид) на фоні збільшення швидкості агрегації тромбоцитів у 1,2 разу порівняно зі здоровими особами спостерігали скорочення часу і латентного періоду агрегації в 1,2 разу. З боку коагулограми констатували більш виражену тенденцію до позитивної динаміки всіх показників, однак повної нормалізації не досягли. Лише в 4-й групі хворих на АтД на фоні комплексної терапії відмічається позитивна динаміка щодо нормалізації показників системи гемостаза як з боку агрегації тромбоцитів, так і з боку коагулограми.

Переносимість лікування у всіх хворих була доброю, побічні реакції відсутні.

Запропонований диференційований метод лікування хворих на АтД із включенням протекфлазиду і тренталу сприяє прискоренню регресу клінічних ознак захворювання і скороченню термінів лікування, нормалізації імунної відповіді організму та гемокоагуляційного потенціалу і може бути рекомендований як альтернативний спосіб лікування АтД.

Висновки

1. При вивченні змін параметрів клітинного та гуморального імунітету і неспецифічної резистентності організму у хворих на АтД виявлено зниження CD3+, CD8+, IgA, IgM, IgG і підвищення CD4+/CD8+, CD22+, IgE, ЦІК.

2. З боку системи гемостазу у хворих на АтД констатували зрушення у бік гіперкоа-

гуляції — активацію агрегаційної здатності тромбоцитів, тромбоцитоз, збільшення ПІ, Фг, ЧРП, ЕТ і ПСТ.

3. У хворих на АтД виявлено позитивну терапевтичну дію комплексу препаратів «протекфлазид + трентал». Вона нормалізує показники системи гемостаза, що дозволяє впроваджувати їх у лікувальну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние интервальной нормобарической гипоксии на иммунологическую реактивность детей, больных атопическим дерматитом* / В. И. Кулагин, П. Г. Богуш, А. Г. Шекрота и др. // Рос. журн. кожных и венер. болезней. — 2001. — № 1. — С. 17-19.

2. *Достижения и новые возможности в терапии атопического дерматита: Практическое руководство для врачей* / Под. ред. П. П. Рыжко. — Харьков: Фолио, 2005. — 28 с.

3. *К вопросу о патогенезе атопического дерматита* / Н. Г. Короткий, С. В. Бельмер, Н. П. Фабрика и др. // Вестн. постдипломного мед. образования. — М., 1999. — № 2. — С. 12-13.

4. *Калюжна Л. Д., Іщейкін К. Е.* Зміни показників імунного статусу та коагуляційного гемостаза у дітей, хворих на атопічний дерматит, під час лікування з застосуванням комплексу антиоксидантів // Дермат. та венерологія. — 2003. — № 2 (20). — С. 39-42.

5. *Кулага В. В., Романенко И. М.* Аллергические заболевания кожи. — К.: Здоров'я, 1997. — 256 с.

6. *Ласиця О. Л., Ласиця Т. С., Недельська С. М.* Алергологія дитячого віку. — К.: Книга плюс, 2004. — 368 с.

7. *Некоторые особенности иммунного статуса и метаболического состояния иммунокомпетентных клеток у детей с атопическим дерматитом* / В. И. Прохоренков, Л. М. Куртасова, А. А. Савченко и др. // Вестн. дермат. и венерологии. — 2000. — № 5. — С. 20-22.

8. *Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита* / И. Б. Трофимова, Д. А. Мишурич, В. С. Гевонян и др. // Там же. — 2001. — № 2. — С. 9-13.



9. Румянцева Е. Е., Лукич В. Л., Нестерова С. Г. Изучение показателей системы гемостаза у больных atopическим дерматитом в процессе лечения гипербарической оксигенацией // Там же. — 1990. — № 2. — С. 40-43.

10. Хазизов И. Е., Нодова Е. С. Патогенетическое изучение системы гемостаза у больных с тяжелыми формами экземы, atopического дерматита и псориаза (обзор литературы и собственные данные) // Тер. архив. — 1993. — № 11. — С. 43-49.

11. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe / B. Bjorksten, D. Dumitrascu, T. Foncarl et al. // Eur. Resp. J. — 1997. — N 10. — P. 743-749.

12. Leung D. Pathogenesis of atopical dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104. — P. 99-108.

УДК 616.594.14:577.121.7

Л. В. Юрлова

ПОКАЗНИКИ ТІОЛДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, СОРБЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ТЕЛОГЕНОВУ АЛОПЕЦІЮ

Одеський державний медичний університет

Проблема випадання волосся посідає важливе місце в дерматології та косметології в зв'язку зі зростанням захворюваності, появою резистентності до традиційного лікування, порушенням психосоціальної адаптації та зниженням якості життя хворих [1].

Однією з частих форм дифузійного облісіння є хронічна телогенова алопеція (ХТА) — випадання незміненого волосся при передчасному переході фолікула волоса зі стадії анагена в стадію телогена. В основі порушення росту волосся, його порідіння різного ступеня вираженості лежать численні ендogenous і екзогенні фактори. Патогенез різних форм дифузійної алопеції, у тому числі ХТА, досить добре вивчений [1; 2]. Сьогодні *telogen effluvium* розглядається як неспецифічна реакція волоссяних фолікулів на широкий спектр патологічних станів, у тому числі таких, як психічний стрес, різні фізичні фактори, інфекції, операції, дефіцит деяких вітамінів, мікроелементів,

порушення метаболізму та ін. [3]. Іноді зустрічаються ідіопатичні випадки анагенового або телогенового випадання волосся.

Однак не всі питання патогенезу ХТА з'ясовані. Відомо, що порушення тіолдисульфідної системи сироватки крові, зміни структурно-функціонального стану клітинних мембран еритроцитів, підвищення перекисного окиснення ліпідів і вмісту середньомолекулярних пептидів у крові — важлива ланка патогенезу низки захворювань, які визначають наперед ступінь ендogenous інтоксикації при них [4; 5]. Водночас у доступній літературі практично відсутні дані про зміни зазначених показників при хронічній телогеновій алопеції.

Мета дослідження — вивчити функціональний стан тіолдисульфідної системи, вміст малонового діальдегіду, середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та сорбційну здатність еритроцитів у хворих на ХТА.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 45 хворих (41 жінка, 4 чоловіки) із ХТА віком від 16 до 48 років. Перші прояви захворювання з'явилися у хворих у віці від 7 до 45 років, тривалість алопеції — від 1 до 20 років.

Тіолдисульфідну систему вивчали за тіолвмісними аналітами — білковими SH- і SS-групами у суцільних реакційних сумішах (до осадження в них білків) і вільними небілковими SH-групами у супернатантах депротейнізованих реакційних сумішей (після осадження в них білків). Депротейнізацію сироватки крові та реакційних сумішей здійснювали метафосфорною кислотою [5]. Визначення білкових і небілкових SH-груп проводили методом прямого, а детекцію білкових SS-груп — методом зворотного (після попереднього відновлення сульфідом натрію) амперометричного титрування нітратом срібла [5; 6] у модифікації В. В. Костюшова



[7]. Дослідження вмісту SH- і SS-груп здійснювали на «Хімлаборприбор» — виробництво ТУ 25-11-364-69 (Росія).

Крім того, вивчали процес вивільнення SH-вмісних небілкових сполук у реакційних сумішах із додаванням сечовини в кількості 8 моль/л, що є сильним денатуруючим агентом.

Методи визначення малонового діальдегіду, середньомолекулярних пептидів, стійкості ліпопротеїдних комплексів сироватки крові й сорбційної здатності еритроцитів опубліковані в літературі [8; 9]. Обстеження хворих проводили на базі діагностичного центру 411-го ЦКВГ.

Отримані дані порівнювали з аналогічними показниками 53 донорів і обробляли статистично з обчисленням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних (таблиця) доводить, що у хворих наявні виражені порушен-

ня функціонального стану тіолдисульфідної системи. Про це свідчить, насамперед, поява вільних небілкових SH-груп у 7 пацієнтів, тимчасом як у здорових осіб їхній вміст дуже низький (практично дорівнює 0). Водночас у пацієнтів відзначається досить виражене зниження SH-груп у білковій фракції сироватки крові. Якщо вміст SS-груп у небілковій фракції у хворих практично не відрізнявся від контролю, то кількість білкових і відповідно загальних SS-груп була помітно підвищеною. Це, у свою чергу, спричинює вірогідне зниження SH/SS red/ox коефіцієнта. Можна вважати, що у хворих на ХТА, по-перше, розвивається порушення процесів вільнорадикального окиснення в бік оксидативного стресу і, по-друге, існують конформаційні порушення білкової молекули. Про це свідчить істотне зниження стійкості сироваткових білків до сечовини, що виражається зниженням вмісту небілкових SH-груп.

Значне збільшення вмісту малонового діальдегіду і порушення стійкості ліпопротеїдних комплексів у хворих також свідчить про переважання окисних процесів у організмі над відновними, антиоксидантними. Нагромадження продуктів окиснення призводить до цитотоксичного ефекту і структурно-функціональних порушень еритроцитарних мембран, що виражається підвищенням сорбційних властивостей еритроцитів [10].

Усе це сприяє розвитку ендогенної інтоксикації, лабораторним критерієм якої у хворих є істотне підвищення середньомолекулярних пептидів, переважно з $\lambda=245$ нм.

Висновки

1. У хворих із хронічною телогеновою алопецією виявлено виражені порушення вільнорадикального окиснення, що виражаються нагромадженням білкових SS-груп, конформаційними змінами білка і значним зниженням SH/SS red/ox коефіцієнта.

2. Ці зміни разом із підвищенням вмісту малонового діальдегіду, середньомолекулярних пептидів і структурно-функціональних змін мембран еритроцитів є критеріями патогенетичних метаболічних порушень у хворих і ендогенної інтоксикації організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотная Л. А., Бобейко Ю. С. Очаговая и диффузная алопеция // Междунар. мед. журнал. — 2002. — Т. 8, №1-2. — С. 178-180.
2. Калюжная Л. Д., Михнева Е. Н. Клинические и патогенетические особенности диффузной и андрогенетической алопеции // Вестн. дермат. венерологии. — 2003. — № 1. — С. 25-27.
3. Guarrera M. Chronic telogen effluvium // Eur. Acad. Dermatol. and Venerol. — 2000. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 36.
4. Гоцуляк О. Л. Особливості змін структурно-функціонального стану білків сироватки крові при алерго-

Досліджувані показники у здорових і хворих на хронічну телогенову алопецію

Таблиця

Досліджуваний показник	Донори, n=53	Хворі, n=45
Кількість SH-груп, мкмоль/л: — у небілковій фракції	0	Виявлена у 7 осіб від 2 до 25 мкмоль/л
— у білковій фракції	482,1±12,7	440,1±12,9*
Кількість SS-груп, мкмоль/л: — у небілковій фракції	35,0±2,9	37,2±3,1
— у білковій фракції	106,5±8,1	195,5±10,3*
— загальні	141,5±9,2	232,7±10,1*
SH/SS red/ox коефіцієнт, абс.: — у білковій фракції	3,7±0,3	2,3±0,2*
— загальний в обох фракціях	3,6±0,3	2,0±0,2*
Небілкові SH-групи в реакційній суміші: сироватка крові + сечовина 8 моль/л	26,9±1,2	20,2±0,8*
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	3,50±0,18	5,31±0,30*
Стійкість ліпопротеїдних комплексів, ум. од.	70,0±3,5	105,2±5,2**
Сорбційна здатність еритроцитів, %	37,1±1,9	42,9±1,0*
СМП, ($\lambda=245$ нм), ум. од.	0,22±0,01	0,37±0,02*
СМП, ($\lambda=280$ нм), ум. од.	0,32±0,02	0,37±0,01

Примітка. * — розбіжності статистично вірогідні; P<0,05; ** — P<0,01.



дерматозах // Одес. мед. журнал. — 2001. — № 5. — С. 98-99.

5. Соколовский В. В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учеб. пособие. — СПб., 1996. — 33 с.

6. Kolthoff I. M., Harris W. E. Amperometric titration of mercaptan with silver nitrate using the rotating platinum electrode // Ind. Eng. Chem. Anal. ed. — 1946. — Vol. 1, N 3. — P. 161-162.

7. Патент 20935 А UA, МКИ А 61 В 10/00, G 01 N 27/26 Спосіб визначення інфаркту та пристрій для його здійснення / В. В. Костюшов. — № 96124935; Заявл. 27.12.96. Опубл. 27.02.98.

8. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л. А. Даниловой. — СПб.: Питер, 2003. — С. 396-397.

9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник

/ В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.; Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 423 с.

10. Агеева Т. С., Захарова Н. П., Рассомахин А. А. Структурно-функциональные свойства эритроцитарных мембран у больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 1994. — № 1. — С. 6-8.

УДК 618.3-06:616-008.92/618.15-022.7

Т. З. Читанава

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ІІІ ТРИМЕСТРІ У ЖІНОК ІЗ КАНДИДОЗНИМ ВАГІНІТОМ НА ФОНІ ДИСМІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Грибкове захворювання слизових оболонок піхви, що спричинюється грибами роду *Candida*, становить понад 40 % інфекційної патології нижнього відділу геніталій [1; 12–14].

У літературі немає єдиної думки щодо патогенності грибів *Candida*, що підтверджується клінічними симптомами вагініту. Зростання захворюваності на піхвовий кандидоз пов'язане із впливом на організм людини різних факторів: зміна навколишнього середовища (радіаційне випромінювання, забруднення повітря і води екоотоксикантами, широке застосування хімічних засобів), нерациональне застосування антибіотиків, особливо широкого спектра дії, використання препаратів, що мають імунодепресивні властивості (цитостатики, кортикостероїди) [3–5].

Вагітність є фактором схильності до кандидозу за рахунок посиленої продукції гормонів фетоплацентарного комплексу, які сприяють росту і розмноженню грибів [1; 12; 14].

Збудником кандидозного вагініту (КВ) є дріжджоподібні гриби (аероби) роду *Candida*, які належать до умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони перебувають в організмі здорової людини і під впливом певних факторів можуть спричинювати захворювання. Порушення гомеостазу організму призводить до зрушення рН піхвового секрету в лужний бік, тим самим сприяючи пригніченню росту лактобацил. Зменшення кількості нормальної мікрофлори призводить до колонізації слизової оболонки піхви грибами і розглядається як фактор ризику розвитку піхвового кандидозу [1; 12–15].

Епідеміологія кандидозної інфекції широко дискутується. Загальноновизнаним є статевий шлях передачі інфекції (30–40 %) [14; 15]. До груп ризику виникнення кандидозу належать жінки, які довго приймають гормональні контрацептиви; хворі, які одержують неадекватну антибіотикотерапію — місцево і системно; працівники підприємств із переробки біологічно активних речовин

[1; 12; 14]. Однак патогенез захворювання є складним і залежить від екзогенних та ендогенних факторів впливу на макроорганізм [7–11]. У літературі є дані про те, що при частоті рецидивуючому піхвовому кандидозі резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви служить шлунково-кишковий тракт [14; 15].

Однак у розвитку захворювання важлива роль відводиться преморбідному фону організму, стану компенсаторно-адаптаційних механізмів, локальному імунному статусу, кількості й титру лактобацил [14; 15].

Розвиток імунодепресивних станів на фоні бактеріально-вірусної та грибкової інфекції можна розглядати як наслідок динамічної зміни етіологічної структури інфекційної патології, порушення піхвового мікробіоценозу та дисмікроелементозів [12–15]. Нині обговорюються питання про роль антропогеннозалежних станів у розвитку кандидозу [2; 6; 11]. Дисбаланс регуляції обміну атомовітів, переважно каль-



цію, порушує транспорт солей і води через тканини стінки піхви, метаболізм глікогену в печінці [2–4; 11].

З огляду на це, актуальним є вивчення екологічно залежних ланок патогенезу піхвових інфекцій, а також методів їх профілактики та лікування, спрямованих на збереження здоров'я матері й дитини.

Мета роботи — визначити клініко-лабораторні особливості перебігу гестаційних процесів у III триместрі у жінок із кандидозним вагінітом і дисмікроелементозом.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 172 (100 %) вагітних. Контрольна група (I) — 21 (12,2 %) жінка з необтяженим перебігом вагітності. До основної групи (II) включили 151 (87,8 %) вагітних із верифікованим КВ, який визначали на основі сукупності клінічних ознак і лабораторних тестів.

У вагітних вивчали анамнестичні дані, їх клінічний стан. Проведено лабораторну оцінку гемограми, коагулограми, печінкових проб, вмісту загального білка, глюкози, урограми, проби за Амбурже, Нечипоренком, Зимницьким, бактеріологічного, бактеріоскопічного дослідження сечі, виділень із піхви, цервікального каналу, уретри. Досліджено гормональну функцію фетоплацентарного комплексу (ФПК), вивчено вміст мікро-, макроелементів у крові, сечі, піхвовому вмісті вагітних атомно-абсорбційним методом та частоту виявлення специфічних імуноглобулінів IgG, IgM до CMV, VHS, *Chlamidia trachomatis*.

Основна кількість — 119 (69,2 %) обстежуваних були у віці найбільшої репродуктивної активності — (27±2) років. Службовці становили 73 (42,4 %), домогосподарки — 48 (27,9 %), студентки — 28 (16,3 %), робітниця — 23 (13,4 %).

Порушення менструальної функції було у 49 (28,5 %)

жінок (олігоменорея — у 19 (11,0 %), поліменорея — у 29 (16,9 %). За анамнезом, гормональні контрацептиви застосовували 78 (45,3 %) обстежуваних.

Запальні процеси піхви в анамнезі становили 87 (50,6 %), КВ — 77 (44,8%), ерозія шийки матки — 24 (14,0%), ендометрит — 26 (15,1%) випадків.

У 77 (44,8 %) жінок в анамнезі були аборти: штучні — у 44 (57,1 %), мимовільні — у 18 (23,4 %), аборт, що не відбувся, — у 16 (20,8 %).

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні симптоми КВ виявились у 112 (65,1 %) пацієнток помірними сироподібними виділеннями, свербіжем, печінням у ділянці піхви, дизуричними явищами. Неприємні відчуття під час статевих зносин відмічали 70 (40,7 %) обстежуваних, болі внизу живота — 126 (73,3 %) пацієнток. Загрозу передчасних пологів було діагностовано у 141 (81,8 %) жінки основної групи, частоту преєклампсії легкого і середнього ступеня — у 47 (27,3 %). Преєклампсії тяжкого ступеня не спостерігали.

У 31 (18,0 %) жінки основної групи верифіковано гестаційну анемію I ступеня, яка полягала в загальному нездужанні, частих головних болях, блідості шкіри і слизових оболонок і була підтверджена лабораторними даними. При цьому, анемію I ступеня було діагностовано у 25 (14,7 %) пацієнток із гестаційним пієлонефритом, який виявлявся ниючими болями у попереку, загальним нездужанням у 23 (92,0 %), підвищенням температури до субфебрильних значень у 19 (76,0 %), позитивним симптомом Пастернацького, дизуричними явищами у 25 (100 %) жінок. У 30 (17,4 %) обстежуваних жінок основної групи діагностовано ерозію шийки

матки, у 42 (24,4 %) — ендометрит.

Клінічний перебіг вагітності ускладнювався патологією кількості навколоплідних вод у 39 (25,8 %) пацієнток. Із них багатоводдя було у 28 (18,5 %), маловоддя у 11 (7,3 %) спостережуваних основної групи. Хронічна антенатальна гіпоксія верифікована у 47 (31,1 %) вагітних. Гостра антенатальна гіпоксія внаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в терміні 37–40 тиж була у 9 (5,9 %) вагітних II групи, що послужило показанням до завершення вагітності шляхом кесаревого розтину.

Особливістю показників лабораторного обстеження у вагітних із КВ було посилення агрегації тромбоцитів, зростання показника протромбінового індексу, рівня фібриногену, активованого часу рекальцифікації (АЧР) та зниження активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) по відношенню до групи порівняння. Рівень глюкози крові був у межах фізіологічних норм (4,1 ммоль/л), а рівень загального білка у 58 (33,7 %) жінок основної групи був нижче норми на 11,3 % і знижувався в процесі гестації.

У III триместрі вміст естріолу в сироватці крові 102 (67,5 %) жінок основної групи був вірогідно вищим ($P < 0,05$) порівняно з даними контрольної групи при нормальних показниках прогестерону у 86 (56,9 %) пацієнток.

У III триместрі при КВ вміст есенціальних мікроелементів (Fe, Ca, Cu, Mn) вірогідно знижувався ($P < 0,001$), за винятком Zn у контрольній групі, а Pb — збільшувався порівняно з даними контролю. При КВ концентрація есенціальних елементів (Zn, Fe, Ca, Cu, Mn) була суттєво ($P < 0,05$) меншою порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Концентрація макро-, мікроелементів у піхвовому вмісті в



Таблиця 1
Вміст макро-, мікроелементів у цільній крові матері в III триместрі вагітності

МЕ	Групи	
	I, n=21	II (KB), n=21
Zn, мкмоль/л	91,2±0,3	90,20±0,31#
Fe, мкмоль/л	15,00±0,04	16,00±0,04#
Ca, ммоль/л	2,80±0,01	2,95±0,01#
Cu, мкмоль/л	20,30±0,06	17,30±0,05#
Pb, нмоль/л	1,010±0,001	1,170±0,003#
Mn, мкмоль/л	229,0±0,7	216,0±0,6#

Примітка. # — P<0,05 відносно групи I.

Таблиця 3
Вміст макро-, мікроелементів у сечі матері у III триместрі вагітності

МЕ	Групи	
	I, n=21	II (KB), n=21
Zn, мкмоль/л	0,75±0,01	0,91±0,02*
Fe, мкмоль/л	0,86±0,02	0,97±0,03*
Cu, ммоль/л	0,029±0,01	0,041±0,002*
Mn, мкмоль/л	0,027±0,001	0,029±0,002*
Pb, мкмоль/л	1,41±0,05	0,99±0,04*

Примітка: * — P<0,05 по відношенню до контрольної групи.

III триместрі чітко збільшилася по відношенню до контрольної групи і при KB. Взаємовідношення між вмістом МЕ у обстежуваних групах мають вірогідну розбіжність (P<0,001) (табл. 2). Вміст Fe, Mg, Zn при KB перевищує показники регіонарної норми (I група) в 2,2, 3,1, 2,2 разу відповідно.

Вміст макро-, мікроелементів у сечі матері в III триместрі при KB був суттєво більшим по відношенню до контрольної групи при зниженій концентрації Pb (табл. 3).

У сечі жінок, у яких у III триместрі було діагностовано гестаційний пієлонефрит, вищеприслана картина вмісту і співвідношення мікро-, макроелементів є виразнішою.

Антитіл класу IgM до інфекцій групи TORCH у III триместрі не знайдено. Частота виявлення залишкових антитіл класу IgG до CMV, VHS, Ch. trach. дорівнює 61,5, 64,5, 59,6 % відповідно.

За даними результатів бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень, у 100 % жінок контрольної групи протя-

гом III триместру визначено I–II ступінь чистоти піхви. У пацієнок з KB I–II ступеня чистоти піхви не спостерігалось; II–III, III–IV, IV ступені чистоти піхви визначено відповідно у 36 (20,9 %), 72 (41,9 %), 64 (37,2 %) вагітних із KB при зміні кислотності піхвового вмісту у міру погіршення ступеня чистоти піхви у бік лужного середовища: рН становила 4,5±0,1.

Основний збудник KB у III триместрі — *Candida albicans*, який висівався у 100 % у піхвовому вмісті та з цервікального каналу і у 23,4 % — з уретри, а також *St. epidermidis*, *St. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Gardnerella* *vg.*, *Mycoplasma h.*, *Chl. Trachomatis*. Вміст лактобактерій і біфідобактерій у виділеннях з уретри, цервікального каналу та піхви становив 8,5, 10,6, 14,9 та 6,4, 6,4, 8,5 % відповідно. Високий рівень обсіменіння піхви (10⁶ і більше КУО/мл) спостерігався у 83,0 %, середній (10⁴–10⁵ КУО/мл) — у 17,0 % спостережень.

Таблиця 2
Вміст макро-, мікроелементів у піхвовому вмісті матері в III триместрі вагітності

МЕ, мг/л	Групи	
	I, n=21	II (KB), n=21
Fe	4,12±0,04	9,20±0,03*
Mg	5,10±0,05	15,70±0,03*
Zn	9,20±0,04	19,80±0,04*

Примітка. * — P<0,001 відносно контрольної групи.

Серед основних представників мікрофлори, висіяної з сечі вагітних у III триместрі, для KB характерними були *St. epidermidis*, *Proteus sp.*, *E. coli*, *Candida albicans*, частота визначення яких становила відповідно 100,0, 77,8, 100, 77,8 %.

Співвідношення кількості випадків визначення гарднерел у матеріалі з заднього склепіння піхви до матеріалу з цервікального каналу й уретри становило 1:5 і 1:3 відповідно.

Висновки

Перебіг вагітності у III триместрі у жінок із кандидозним вагінітом і дисбалансом обміну макро-, мікроелементів у крові, сечі та піхвовому вмісті супроводжується гестаційним пієлонефритом, анемією, загрозою передчасних пологів, прееклампсією легкого і середнього ступеня, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вагинальный кандидоз / В. Н. Прилепская, А. С. Анкирская, Г. Р. Байрамова, В. В. Муравьева. — М., 1997. — 40 с.
2. Выявление и коррекция нарушенной обмена макро- и микроэлементов: Метод. рекомендации / А. В. Скальный, А. Т. Быков, М. Г. Скальная и др. — М., 2000. — 32 с.
3. Запорожан В. М., Мищенко В. П. Антропогеннозалежні стани в акушерстві та перинатології. — Одеса: Одес. мед. ун-т, 2001. — 154 с.
4. Запорожан В. Н., Гоженко А. И., Мищенко В. П. Состояние проблемы гестационных микроэлементов



зов // Вісн. асоц. акушерів-гінекологів України. — 2001. — № 1 (11). — С. 6-11.

5. Зербино Д. Д. Экологическая патология и экологическая нозология // Арх. патологии. — 1996. — Т. 58, № 3. — С. 10-15.

6. Зербино Д. Д., Соломенчук Т. Н., Поспишиль Ю. А. Свинце-этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства // Там же. — 1997. — № 1. — С. 9-12.

7. Мищенко В. П. Вплив токсичних металів на перебіг пологів у жінок, інфікованих інфекціями групи TORCH // Матеріали X з'їзду акушерів-гінеко-

логів України. — Одеса, 1996. — С. 16.

8. Мищенко В. П. Проблема микророзлементозов в акушерстве и перинатологии // Междунар. мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 38-41.

9. Мищенко В. П., Нікогосян Л. Р. Клінічне значення вмісту в крові вагітних макро-, мікроелементів при багатоводді // Вісн. наук. досліджень. — 2003. — № 1. — С. 65-68.

10. Мищенко В. П., Тимофєєва С. В. Пієлонефрит вагітних при вмісті в крові токсичних металів у допустимих концентраціях і вище // ПАГ. — 2000. — № 4. — С. 84-86.

11. Мищенко В. П. Плацентарна недостатність в умовах сучасної еко-

логічної ситуації (діагностика, профілактика та лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. (14.01.01) / Одес. держ. мед. ун-т. — Одеса, 1998. — 32 с.

12. Прилепская В. Н. Генитальный кандидоз. Современные подходы к лечению // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 6. — С. 28-29.

13. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания. — М.: Крон-Пресс, 1996. — 226 с.

14. Чайка В. К. Инфектология. — Донецк, 1998. — 177 с.

15. Шендеров Б. А. Микробная экология и функциональное питание. — М.: Изд-во ГРАНТЬ, 1998. — Т. 2. — 416 с.

УДК 618.145-006.5

А. І. Лучков

АНАТОМО-ХІРУРГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН МАТКИ ТА ЇЇ ПРИДАТКІВ І НАЯВНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНИХ АНАСТОМОЗІВ ЗА УМОВ НОРМИ ТА ПРИ ФІБРОМІОМІ МАТКИ

Одеський державний медичний університет

Захворюваність на міому матки (фіброміому, лейоміому) посідає нині провідне місце серед усіх гінекологічних захворювань [1; 2]. Частота вказаної захворюваності становить приблизно 27–34 % у пацієнток віком понад 35 років, а за даними автопсії — близько 50 % [3; 4]. Отже, численні міоми з різною кількістю вузлів неоднакового розміру та форми зустрічаються зараз у 80 % випадків фіброміом [5]. Практично третина всіх жінок із міомою матки перенесла раніше запальні захворювання придатків, а 20–30 % жінок страждають на порушення функції яєчників [6]. Слід звернути увагу, що характерне для міоми матки порушення менструаль-

ної функції сприяє розвитку дискомфорту, занепокоєння, суттєвому зниженню якості життя та часто призводить до розвитку залізодефіцитної анемії у вказаного контингенту жінок [7].

На жаль, фахівці констатують, що основним методом лікування міоми матки залишилося хірургічне лікування. Розвиток сучасних хірургічних технологій сприяв тому, що кожній 8–9-й жінці з 10 виконується радикальна операція на матці, незважаючи на те, що міома матки є доброякісною пухлиною [1]. Найчастіше міому матки лікують видаленням вузлів, а при надто великих розмірах міоми проводять лапаротомну екстирпацію матки

[3; 8]. Проте останніми роками намітилися така тенденція, що все більше жінок відмовляються від проведення радикального хірургічного втручання, багато хто з них вимагає збереження репродуктивної функції.

Один із принципів нових та ефективних способів лікування вказаного контингенту жінок — рентгенендоваскулярна емболізація маткових артерій (МА), що дозволяє зберегти тіло матки, звільнивши його від фіброматозного вузла чи вузлів. Але, за даними іноземних провідних фахівців, які вже мають певний досвід застосування цього методу для лікування міоми матки, у 4–19 % випадків вказані мініінвазивні оперативні втру-



чання закінчуються незадовільними результатами [9–11]. Звісно, в кожному випадку не вдало виконаної операції є своє об'єктивне пояснення, але слід у цьому аспекті звернути увагу на виражену наявність колатеральної циркуляції між яєчником та матковою артеріями [12; 13].

Для вдалого виконання таких операцій хірург повинен добре знати анатомію судин таза й особливості кровопостачання матки та її придатків за умов норми та при формуванні доброякісних пухлин. У даній роботі нами узагальнено досвід роботи вітчизняних та іноземних фахівців з цієї проблеми, а також наведено дані власних клінічних спостережень.

Мета роботи — підвищення ефективності та подальше вдосконалення способу лікування міоми матки шляхом застосування методики рентгенендоваскулярної емболізації МА, а також ретельне вивчення колатерального кровопостачання фібриматозних вузлів матки за вказаних патологічних умов.

Матеріали та методи дослідження

Клінічні спостереження проводилися протягом останніх 4 років. Обстежено 80 жінок із міомою матки віком від 29 до 58 років, які звернулися за консультацією до пологового об'єднання № 2 м. Одеси. Хворих було обстежено, проведено діагностичне вишкрібання із гістероскопією, а також кольпоскопію. При ультразвуковому дослідженні визначалися розміри вузла (чи вузлів) у порожнині матки. Після проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження жінок за клінічними показаннями їм рекомендували хірургічне малоінвазивне втручання за методикою рентгенендоваскулярної хірургії (РЕВХ). Детально хід операції

нами вже описано раніше [14]. До дослідної групи було обрано 16 жінок із міомою матки.

Протягом виконання ендovasкулярних втручань велику увагу приділяли вивченню особливостей кровопостачання міоми матки й аномалії входження маткових артерій. Для цього в обраних пацієнток, які були основною групою клінічного спостереження, проводили селективну ангиографію *a. uterinae* за допомогою черезкатетерного введення 1–2 мл контрастної речовини. Слід відзначити, що подібні маніпуляції ми змогли провести лише у 13 із 16 жінок через певні труднощі цього заходу та нечітко зроблені рентгенівські знімки.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх жінок протягом наступної доби після малоінвазивного РЕВХ втручання відмічалася порушення живлення фібриматозних вузлів (чи вузла), яке супроводжувалося наявністю ішемічних болів. На 2-гу–3-тю добу після операції стан хворих був задовільним. Ніч вони спали спокійно, шкірні покриви — звичайного кольору; АТ і пульс — у межах норми. Перистальтика кишечника — в нормі, виділення зі статевих органів — відсутні, діурез — достатній. Всі жінки на 2-гу–3-тю добу були виписані у задовільному стані для подальшого спостереження в жіночих консультаціях. При контрольному обстеженні через 1, 3, 6 та 12 міс скарг не було.

Протягом операцій та при контрольних УЗД відмічалися стійка стабілізація (у 2 випадках) та зменшення розмірів тіла матки в середньому в 1,7–2,2 рази; спочатку зменшення, а потім розсмоктування та зникнення внутрішньоматкових фібриматозних вузлів наявні у 100 % випадків. При цьому не було зареєстровано будь-яких ознак неспри-

ятливого впливу проведеного оперативного РЕВХ втручання на функціонування органів малого таза й очеревини.

За умов норми матка, маткові труби та верхня частина піхви кровопостачаються правою та лівою МА та частково *a. ovarica*; МА є гілкою *a. hypogastrica (a. iliaca interna)*, вона також може бути гілкою *a. glutea inferior* або мати початковий загальний стовбур із верхньою сідничною артерією або бути гілкою *a. vesicalis inferior*.

Виділяють чотири типи відходження МА: перший тип, при якому МА є першою гілкою *a. glutea inferior*, що зустрічається у 45 % випадків. При другому типі МА є другою або третьою гілкою *a. glutea inferior*, що відмічається у 6 % випадків. За умов третього типу, який реєструється у 43 % випадків, МА розпочинається поміж *a. glutea inferior* і *a. glutea superior* (так звана трифуркація). Тип № 4 — МА є гілкою *a. iliaca interna* (6 %) (рис. 1).

За нормальних умов анатомічні особливості розташування МА є такими: горизонтальна частина МА розташована на рівні внутрішнього зів'язки матки біля основи шийки матки біля основи шийки матки попереду від МА розташований сечовід, до якого від МА спрямовується невелика гілка. Біля ребра матки на рівні внутрішнього зів'язки матки МА поділяється на висхідну та низхідну гілки (рис. 2). Висхідна гілка МА підіймається паралельно ребру матки на відстані 0,5–1,0 см від нього, від неї відходять гілки до тіла матки та на рівні трубно-маткового кута вона поділяється на три кінцеві гілки: по першій гілці (фундальній) кровопостачається дно матки, по другій кров надходить до маткової труби, а третя, яєчником гілка МА, створює анастомоз біля воріт яєчника з *a. ovarica* по брижовому вінцю маткової труби [15].



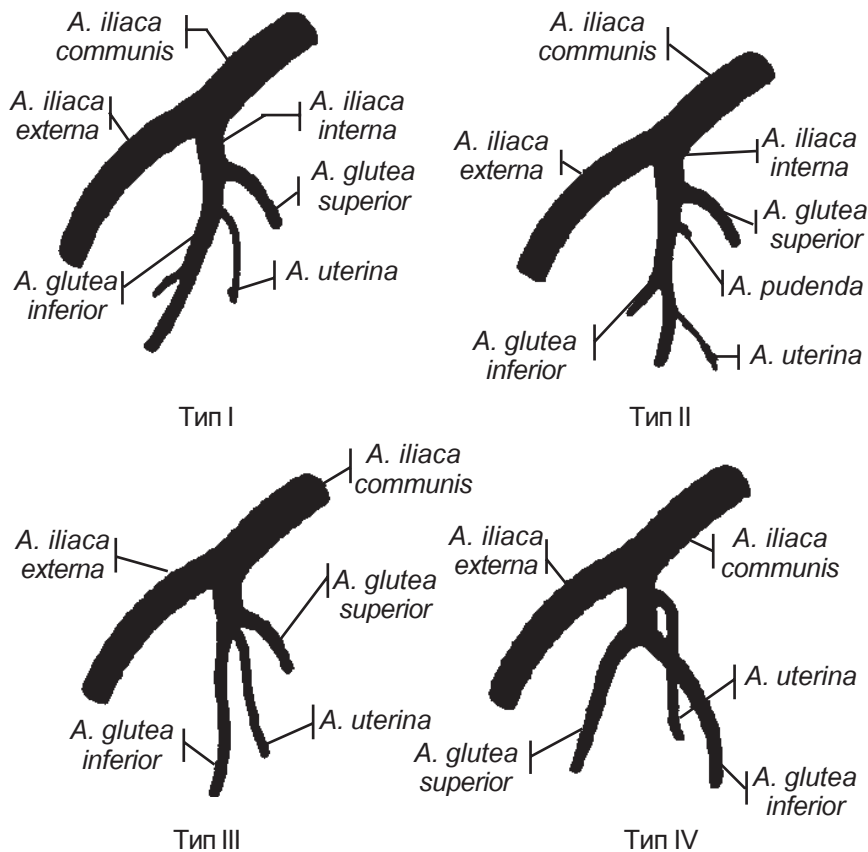


Рис. 1. Графічні варіанти розташування та відходження МА

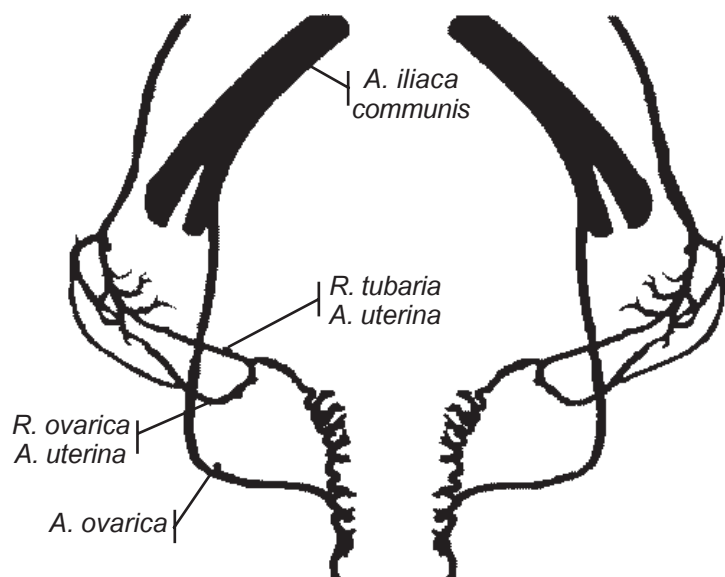


Рис. 2. Графічне зображення матково-яєчникових анастомозів за умов норми

Показано, що МА у жінок всіх вікових груп розподіляється на дві гілки. У 40 % випадків кінцевими гілками є фундальна та загальна гілки для яєчників і маткової труби, у 21 % випадків висхідна гілка МА ділиться на яєчникову та загальну дна матки й маткової труби, в 15 % випадків МА ділиться на яєчико-

ву та фундальну гілки, а в 7 % випадків — на фундальну та трубну гілки [15]. Виділено також шість основних варіантів кінцевих гілок МА [16]:

- 1) маткова та фундальна;
- 2) яєчникова та загальна гілка для дна матки й труби;
- 3) фундальна та загальна гілка для труби та яєчників;

- 4) трубна та яєчникова;
- 5) фундальна, яєчникова й артерія круглої зв'язки матки;
- 6) асиметричний поділ правої та лівої МА (рис. 3).

Дуже важливими для фахівців є дані про особливості форми та траєкторії МА — так, для МА та її основних гілок характерною є звивистість різноманітної форми, а саме: у вигляді круто закрученої спіралі, таких спіралей, які мають великі та дрібні зашморги, хвилеподібних, змішаних а також рівнохвилеподібних спіралей [15].

Оперативним хірургам не слід забувати про участь у кровопостачанні матки ще й *a. ovarica* через анастомоз з яєчниковою гілкою МА [15] (див. рис. 2). Нагадаємо, що *a. ovarica* є парною та відходить від передньої поверхні черевного відділу нижче ниркових артерій; її довжина становить близько 21 см, діаметр — 0,8 см. На своєму шляху ця артерія віддає гілки до капсули нирки та сечовода. В малому тазі *a. ovarica* проходить поміж листками широкої зв'язки матки до воріт яєчника. Її кінцеві гілки утворюють анастомоз з яєчниковою гілкою МА у вигляді замкненого судинного кільця, яке сформоване артеріальними дугами [17] (див. рис. 2). При цьому слід відзначити наявність трьох варіантів артеріальних дуг, які формують замкнене судинне кільце між матковою та яєчниковою артеріями.

Для першого варіанта характерними є три судинні дуги: 1-ша дуга проходить по брижовому краю маткової труби, 2-га утворюється за рахунок злиття яєчникової артерії та яєчникової гілки МА, а 3-тя дуга є кінцевим анастомозом між гілками *a. ovarica* і МА. При другому варіанті відрізняють дві дуги: 1-ша розташована на брижовому краї маткової труби, 2-га існує у вигляді кінець-кінцевого анастомозу між яєчниковою гілкою МА і

a. ovarica. Третім варіантом є різновид формування судинної дуги між *a. ovarica* і МА: діаметр судини, що відходить від МА, є завжди значно більшим за діаметр *a. ovarica*.

За наявності міоми матки виділяють два типи кровопостачання міоматозних вузлів: дифузний при домінуючому міоматозному компоненті та периферичний при переважному пухлиноутворенні сполучної тканини. Окремі автори виділяють три типи кровопостачання міоматозних вузлів: центральний, характерний для інтрамуральних вузлів; периферичний, характерний для субсерозних вузлів, та розлитий, характерний для субмукозних вузлів [17].

Великі за розміром та з тривалим терміном розвитку міоми мають вельми розвинуту сітку судин, які сприяють їхньому адекватному кровопостачанню [1]. При невеликих міоматозних вузлах відзначається збільшення діаметра МА та ріст артерій з того боку, де саме й розташований міоматозний вузол. Звивистість маткових судин є тим більшою, чим більшим є розмір міоматозного вузла (чи вузлів). Показано, що в інтрамуральних міоматозних вузлах існує щільна сітка артеріальних судин з численними анастомозами. При цьому кровопостачання субсерозних міоматозних вузлів зазвичай є

біднішим порівняно з субмукозними й інтрамуральними міоматозними вузлами — судинна сітка є менш розвинутою, наявні також безсудинні ділянки.

Відомо, що в інтрамуральних міоматозних вузлах кровопостачання здійснюється за рахунок судинної ніжки, у складі якої є від 2 до 5 артеріальних судин різного діаметра. За цих умов спостерігається різко виражена межа у зміні судинного рисунка на місці переходу судин із міометрія до міоматозної тканини, судини втрачають деревоподібну звивистість, їхній діаметр є нерівномірним. Аналогічних змін судини зазнають при субсерозних і субмукозних вузлах (див. рис. 3).

Кровопостачання субсерозних вузлів здійснюється за рахунок артеріальних судин, розташованих у ніжці, які ідуть потім по периферії вузла (центральні судини характеризуються меншим діаметром). Однією з особливостей цих судин є те, що при злитті кількох субсерозних міоматозних вузлів кровопостачання здійснюється лише з однієї судинної ніжки (рис. 4).

Кровопостачання субмукозних вузлів здійснюється за рахунок всієї поверхні стикання пухлини з тканиною. Межа переходу артеріальних судин із матки до пухлини є нечітко вираженою (рис. 5).

Щонайменша деформація артеріальних судин матки відбувається при наявності субсерозних міоматозних вузлів (див. рис. 4). При цьому ангіоархітектоніка артеріальної системи зрушена незначно, особливо якщо вузол розташований на передній стінці. При розташуванні субсерозного вузла в ділянці ребра матки висхідна гілка МА відштовхується до передньої або задньої стінки. Великі субсерозні вузли індукують збільшення кількості артерій у ділянці ніжки вузла та зміни артеріальної сітки органа в цілому [1].

Проведені нами клінічні спостереження дозволили виявити три основні ангіографічні типи анастомозів між *a. uterinae* та *a. ovarica*. Перший тип характеризувався загальним кровопостачанням міоматозних вузлів через анастомози інтрамурально розташованої МА. При цьому напрямок кровотоку по трубній артерії був спрямований до матки без ознак ретроградного рефлюксу в напрямку до яєчників (рис. 6, а). Такий тип анастомозу був виявлений нами у 4 (31 %) жінок із 13. Другий тип анастомозу, що був виявлений лише у 1 (8 %) жінки із 13, характеризувався безпосереднім кровопостачанням міоматозного вузла (вузлів) *a. ovarica*. Незважаючи на перспективну можливість наявності інтраму-

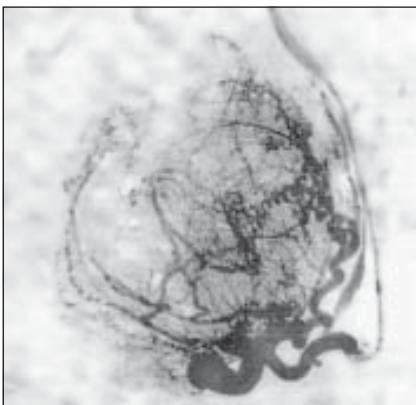


Рис. 3. Живлення інтерстиціально-субсерозного міоматозного вузла

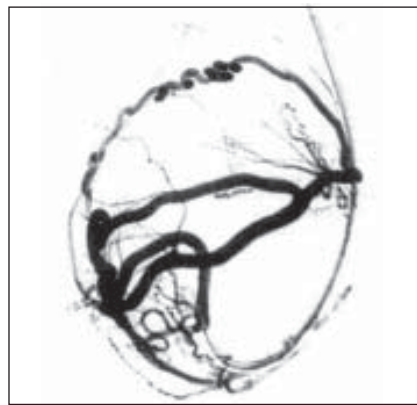


Рис. 4. Живлення субсерозного міоматозного вузла

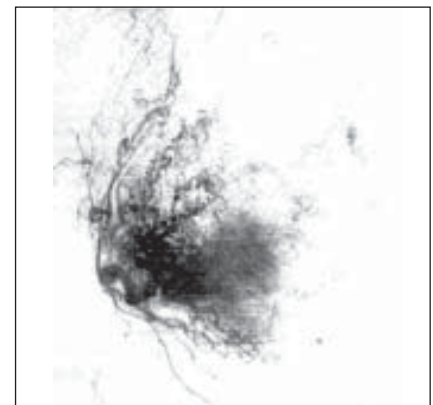


Рис. 5. Живлення інтерстиціально-субмукозного міоматозного вузла



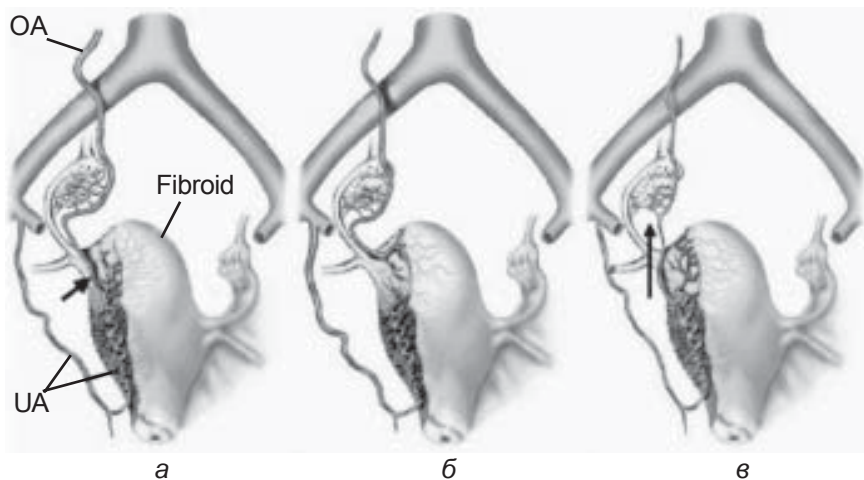


Рис. 6. Схематичне зображення оваріально-маткових анастомозів (пояснення в тексті)

Позначення: OA — *a. ovarica*; UA — *a. uterinae*; Fibroid — міоматозний вузол. Стрілками на фрагментах а і в позначено напрями кровотоку.

рального міоматозного вузла, його кровопостачання відбувалося незалежно від МА (рис. 6, б). Також у 2 (15 %) жінок нами виявлено третій варіант кровопостачання міоматозного вузла, який характеризувався переважним кровотоком по трубній артерії в напрямку яєчників (рис. 6, в).

Отримані нами результати проведених клінічних спостережень за жінками із міомою матки після рентгеноваскулярної емболізації маткових артерій свідчать про принципово новий методичний підхід до лікування вказаного контингенту жінок. Методика мініінвазивного рентгеноваскулярного хірургічного втручання є клінічно легше відтворюваною та дає можливість безпосередньо впливати на причину патологічного стану. Застосований нами спосіб малоінвазивного втручання дозволяє зменшити або ліквідувати фіброматозний вузол (вузли) без видалення матки, покращити якість лікування жінок із міомою матки, що усуває клінічні прояви захворювання, відновлює репродуктивну функцію, а також має важливе психологічне та соціальне значення.

Друга частина ангиографічних досліджень, на нашу думку, є ще незначною за чисель-

ністю, проте важливою в перспективному аспекті. Показані проблемні випадки при емболізації МА, яка не сприяла ліквідації міоматозних вузлів [9; 10], що пояснюється переважно наявністю артеріальних матково-яєчникових анастомозів [13]. У роботі [18] показано, що саме *a. ovarica* є безпосереднім фактором негативних результатів, отриманих при операціях з емболізації МА. Наголошуємо, що основну увагу слід звернути саме на розташування цієї артерії перед операцією з мініінвазивного втручання з емболізацією МА. Зважаючи на можливі варіанти артеріальних анастомозів кровоносних судин, які кровопостачають матку, її придатки та фіброматозні вузли за умов міоми матки, ми виявили три основні типи можливих анастомозів. Перший тип здійснював додаткове артеріальне живлення до фіброматозних вузлів за допомогою *a. ovarica*, яка відтворювала анастомози з внутрішньомурально розташованою МА. В такому варіанті розташування МА та її анастомозу з *a. ovarica* проведена емболізація МА блокує живлення фіброматозних вузлів дистальніше місця анастомозу, так що при цьому додаткове артеріальне внесення крові яєчникомою

артерією не може сприяти розвитку невдачі за умов мініінвазивних рентгеноваскулярних втручань.

При другому типі виявленого анастомозу *a. ovarica* здійснює безпосереднє живлення фіброматозних вузлів, тому проведена емболізація МА не зможе індукувати їх повний ішемічний інфаркт та подальше розсмоктування і зникнення. Цей тип кровопостачання фіброматозних вузлів — найпоширеніша морфологічна причина негативних результатів проведеного рентгеноваскулярного втручання з метою емболізації МА, про що свідчать дослідження [13]. За даними [19], подібний тип формування артеріо-артеріальних анастомозів відмічається в 8 % випадків, у нашій роботі цей показник також дорівнював 8 %. Слід зауважити, що при такому типі живлення фіброматозних вузлів вкрай важливим є додаткова до МА рентгеноваскулярна емболізація ще й *a. ovarica*. Проте в нашому випадку з однією пацієнткою такої додаткової емболізації *a. ovarica* не знадобилося. На думку зарубіжних авторів, при цьому типі кровопостачання міоматозних вузлів слід застосовувати тактику «чекати та спостерігати» [20] і проводити додаткову емболізацію *a. ovarica* при відсутності зникнення клінічних симптомів міоми матки протягом 3 міс після ендovasкулярної емболізації МА. Третій тип анастомозоутворення зустрічається рідко і не має суттєвого впливу на клінічний перебіг міоми матки та наслідки рентгеноваскулярної емболізації МА.

Підсумовуючи, слід вказати на вкрай важливе значення проведення ангиографічних обстежень пацієнток, яким планується проведення мініінвазивних рентгеноваскулярних втручань з емболізацією МА з приводу лікування міоми матки. Вказаний комплекс передопераційного об-

стеження вважається однією із найголовніших передумов сприятливого результату лікування зазначеного контингенту хворих.

Висновки

На підставі отриманих даних можна зробити такі висновки:

1. Методика малоінвазивного рентгенендоваскулярного хірургічного втручання, впровадження якого здійснюється емболізація маткових артерій, що живлять матковий вузол (чи вузли) у жінок із міомою матки, є високоефективною за даних патологічних умов.

2. Важливою передумовою ефективного хірургічного лікування міоми матки є визначення артеріальних анастомозів між МА та *a. ovarica* внаслідок проведення ангиографічних обстежень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблема патогенеза и патогенетической терапии). — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. — 236 с.

2. Administration of goserelin acetate after uterine artery embolization does not change the reduction rate and volume of uterine myomas / G. A. Vilos, A. G. Vilos, B. Abu-Rafea et al. // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85, N 5. — P. 1478-1483.

3. Лапароскопическая надвлагалищная ампутация матки с помощью петлевой лигатуры / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, И. П. Бабурина и

др. // *Акуш. и гинекология.* — 1996. — № 5. — С. 44-46.

4. Сидорова И. С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // *Рус. мед. журнал.* — 2002. — Т. 10, № 7. — С. 33-37.

5. Necrobiose aseptique des fibromes uterins. A propos de soixante-trois cas / A. Kharbach, A. Zouhal, B. Rhrab et al. // *Rev. fr. gynecol. et obstet.* — 1996. — N 1-2. — P. 20-23.

6. Walker W. J., Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolisation — an effective alternative in the treatment of fibroids // *VJOG.* — 2006. — Vol. 113. — P. 464-468.

7. Чеплат О. Современные принципы лечения фибромиом // *Лечащ. врач.* — 2000. — № 4. — С. 76-80.

8. Карнаух В. И., Дурасов В. В., Тугушев М. Т. Лапароскопическая экстирпация матки // *Эндохирургия для России.* — 1993. — № 1. — С. 15-18.

9. Worthington-Kirsch R. L., Popky G. L., Hutchins F. L. Jr. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response // *Radiology.* — 1998. — Vol. 208. — P. 625-629.

10. Hutchins F. L. Jr., Worthington-Kirsch R. Embolotherapy for myoma-induced menorrhagia // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2000. — Vol. 27. — P. 397-405.

11. Embolisation Uterine Anatomie, technique, indications, resultats et complications / J. P. Pelage, O. Le Dref, D. Jacob et al. // *J. Radiol.* — 2000. — Vol. 81. — P. 1863-1872.

12. Andrews R. T., Bromley P. J., Pfister M. E. Successful embolization of collaterals from the ovarian artery during uterine artery embolization for fibroids: a case report // *J. Vasc. Interv.*

Radiol. — 2000. — Vol. 11. — P. 607-610.

13. Ovarian artery supply of uterine fibroids as a cause of treatment failure after uterine artery embolization: a case report / B. Nikolic, J. B. Spies, S. Abbara, S. C. Goodwin // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 1167-1170.

14. Лучков А. І. Застосування хірургічних методів при лікуванні жінок із фіброміомою матки // *Збірн. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України.* — К.: Інтермед, 2004. — С. 243-247.

15. Жураховская Т. А. Артериальное кровоснабжение матки, труб и яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1966. — 16 с.

16. Санькова И. В. Морфофункциональная характеристика архитектоники внутриорганных артерий в различные возрастные периоды: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 136 с.

17. Галкин Е. В. Комплексная лучевая диагностика и интервенционная терапия хронического флебостаза в органах малого таза у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. — Красноярск, 1991. — 307 с.

18. Karlsson S., Persson P. H. Angiography in uterine and adnexal tumors // *Acta Radiol. Diagn.* — 1980. — Vol. 21. — P. 11-20.

19. Matson M., Nicholson A., Belli A. M. Anastomoses of the ovarian and uterine arteries: a potential pitfall and cause of failure of uterine embolization // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2000. — Vol. 23. — P. 393-396.

20. Angiographic Classification of Ovarian Artery-to-Uterine Artery Anastomoses: Initial Observations in Uterine Fibroid Embolization / M. K. Razaivi, K. A. Wolanske, G. L. Hwang et al. // *Radiology.* — 2002. — Vol. 224. — P. 707-712.





УДК 613.32:616.36-002.1-036.22(477.74)

А. В. Мокієнко, Н. Ф. Петренко, А. І. Гоженко

ЗНЕЗАРАЖУВАННЯ ВОДИ ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту
Міністерства охорони здоров'я України, Одеса

Адекватне знезаражування питної води дотепер є актуальною проблемою для країн колишнього СРСР. Це зумовлено двома причинами: по-перше, це неможливість хлоруванням забезпечити повноцінну епідемічну безпеку питної води, по-друге, — це очевидний взаємозв'язок даної технології з утворенням ТГМ (тригалогенметанів) та інших галогенорганічних сполук як потенційно небезпечних для людини та довкілля.

Протягом останнього десятиріччя (1995–2004 рр.) в Україні офіційно зареєстровано 61 спалах гострих кишкових інфекцій, пов'язаних із водним фактором передачі збудника. Постраждало 8083 осіб, у тому числі 50,2 % — діти. За інтенсивністю епідемічного процесу наймасовішими були спалахи ротавірусної інфекції — 3353 (40,5 %) від загальної кількості потерпілих та вірусного гепатиту А (ВГА) — 2814 (34,8 %) осіб. Спалахи реєструвалися на 17 адміністративних територіях усіх регіонів України. За 10 років кількість зареєстрованих випадків ВГА сягнула 550 тис. Сумарні збитки тільки за цією патологією оцінюються в 3,19 млрд грн [1].

За даними [2], у воді р. Дністер за період з 1996 по 2002 рр. постійно виявлялися маркери (антигени) таких епідемічно небезпечних вірусів, як вірус гепатиту А, рота-, рео-, аденовіруси. Це узгоджується з нашими даними [3] щодо виявлення даних антигенів у питній воді м. Одеси.

На думку авторів роботи [4], існує певний взаємозв'язок ступеня ротавірусної контамінації

питної води та захворюваності населення: підйом захворюваності у 1996 р. відзначений після істотного погіршення якості води у 1995 р. Нами встановлено аналогічну закономірність: збільшення процента позитивного ПЛР-тесту на антигени ротавірусів у пробах питної води м. Одеси у 1999 р. [3] передувало спалаху ротавірусної інфекції у 2000 р. Аналіз спалаху засвідчив, що 66 % захворілих вживали водопровідну воду, в тому числі додатково очищену в домашніх умовах побутовими водоочисними пристроями, та бутильовану воду [5].

Збігаються й такі дані. За спостереженнями [4], максимальне погіршення якості води розподільної мережі щодо наявності антигену вірусу гепатиту А спостерігається в період весняного паводка та передуює сезонному зростанню захворюваності населення на гепатит А. За нашими даними, рівні захворюваності на гепатит А населення м. Одеси протягом 2000 р. суттєво збільшувалися від 15 випадків у березні до 104 — у жовтні (абсолютні показники). Нами також констатовано тенденцію до зростання захворюваності при порівнянні абсолютних показників за лютий 2000–2001 рр. (з 21 до 33 на 3-й тиждень та з 14 до 20 — на 4-й), яка відповідає тенденції зростання захворюваності за цей період (45–70 випадків на 100 тис. населення відповідно).

Не менш актуальною є проблема хімічної нешкідливості питної води. Так, згідно з останніми даними [6] стосовно гігіє-

нічної оцінки результатів моніторингу хлорованої питної води України щодо вмісту хлороформу, при вмісті останнього 120–180 мкг/л (2–3 гранично допустимі концентрації (ГДК)) ризик виникнення додаткових випадків онкозахворювань у людей є високим і становить $(1,8–2,4) \cdot 10^{-4}$. Це означає, що при вживанні протягом життя питної води з таким вмістом хлороформу можна чекати розвитку 180–240 додаткових випадків захворювання на рак у популяції населення чисельністю 1 млн.

Діоксид хлору, як показано нами раніше в роботах, опублікованих 2000–2005 рр., у тому числі в монографії [7], є альтернативою хлору в зв'язку з суттєвими перевагами, які полягають, головним чином, у більшій біоцидній ефективності та мінімальній здатності утворювати галогенорганічні сполуки. Однак одним зі стримуючих факторів впровадження даного реагенту та відповідної технології в практику знезаражування води є обмеженість даних епідеміологічної оцінки взаємозв'язку знезаражування води діоксидом хлору і захворюваності населення.

Тому мета даної роботи полягала в епідеміологічному аналізі захворюваності населення м. Одеси та Одеської області в контексті взаємозв'язку із знезаражуванням води централізованого господарсько-питного водопостачання хлором і діоксидом хлору.

Нами проведено порівняльну епідеміологічну оцінку взаємозв'язку захворюваності насе-



лення, що споживає хлоровану воду (м. Одеса, населені пункти Одеської області), і ту ж повторно знезаражену діоксидом хлору хлоровану воду (м. Іллічівськ Одеської області, де з 1996 р. використовується відповідна технологія).

Розглянуто дані за 11 років (1994–2004 рр.). Джерелом інформації були щорічні звіти щодо захворюваності населення Одеського обласного управління медичної статистики. Тенденцію зміни захворюваності розраховували за методикою [8] з використанням відповідної програми.

Стан здоров'я населення оцінювали за 28 показниками інфекційної та соматичної захворюваності дорослих (на 100 тис.) (1-ша група); дітей віком 0–14 років (на 100 тис.) (2-га група); підлітків (на 10 тис.) (3-тя група); дітей віком 0–14 років (на 1000) (4-та група); дітей до одного року (на 1000) (5-та група).

Для досліджених популяцій населення констатовано більш-менш виражену негативну тенденцію всіх груп захворюваності, за винятком позитивної тенденції щодо новоутворень (+1,533) і хвороб крові та кровотворних органів (+0,682) у м. Болград. Це може бути зумовлено двома факторами: по-перше, високою частотою невідповідності питної води санітарно-хімічним показникам (38,9 % проб), зокрема високої твердості (10–15 мг-екв/л) та сухого залишку (близько 1800 мг/л); по-друге, — високим рівнем тригалогенметанів (800–900 мкг/л за хлороформом).

Найбільш виражена негативна тенденція для гепатиту А (-91,544) у м. Іллічівськ істотно перевищувала аналогічний показник для інших територій та України в цілому. Це узгоджується з нашими даними, встановленими раніше [9]. Ця ж закономірність була характерна для дітей у віковій групі 0–14 років.

Для вроджених аномалій констатовано зменшення негативної тенденції для дітей до одного року в м. Іллічівськ порівняно з м. Одесою в 2,83 разу. Однак аналіз цього показника за роками довів відсутність вираженої закономірності до зростання да-

ної патології: хвилеподібна динаміка характеризується підвищенням від 33,6 в 1996 р. до 88,6 в 1998 р. із зниженням до 30,7 в 2001 р. і підвищенням до 88,6 в 2002 р., повторним зниженням до 42,3 у 2003 р. і підвищенням до 71,4 у 2004 р. (на 1000 дитячого населення). Деяко інша картина відзначена для дітей віком 0–14 років щодо хвороб крові та кровотворних органів і анемії (негативна тенденція мінімальна — 0,055 та 0,046 відповідно). Якщо з 1996 по 2003 рр. тенденція захворюваності коливалася від 2,1 до 3,7 і від 1,9 до 3,6 відповідно, з мінімальним рівнем 1,9, 2,1 у 2000 р., то в 2004 р. — 5,7 для обох показників.

В обох випадках підйом захворюваності не можна пояснити впливом діоксиду хлору, тому що з 2001 р. цей реагент почали вводити тільки у тих випадках, коли концентрація активного хлору у воді була нижче 0,3–0,5 мг/л.

У попередніх роботах, зокрема [10], ми детально проаналізували ризики для здоров'я населення діоксиду хлору та його побічних продуктів (хлоритів і хлоратів) при реальних умовах знезаражування води в м. Іллічівську. Вважаємо за необхідне зауважити: залишкові концентрації діоксиду хлору, хлоритів і хлоратів у воді м. Іллічівськ у 2, 6 та 10 000 разів менше тих величин, що регламентуються (0,4; 0,2 та 20 мг/л відповідно).

Висновки

Аналіз даних літератури та результатів власних досліджень дозволяє зробити такі висновки:

1. Епідемічну ситуацію в Україні в контексті постійної загрози водно-обумовлених інфекцій, особливо ротавірусної та гепатиту А, слід оцінити як несприятливу, що потребує невідкладних заходів з оптимізації очищення та знезаражування води у системах централізованого господарсько-питного водопостачання.

2. Хлорування як основний метод очищення та знезаражування води не забезпечує її епідемічної безпеки та хімічної нешкідливості.

3. Діоксид хлору є адекватним засобом мінімізації захворюваності населення на небезпечні інфекційні захворювання, зокрема гепатит А.

4. Діоксид хлору не є значущим фактором впливу на деякі показники соматичної захворюваності населення, що, однак, передбачає продовження досліджень у цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Світа В.* Вода як фактор передачі збудників інфекційних захворювань // СЕС профілактична медицина. — 2005. — № 3. — С. 48–50.

2. *Досвід використання вірусологічного моніторингу води в профілактиці гострих кишкових інфекцій серед населення Одеської області / Л. Й. Засипка, Г. М. Кільдишова, Л. О. Харіна, Л. С. Котлік // Матер. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю кафедри загальної гігієни Одеського ДМУ (1903–2003 рр.). — Одеса: Чорномор'я, 2003. — С. 236–237.*

3. *Санітарно-вірусологічна оцінка води, що знезаражена діоксидом хлору / Н. Ф. Петренко, А. В. Мокієнко, Л. С. Котлік та ін. // Там же. — С. 95–101.*

4. *Оценка контаминации водных объектов кишечными вирусами в сопоставлении с динамикой заболеваемости населения / В. И. Сергеевич, Е. В. Кудреватых, Е. В. Сармометов и др. // Гигиена и санитария. — 2003. — № 1. — С. 15–17.*

5. *Забрудненість ентеровірусами води різного виду водокористування / Н. Л. Зубкова, В. В. Василенко, А. В. Кракович та ін. // Матер. наук.-практ. конф. Міжнар. водного форуму АКВА УКРАЇНА-2003. — К., 2003. — С. 165–166.*

6. *Прокопов В. О., Чичковська Г. В.* Гігієнічна оцінка результатів моніторингу хлорованої питної води України щодо вмісту хлороформу // Гигиена населенных мест. — 2005. — Вып. 46. — С. 61–65.

7. *Петренко Н. Ф., Мокієнко А. В.* Діоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки: Монография. — Одесса: Изд-во "Optimum", 2005. — 486 с.

8. *Васильев К. Г., Рейнару И. К., Ягодинский В. Н.* Аналитическая эпидемиология. — Таллин: Валгус, 1977. — 295 с.

9. *Обеззараживание питьевой воды диоксидом хлора как фактор снижения заболеваемости населения вирусным гепатитом А / А. В. Мокієнко, Л. Й. Засипка, Л. В. Красницькая, А. Б. Садкова // Довкілля та здоров'я. — 2005. — № 4. — С. 21–25.*

10. *Мокієнко А. В.* О безопасности диоксида хлора или критический анализ публикаций - 2 // Вода і водоочисні технології. — 2006. — № 1 (17). — С. 23–27.





УДК 616.233-007.272-053.2-085.23

І. Л. Бабій, О. М. Платонова, В. І. Величко

ОСОБЛИВОСТІ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ

Одеський державний медичний університет

Бронхообструктивний синдром (БОС) досить часто зустрічається у дітей і може бути ускладненням багатьох захворювань, про що свідчать численні літературні дослідження [1–5]. За даними О. І. Ласиці та О. М. Охотнікової [4], БОС діагностується у 29,2 % дитячого населення, особливо перших років життя. Тому своєчасна і ефективна терапія цього складного захворювання має не тільки лікувальне, а й важливе профілактичне значення.

Терапія БОС при бронхолегеневих захворюваннях повинна бути комплексною і враховувати етіологію, патогенез захворювання та вікові особливості перебігу.

Неодмінна умова ефективного лікування БОС — відновлення порушення дренажної функції легенів, розрідження мокротиння та зниження його адгезивності, поліпшення мукоциліарного кліренсу [6–9].

Для розв'язання цих завдань у терапії БОС застосовують різні відхаркувальні препарати — експекторанти [4; 10–14].

Сьогодні існує кілька точок зору щодо їхньої класифікації.

І. Г. Березняков (1998) кваліфікує експекторанти за походженням і механізмом дії таким чином:

— секретомоторні — засоби, які стимулюють відкашлювання;

— секретолітичні — муколітичні препарати.

Серед засобів, стимулюючих відкашлювання, автор виділяє рефлекторно діючі препарати (рослинні засоби та медикаменти на основі рослин) і препарати резорбтивної дії. Муколітичні препарати автор поділяє на протеолітичні ферменти, синтетичні муколітичні засоби та мукорегулятори [15].

О. В. Зайцева і А. Б. Левін (2004) лікарські препарати, що поліпшують відкашлювання мокротиння, поділяють на кілька груп:

— засоби, що стимулюють відхаркування;

— муколітичні (або секретолітичні) препарати;

— мукорегулятори;

— комбіновані препарати [10].

Серед засобів, що стимулюють відхаркування, автори

виділяють рефлекторно діючі препарати (термопсис, алтей, солодка, ефірні олії та ін.). При їх прийомі рефлекторно посилюється секреція слинних залоз і слизових залоз бронхів. Препарати резорбтивної дії, такі як натрію і калію йодиди, амонію хлорид та інші сольові препарати, всмоктуючись у шлунково-кишковому тракті, виділяються слизовою оболонкою бронхів і, збільшуючи бронхіальну секрецію, розріджують мокротиння й полегшують відхаркування. Використання відхаркувальних засобів рефлекторної дії найбільш ефективно при наявності сухого малопродуктивного кашлю. Однак слід пам'ятати, що засоби, стимулюючі відхаркування (в тому числі фітопрепарати), можуть значно збільшити об'єм бронхіального секрету, що може призвести до суттєвого порушення дренажної функції легенів, особливо у дітей раннього віку, і навіть реінфікування.

До мукорегуляторів О. В. Зайцева (2004) зараховує препарати, які регулюють вироблення секрету залозистими



клітинами. Відновлюючи секреторну функцію келихоподібних клітин, мукорегулятори нормалізують реологічні параметри секрету, позитивно впливають на мукоциліарний кліренс.

Оптимальними в лікуванні захворювань органів дихання у дітей є муколітичні (або секретолітичні) препарати, які ефективно впливають на гелефазу бронхіального секрету й ефективно розріджують мокротиння, не збільшуючи при цьому його кількість.

Правильний вибір протикашльової терапії завжди базується на чіткому знанні механізмів дії препаратів із протикашльовим ефектом.

Г. О. Самсигіна (2004) поділяє їх таким чином:

— власне протикашльові засоби (центральної та периферичної дії);

— препарати з опосередкованим протикашльовим ефектом (бронхорозширюючі, протизапальні, протиалергічні, протинабрякові та ін.);

— комбіновані препарати [5].

Препарати протикашльової дії діляться на дві основні групи: центральної дії та периферичної (аферентні, еферентні й поєднані). Серед останніх виділяють препарати рослинного і синтетичного походження [5; 11].

Цієї ж точки зору дотримується і В. Г. Майданник (2005), який серед протикашльових засобів виділяє власне протикашльові препарати, препарати з опосередкованим протикашльовим ефектом і комбіновані препарати [16].

Протикашльові препарати центральної дії пригнічують функцію кашльового центру довгастого мозку або пов'язані з ним інші нервові центри мозку. До них належать препарати з наркотичним ефектом (кодеїн, діонін, морфін, декстрометорфан) і препарати, які чи-

нять ненаркотичну протикашльову дію в поєднанні зі знеболювальним, заспокійливим і, як правило, слабким спазмолітичним ефектом. Це глауцину гідрохлорид (глаувент), лібексин, синекод, тусупрек та ін. Сюди ж зараховують бронхолітин — комбінований протикашльовий препарат, який включає глауцину гідрохлорид, ефедрин, ефірну олію шавлії та лимонну кислоту [5; 17].

Препарати наркотичної дії застосовують у педіатрії вкрай рідко, в умовах стаціонару і за особливими показаннями: в основному при онкологічних захворюваннях дихального тракту (опійні препарати, декстрометорфан) для пригнічення кашльового рефлексу при проведенні бронхографії, бронхоскопії та інших хірургічних втручаннях на дихальних шляхах [5].

Препарати ненаркотичної дії використовують більш широко, але, на жаль, часто неправильно і необгрунтовано. Показання до їх призначення — нагальна необхідність пригнічення кашлю. В педіатрії така необхідність хоча і трапляється, але рідко [5].

Група протикашльових ненаркотичних засобів центральної дії також рекомендована при кашлі, пов'язаному з подразненням слизових оболонок верхніх (надгортанних) відділів дихальних шляхів унаслідок інфекційного або іритативного запалення. В цих випадках результат від їх призначення звичайно посилюється при поєднанні з препаратами периферичної дії з обволікаючим ефектом [17]. Протикашльові засоби периферичної дії впливають або на аферентний, або на еферентний компоненти кашльового рефлексу, або мають поєднаний ефект. Препарати з аферентним ефектом діють як м'які аналгетики або анестети-

ки на слизову оболонку дихальних шляхів і зменшують рефлекторну стимуляцію кашльового рефлексу. Крім того, вони змінюють утворення і в'язкість секрету, розслабляють гладку мускулатуру бронхів. Препарати з еферентною дією підвищують рухливість секрету, немовби покращуючи його «ковзання» по слизовій оболонці, зменшують в'язкість слизу або посилюють ефективність і силу самого кашльового механізму [5].

До препаратів еферентної дії належать відхаркувальні засоби. Це рослинні екстракти (алтея, аніс, оман, багно, материнка, іпекакуана, мати-й-мачуха, подорожник, росянка, солодка, соснові бруньки, фіалка, чебрець, тернопсис та ін.), терпінгідрат і йодиди. Механізм дії цих засобів ґрунтується на видаленні бронхіального секрету з дихальних шляхів за рахунок зниження його в'язкості при збільшенні об'єму. Більшість із відхаркувальних препаратів посилює секрецію слизу за рахунок рефлекторного подразнення залоз слизової оболонки бронхів. Деякі препарати, наприклад йодиди і деякі рослинні препарати (чебрець, росянка, тернопсис, іпекакуана та ін.), справляють також пряму дію на секреторні бронхіальні клітини і виділяються в просвіт бронхіального дерева, посилюючи при цьому секрецію слизу і збільшуючи його об'єм. Вони частково активують моторну функцію бронхіол і вільного епітелію слизової оболонки бронхів. Водночас тернопсис, іпекакуана також посилюють діяльність блювотного і дихального центрів довгастого мозку [5].

До відхаркувальних препаратів рослинного походження належать екстракти алтеї, анісу, багна, омани, материнки, іпекакуани, мати-й-мачухи, росянки, подорожника, солодки,



соснових бруньок, фіалки, чебрецю, термопсису. Рослинні екстракти входять у сиропи, краплі й таблетки від кашлю, є складовими грудних зборів [5].

Зазначимо, що рослинне походження лікарського засобу ще не означає його повну безпеку для дитини, особливо раннього віку. Так, препарати іпекакуани сприяють значному збільшенню об'єму бронхіального секрету, посилюють блювотний рефлекс. Посилює блювотний і кашльовий рефлекс трава термопсису. Тому у дітей перших місяців життя, у дітей з ураженням центральної нервової системи використовувати їх не слід: вони можуть стати причиною аспірації, асфіксії, утворення ателектазів або посилити блювання, пов'язане з кашлем. Аніс, солодка і материнка мають досить виражений проносний ефект і не рекомендуються за наявності у хворої дитини діареї [4; 5].

Ефективність відхаркувальних препаратів виявляється посиленням кашлю за умови перетворення його з сухого непродуктивного на вологий продуктивний, відновлення мокротиння з наступним зниженням частоти й інтенсивності кашлю [4].

Відхаркувальні засоби мають різний механізм дії. Пряма муколітична (секретолітична) дія препаратів виявляється шляхом розриву дисульфідних зв'язків мукополісахаридів мокротиння, при цьому змінюється співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння зі зниженням його в'язкості. Препарати рефлексорної та резорбтивної дії стимулюють утворення слизу, сприяють його регідратації за рахунок збільшення трансудації плазми. Один із механізмів пов'язаний зі стимуляцією мукоциліарного транспорту, посиленням моторної функції бронхів і відхаркування за

рахунок перистальтичних скорочень бронхіальної мускулатури, підвищення активності миготливого епітелію [1].

Ефективно розріджують в'язке мокротиння за допомогою зміни структури слизу муколітичні засоби, зокрема протеолітичні ферменти й синтетичні муколітики. Проте ферментні препарати, які представлені білками, є потенціально алергенами й протипоказані при бронхіальній астмі [15].

Вибір муколітичної терапії визначається характером ураження респіраторного тракту. Муколітики широко використовують у педіатрії при лікуванні захворювань нижніх дихальних шляхів, як гострих (бронхіти, пневмонії), так і хронічних (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, вроджені та спадкові бронхолегеневі захворювання, у тому числі муковісцидоз) [4; 14; 18; 19].

З іншого боку, істотне значення мають вікові особливості реагування дихальних шляхів на інфекційно-запальний або алергічний процес, тому при проведенні комплексної терапії у дітей з респіраторною патологією необхідно враховувати вік дитини [20; 21].

Водночас механізм дії окремих представників цієї групи різний, тому муколітики мають різну ефективність.

Активним муколітичним препаратом є ацетилцистеїн [22–24]. Механізм його дії ґрунтується на розриві дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів мокротиння, що сприяє зменшенню в'язкості слизу. Препарат також сприяє розрідженню гною, активує синтез глутатіону головної антиокиснювальної системи організму, що підвищує захист клітин від ушкоджувальної дії вільнорадикального окиснення, властивого інтенсивній запальній реакції [24].

Основні показання до застосування ацетилцистеїну — гострі, рецидивуючі та хронічні захворювання респіраторного тракту, що супроводжуються утворенням в'язкого мокротиння [23].

П. С. Мощич та співавтори (2000) досліджували ефект застосування розчинної форми ацетилцистеїну (у вигляді розчинної форми АЦЦ-100) при лікуванні гострих бронхолегеневих захворювань у дітей віком до 14 років, які хворіли на гострий обструктивний бронхіт і гостру пневмонію. Автори відзначили, що інтенсивність кашлю зменшувалася вже на 2-й день прийому препарату у 66 % дітей, відбувалося розрідження мокротиння, збільшення його об'єму. Полегшення виділення спостерігалось у 84 % пацієнтів, і вже на 5–7-й день прийому ацетилцистеїну у цих дітей кашлю не було [25].

Останніми роками виявлено, що ацетилцистеїн провокує бронхообструкцію, отже його використання при БОС є не завжди бажаним [6].

Цих небажаних властивостей позбавлені мукорегулятори: бромгексин та його активний метаболіт амброксол (лазолван), які проявляють не лише виражену відхаркувальну, але й мукокінетичну дію: підвищують мукоциліарний транспорт і посилюють секрецію глікопротеїнів [15; 26].

Бромгексину притаманна муколітична, мукокінетична і відхаркувальна дія [4]. Муколітичний ефект пов'язаний із деполімеризацією кислих полісахаридів видільного і стимуляцією секреторних клітин слизової оболонки бронхів, які продукують секрет, що містить нейтральні полісахариди [1; 5]. У результаті деполімеризації мукопротеїнових і мукополісахаридних волокон відбувається зменшення в'язкості мокротиння. Препарат чинить і слаб-



ку протикашльову дію. Застосовують бромгексин при гострих і хронічних бронхітах, гострій пневмонії, хронічних бронхообструктивних захворюваннях. Практично всі дослідники визначають більш слабкий фармакологічний ефект бромгексину порівняно з препаратом нового покоління — активним метаболітом бромгексину амброксолом.

Амброксол (амбробене, амброгексал, лазолван та ін.) є активним метаболітом бромгексину — синтетичного похідного алкалоїду вазицину. При прийомі всередину бромгексин перетворюється на активний метаболіт — амброксол, і дія його аналогічна дії амброксолу. Механізм дії амброксолу багатофакторний: він діє як секретомоторик, активуючи рух війок, препарат здатен відновлювати мукоциліарний транспорт. Окрім цього, механізм дії амброксолу пов'язаний із стимуляцією утворення трахеобронхіального секрету зниженої в'язкості за рахунок зміни хімізму його мукополісахаридів. Дуже важливою властивістю амброксолу та його похідних є здатність стимулювати продукцію сурфактанту, підвищуючи його синтез, секрецію та гальмуючи розпад. Будучи одним із компонентів системи місцевого захисту легенів, сурфактант перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів. Сурфактант також посилює активність війок миготливого епітелію, що разом із поліпшенням властивостей реології бронхіального секрету приводить до ефективного очищення дихальних шляхів, допомагаючи хворому добре відкашлюватися.

Останніми роками з'явилися публікації, що описують протизапальні та антиоксидантні властивості амброксолу, які можна пояснити його впливом на вивільнені кисневі

радикали і втручанням у метаболізм арахідонової кислоти в осередку запалення. Було доведено, що амброксол, на відміну від бромгексину, пригнічує продукцію O_2 -активованими нейтрофілами. Ступінь інгібування залежить від дози препарату. Амброксол пригнічує також утворення гіпохлорної кислоти (HOCl) з перекису водню H_2O_2 під впливом ферменту мієлопероксидази нейтрофілів. Вважають, що амброксол пригнічує продукцію окисників (O_2^- , H_2O_2) шляхом запобігання накопиченню HOCl у нейтрофілах, а також шляхом прямої інактивації HOCl, обмежуючи хлоризацію монохлордимедону реактивом HOCl [27].

Амброксол не провокує бронхообструкцію. Більше того, як зазначає О. В. Зайцева (2004), в літературі існують дані про статистично вірогідне поліпшення показників функції зовнішнього дихання у хворих із бронхообструкцією та зменшення гіпоксемії на фоні прийому амброксолу [10].

Дані літератури свідчать про протизапальну та імуномодулювальну дію амброксолу. Препарат посилює місцевий імунітет, активуючи тканинні макрофаги і підвищуючи продукцію секреторного IgA. Амброксол пригнічує продукцію мононуклеарними клітинами медіаторів запалення (інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлини), а також посилює природний захист легенів, збільшуючи макрофальну активність [5].

Амброксол сприяє підвищенню рівня антибіотика в альвеолах і слизовій оболонці бронхів, що поліпшує перебіг захворювання при бактеріальних інфекціях легенів, тому його поєднання з антибіотиками, безумовно, має переваги над використанням одного лише антибіотика [2].

О. В. Зайцева і А. Б. Левін (2004) звертають увагу на те,

що інгаляційний шлях введення муколітичних препаратів є одним із найоптимальніших способів лікування. Це визначається швидким надходженням речовини в бронхіальне дерево, його місцевою активністю, зниженням частоти і виразності системних побічних ефектів. Суттєво поліпшується ефективність терапії, особливо у пацієнтів з ускладненими бронхолегеневими захворюваннями, на думку авторів, при поєднанні інгаляційного і парентерального введення муколітичного препарату. Парентеральний метод введення муколітика забезпечує швидке проникнення препарату, в тому числі при наявності вираженого запального набряку і бронхіальної обструкції [10].

Таким чином, у лікуванні БОС, що ускладнює бронхолегеневі захворювання у дітей і підлітків, раціонально застосовувати муколітичні препарати, комбінуючи способи їх введення залежно від нозологічної форми захворювання, його стадії та наявності ускладнень. Програма муколітичної терапії має бути суто індивідуальною з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання, віку дитини і фармакологічних властивостей препарату [2; 10].

Підсумовуючи аналіз доступних нам даних світової та вітчизняної літератури щодо використання відхаркувальних препаратів при лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей, слід відзначити, що муколітична терапія є важливою складовою частиною комплексу терапевтичних заходів у дітей і підлітків з патологією органів дихання [18; 19]. Використання муколітичних препаратів разом із протифебричними та іншими симптоматичними засобами значно полегшує стан хворого. Через здатність муколітичних препаратів збільшувати об'єм



бронхіального секрету, поліпшувати вентиляційну та дренажну функції респіраторної системи, їх рекомендують при ранніх термінах гострих респіраторних захворювань. При хронічних захворюваннях легенів ці препарати обов'язково входять до стандарту терапії, тому що від ефективності мукоциліарного транспорту й експекторації значною мірою залежать частота загострень і прогноз захворювання [3; 6; 7; 10; 12; 18; 19; 26].

На нашу думку, розробка диференційованого застосування муколітиків і мукорегуляторів, пошук нових комбінацій муколітичних засобів є сучасними, актуальними завданнями, що може сприяти ефективності терапії при захворюваннях, які супроводжуються бронхообструктивним синдромом у дітей і підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зайцева О. В.* Бронхообструктивний синдром у дітей з острыми респіраторними захворюваннями: сучасні аспекти терапії // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 173-177.
2. *Зайцева О. В.* Кашель у дітей: Посібник для лікарів. — М., 2003. — 76 с.
3. *Зайцева О. В.* Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 203-207.
4. *Ласиця О. І., Охотнікова О. М.* Бронхообструктивний синдром у дітей раннього віку та особливості муколітичної терапії // *Педіатр., акушер. та гінекологія*. — 2004. — № 2. — С. 27-31.
5. *Самсыгина Г. А.* Лечение кашля у детей // *Педиатрия*. — 2004. — № 3. — С. 84-92.
6. *Коровина Н. А.* Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения: Посібник для лікарів. — М., 2002. — 40 с.
7. *Кривоустов С. П.* Сучасні підходи до діагностики та лікування кашлю у дітей // *Мистецтво лікування*. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 37-40.
8. *Ласиця О. Л., Ласиця Т. С., Недельська С. М.* Алергологія дитячого віку. — К.: Книга плюс, 2004. — С. 105-119.
9. *Майданник В. Г.* Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. — К.: Аспект-Поліграф, 2003. — 177 с.
10. *Зайцева О. В., Левин А. Б.* Рациональный выбор муколитической терапии в комплексном лечении осложненных пневмоний и хронических болезней органов дыхания // *Consilium medicum*. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 175-179.
11. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: Посібник для лікарів: В 2-х т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Новая волна», 2002. — Т. 1. — 539 с. — Т. 2. — 608 с.
12. *Место муколитической терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей / И. К. Волков, О. Ф. Лукина, О. В. Тыло, О. В. Кушелевская // Педиатрия (приложение к Consilium Medicum)*. — 2005. — Т. 7, № 1. (http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_01/33/shtml).
13. *Синопальников А. И., Клячкина И. Л.* Бронхолитическая терапия больных со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких // *Рус. мед. журнал*. — 2002. — Т. 10, № 16. — С. 701-706.
14. *Современные принципы лечения бронхообструктивного синдрома при хронических заболеваниях легких у детей / И. К. Волков, О. Ф. Лукина, И. Д. Фесенко, А. Н. Чахоян // Леч. врач*. — 2003. — № 8. — С. 40-44.
15. *Березняков И. Г.* Кашель: диагностика и лечение: Лекция для врачей. — К., 1998. — 28 с.
16. *Майданник В. Г.* Кашель у детей: причины, механизмы, диагностика и лечение // *Совр. педиатрия*. — 2005. — № 3 (8). — С. 111-117.
17. *Оніщенко Г. С.* Вплив тривалої бронхолітичної терапії на стан серцево-судинної системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 20 с.
18. *Kurczyk M., Kuna P.* Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. I. Pathophysiology and mechanisms of action // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2002. — Vol. 12, N 69. — P. 245-247.
19. *Kurczuk M., Kuna P.* Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2002. — Vol. 12, N 69. — P. 248-252.
20. *Прохорова М. П.* Комплексне патогенетичне лікування дітей з бронхообструктивним синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2005. — 41 с.
21. *Прохорова М. П., Бичкова Н. Г.* Сучасні підходи до лікування бронхообструктивного синдрому у дітей // *Матер. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клінічної пульмонології»*. — К., 2003. — С. 72-74.
22. *Ломоносов С. П.* Ацетилцистеин в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания // *Укр. мед. часопис*. — 1999. — Т. 1, № 9. — С. 100-102.
23. *Результаты применения ацетилцистеина в комплексном лечении детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями / А. Б. Левин, О. В. Зайцева, О. Ф. Выхрестюк, Е. Н. Касьянов // Педиатрия*. — 1995. — № 5. — С. 66-68.
24. *Ацетилцистеин в клинической практике / По материалам представительства компании Гексал в Украине // Ліки України*. — 2001. — № 1. — С. 50-55.
25. *Застосування ацетилцистеїну в лікуванні гострих бронхолегочних захворювань у дітей / П. С. Мошчич, А. В. Гаєвська, Ю. В. Марушко та ін. // Пед., акуш. та гінекологія*. — 2000. — № 3. — С. 61.
26. *Mucoregulators in acute bronchitis syndromes: focus on use by general practitioners and data from the literature / N. Roche, B. Lebeau, J. C. Pujet et al. // Therapie*. — 2003. — Vol. 58, N 6. — P. 519-524.
27. *In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism / L. Ottonello, N. Arduino, M. Bertolotto et al. // Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 736-742.



В. Г. Дубініна

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Активне впровадження нових медичних технологій у процес діагностики пухлиноподібних захворювань слизової оболонки тіла матки протягом останнього десятиліття сприяло поліпшенню якості та підвищенню частоти виявлення зазначеної патології. Водночас результати лікування даної групи захворювань на сучасному етапі розвитку медицини залишають бажати кращого. Висока частота рецидивів захворювання, збільшення частоти виникнення і розвитку патології в ранньому репродуктивному періоді зумовлюють актуальність пошуку патогенетично обґрунтованої стратегії і тактики супроводу пацієнток з пухлиноподібними захворюваннями ендометрія в умовах сучасної медицини.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) — це складний патологічний комплекс, до якого входять не тільки ушкодження безпосередньо у слизовій оболонці тіла матки, але й порушення найважливіших функцій усього організму. Тому, обираючи метод терапії ГПЕ, враховують як морфологічні зміни у слизовій оболонці, так і вік пацієнтки, її соматичний статус, тривалість захворювання, наявність або відсутність супровідної генітальної та екстрагенітальної патології, тяжкість її перебігу [2; 4; 5; 7].

Традиційно одним із перших методів лікування ГПЕ є фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу, яке виконується під гістероскопічним контролем, з наступним при-

значенням гормональної терапії. Використання гормонотерапії у репродуктивному періоді передбачає усунення ановуляції, встановлення циклічної секреторної трансформації ендометрія та відновлення репродуктивної функції, що веде до одужання пацієнтки [3; 7; 8; 10; 15].

Слід зазначити, що лікування ГПЕ в цілому передбачає дотримання трьох основних принципів: 1) зупинення кровотечі; 2) відновлення менструальної функції в репродуктивному періоді; 3) профілактика рецидивів захворювання. У перших дослідженнях, присвячених гормонотерапії ГПЕ, згадується термін «естрогенний гемостаз» — застосування ударних доз естрогенів із гемостатичною метою. Разом із тим, ця методика не здобула широкого визнання внаслідок частих кровотеч «відміни», які супроводжують естрогенний гемостаз. У подальшому для гормонального гемостазу використовувалися андрогени, але через вірилізуючий ефект їх значних доз «андрогенний гемостаз» також не набув широкого визнання. З появою синтетичних гестагенів — прогестагенів — для лікування ГПЕ все частіше використовується 17-оксипрогестерону капронат. Біологічний ефект останнього є ідентичним природному прогестерону і базується на зниженні секреції фолікуло-стимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і відповідно зниженні рівня стероїдогенезу в яєчниках. Водночас прогестагени діють на яєчники подібно до кортикофіброзу. Крім того, прогес-

тагени знижують кількість цитоплазматичних рецепторів естрадіолу в тканинах завдяки зміні заповнення цих рецепторів, тому що комплекси рецепторів естрогенів і рецепторів прогестерону не конкурують за одні й ті самі ядерні ділянки. Разом з тим прогестагени зменшують концентрацію тканинного естрадіолу і підвищують рівень його метаболіту — естрону, який конкурує з естрадіолом за одні ядерні ділянки (як відомо, естрон має менш виражений естрогенний ефект). Таким чином, якщо у гіперплазованому ендометрії збереглися механізми утворення стероїдних рецепторів, слизова оболонка відповідає на вплив екзогенних прогестинів зниженням або припиненням клітинної проліферації. Відповідно при нестачі стероїдних рецепторів або в разі їх відсутності спостерігається низька реакція гіперплазованого ендометрія у відповідь на дію прогестинів. За даними деяких авторів, при адекватному рівні стероїдних рецепторів ефект лікування прогестагенами сягає 70 %. Сьогодні для лікування ГПЕ застосовують як похідні гідроксипрогестерону (переважно медроксипрогестерон та оксипрогестерон), так і 19-нортестостерону [11; 12; 14; 16; 20].

Першим похідним 19-нортестостерону, застосованим у клінічній практиці як активний гестаген, був норетинодрел; другим — ізомер норетинодрелу норетистерон (появі безпосередньо 19-нортестостерону передуює витягнення зі структури тестостерону метильної групи і введення у неї етиніль-



ної групи у положення 17а, внаслідок чого новоутворена сполука значно втрачає андрогенну активність, але набуває властивостей анаболічних стероїдів, а в окремих випадках — і естрогенів). Крім норетинодрелу і норетистерону, до дериватів 19-нортестостерону належать також лінестренол (у формулі цієї сполуки кетонова група заміщена гідроксильною) та дидрогестерон. Так само як і перші два деривати, лінестренол і дидрогестерон являють собою високоактивні прогестагени, здатні пригнічувати продукцію ЛГ, не впливаючи на рівень ФСГ. Разом з тим вважають, що синтетичні гестагени діють не безпосередньо на аденогіпофіз, а керують продукцією гіпоталамусом рилізінг-факторів. Щодо ендометрія слід зауважити, що вплив на нього синтетичних прогестагенів не визначається типом хімічної речовини. Зокрема, деривати 19-нортестостерону впливають на різні компоненти ендометріальної тканини: строма різко васкуляризується, набрякає і набуває ознак децидуальної трансформації; навпаки, залози атрофуються і втрачають секреторну здатність. Штучні прогестини активно зв'язуються з естроген- і прогестеронзв'язуючими рецепторами у тканинах-мішенях, вивільняючи при цьому рецептори андрогенам, тобто мають пряму антиестрогенну й антипрогестеронову дію [5; 6; 11; 17].

Якщо «чисті» гестагени — прогестагени — застосовують переважно для лікування ГПЕ у пременопаузальному періоді, то у репродуктивному віці частіше використовують комбіновані сполуки — естроген-гестагенні препарати або так звані комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Як естрогенний компонент найчастіше використовують етинілестрадіол, рідше — местранол (останній в організмі частково трансформується в етинілес-

традіол). За активністю етинілестрадіол незначно перевершує местранол. Прогестагенний компонент представлений похідними 19-нортестостерону: норетинодрел (I покоління); норетистерон, етинодіолу діацетат, лінестренол, левоноргестрел, норгестрел (II покоління); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III покоління); і похідними 17а-гідроксипрогестерону — медроксипрогестерону ацетату. Норетинодрел та етинодіолу діацетат перетворюються в організмі на норетистерон. Прогестеронова активність левоноргестрелу та норгестрелу у 10 разів вища порівняно з норетинодрелом та етинодіолу діацетатом [6; 8; 11; 12; 14; 15].

Вплив КОК на репродуктивну систему в цілому полягає в такому. Гіпоталамус-гіпофіз: рівень ЛГ та ФСГ знижується до показників, що відповідають ранній фолікуліновій фазі менструального циклу; доовуляторні піки відсутні; яєчники зменшуються в розмірах вже у перші 6 міс прийому препаратів, макроструктура їх відповідає періоду постменопаузи; гістобудова яєчників характеризується наявністю атретичних фолікулів і розвитком фіброзних змін строми; відзначається порушення відповідної реакції яєчників на введення екзогенних гонадотропінів. Ендометрій: у слизовій оболонці тіла матки відбувається швидка регресія проліферативних змін і передчасний (10-й день циклу) розвиток неповноцінних секреторних перетворень, набряк строми з децидуальною трансформацією, ступінь якої варіює залежно від дози прогестагенного компонента; при тривалому прийомі КОК нерідко розвивається тимчасова атрофія залоз ендометрія. Шийка матки: спостерігаються гіперсекреція і зміна фізико-хімічних властивостей слизу цервікального каналу (підвищується в'язкість і волокнистість), що перешкоджа-

ють пенетрації як сперматозоїдів, так і мікроорганізмів; в епітелії піхви спостерігаються зміни, що відповідають лютеїновій фазі менструального циклу [2; 9; 13; 16; 19].

Для лікування ГПЕ (особливо її передракових станів) нерідко застосовують даназол — ізоксальне похідне 17а-етиніл-тестостерону з переважною антигонадотропною дією. Фармакодинамічний ефект даназолу виявляється в розвитку штучної псевдоменопаузи. Антигонадотропна дія препарату полягає у блокуванні пікових викидів фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів при збереженні базального рівня їх секреції. Крім того, даназол пригнічує компенсаторне збільшення гонадотропінів у відповідь на спричинену ним же знижену естрогенну насиченість. В організмі даназол взаємодіє з великою кількістю білків: з ферментами, що беруть участь у процесах стероїдогенезу в статевих залозах і корі надниркових залоз; з різними рецепторами (андрогенів, глюкокортикоїдів, прогестерону, меншою мірою — естрогенів); причому по відношенню до прогестеронзв'язуючих рецепторів даназол має змішану дію (агоніст/антагоніст), а щодо рецепторів андрогенів і глюкокортикоїдів виступає як агоніст. Даназол зменшує продукцію печінкою глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, а також відокремлює від останнього тестостерон, збільшуючи таким чином концентрацію вільного тестостерону в організмі. Отже, даназол гальмує стероїдогенез у яєчниках, зв'язує андроген- і прогестеронзалежні рецептори в ендометрії та пригнічує проліферативну й секреторну активність ендометріальних (чи ендометріоподібних) залоз. Оптимальна доза даназолу — 400 мг/добу, використання нижчих доз не дає можливості досягти адекватного терапевтичного ефекту, вищі дози



збільшують частоту виникнення побічних ефектів, спричинених прийомом препарату. Побічні ефекти даназолу зумовлені переважно його андрогенним впливом [4; 5; 8; 12; 14].

У більшості публікацій як гормональні засоби, застосовувані для лікування ГПЕ, розглядаються «чисті» гестагени, комбіновані естроген-гестагенні препарати, даназол і антиестрогени (тамоксифен, таморефін). Водночас у деяких повідомленнях згадуються агоністи гонадоліберину [11; 13; 16; 18]. Безсумнівно, вплив агоністів гонадоліберину на систему гіпоталамус — гіпофіз — яєчники — органи-мішені при патологічній трансформації ендометрія оцінюється як найбільш ефективний. Але значна вартість цих препаратів, порівняно висока частота побічних реакцій гіпоестрогенного типу, відсутність статистичної вірогідності терапевтичного ефекту порівняно з препаратами інших груп загалом не дають підстав для широкого застосування агоністів гонадоліберину як препарату вибору терапії ГПЕ.

Незважаючи на успіхи гормональної терапії ГПЕ, останніми роками все більше зростає питома вага пацієнок репродуктивного віку з наявністю протипоказань до гормонального лікування, з рецидивами захворювання після проведеного лікування, а також жінок, які початково негативно ставляться до будь-якої гормональної терапії.

Сьогодні хірургічне втручання також залишається головним методом лікування пухлинних змін слизової оболонки тіла матки. Водночас показання щодо хірургічного лікування хворих на гіперпластичні процеси ендометрія варіюють у досить широких межах — від уперше діагностованої нелікованої залозистої гіперплазії до відсутності ефекту від гормонотерапії атипової трансформації протягом 12 міс

— і не мають чітких патогенетичних обґрунтувань. Донедавна головним методом хірургічного лікування хворих на ГПЕ вважалася гістеректомія. Впровадження у клінічну практику гістерорезектоскопії дозволило внести суттєві корективи у тактику лікування цих хворих. Останнім часом гістерорезектоскопія широко застосовується для лікування передраку ендометрія. Аналіз 600 абляцій слизової оболонки тіла матки показав таке: у 83 % пацієнок спостерігався повний лікувальний ефект, причому без будь-яких інтраопераційних ускладнень, у 14 % спостережень знадобилося повторне ендоскопічне втручання і лише 7 % хворих була виконана гістеректомія [1; 2; 4; 7; 11].

Традиційно серед переваг гістерорезектоскопії як альтернативи радикальному хірургічному лікуванню хворих на ГПЕ виділяють: а) меншу травматичність; б) більш високу економічність (зокрема завдяки значному зниженню кількості післяопераційних ліжко-днів); в) зменшення тривалості операції (середня тривалість гістеректомії становить 60 хв, тимчасом як тривалість резектоскопії варіює в межах 15–40 хв). Російські автори запропонували шкалу, яка дозволяє здійснювати бальну оцінку ступеня ризику рецидиву патологічної трансформації ендометрія після гістерорезектоскопії. Основні показники цієї шкали: вік пацієнтки, стан міометрія і яєчників, товщина М-ека, рівні ФСГ, ЛГ та естрадіолу, а також морфотип гіперпластичного процесу слизової оболонки. На думку автора, до групи низького ризику (найбільш сприятливий результат резектоскопії) можна зарахувати пацієнок старше 50 років із залозисто-фіброзними поліпами на фоні атрофії або проліферації ендометрія, нормальними розмірами матки і незмінним міометрієм та яєч-

никами при низькій концентрації естрогенів і високих рівнях гонадотропінів. Із широким упровадженням гістерорезектоскопії у клінічну практику не тільки розширилися показання до її застосування, але й виникла необхідність спростити методику операції. Крім удосконалювання ендоскопічної техніки, розв'язання даної проблеми пов'язане з передопераційною підготовкою ендометрія. Останній фактор відіграє неабияку роль, тому що гіперплазована слизова оболонка з осередками некрозу нерідко є джерелом сильної кровотечі, що утруднює візуалізацію стінок порожнини матки і, отже, виконання операції. Передопераційна підготовка ендометрія включає як медикаментозний (гормональний), так і механічний (вакуум-аспірація) методи. Гормональну підготовку ендометрія перед резектоскопією здійснюють за допомогою прогестагенів (дидрогестерон, норетистерон), антипрогестинів (гестринон), інгібіторів гонадотропінів (даназол), агоністів гонадоліберину (гозерелін, декапептил, нафарелін, бусерелін) [1; 3; 4; 13; 16].

Одним із найбільш суперечливих питань резектоскопічного лікування ГПЕ є можливість виникнення вагітності після абляції ендометрія. За даними деяких авторів, частота настання вагітності після електрохірургічної деструкції слизової оболонки тіла матки не перевищує 0,7 % (у дослідженнях автора тільки 5 з 714 пацієнок завагітніли після гістерорезектоскопії, виконаної з приводу рецидивуючих маткових кровотеч; більше того, в однієї з них вагітність закінчилася мимовільним абортom). Проте було б помилковим розцінювати електрохірургічну абляцію як метод стерилізації, оскільки електродеструкція ендометрія не забезпечує на 100 % контрацептивну ефективність (імовірно, її показни-



ком може служити тільки стійка аменорея) [1–3; 10–12].

Одним із сучасних методів лікування ГПЕ є кровоплив на слизову оболонку матки, після якого не тільки зменшується кількість втраченої крові, але й відновлюється оваріально-менструальний цикл. Сприятливий ефект кріохірургічного лікування виявляється також у тимчасовому імуностимулювальному впливі на Т- і В-системи лімфоцитів. Внутрішньоматковий вплив як із попереднім вишкрібанням, так і без нього стимулює Т-систему лімфоцитів і почасти нормалізує В-систему лімфоцитів, спричинюючи посилення синтезу Ig і зменшення Ig. Але цей дуже зручний та малоінвазійний метод лікування ГПЕ сьогодні не знайшов досить широкого застосування у клінічній практиці, що, на нашу думку, є наслідком відсутності у більшості лікувальних установ обладнання, необхідного для виконання зазначеної маніпуляції [2; 7; 14].

Отже, безсумнівним є той факт, що нині ГПЕ є однією з найактуальніших проблем гінекології. Ця проблема досить широко обговорюється у вітчизняній і закордонній науковій літературі, вивчаються як її окремі аспекти (ультразвукова й ендоскопічна діагностика, гормональне і хірургічне лікування), так і комплексні рішення (патогенез, діагностика, лікування). Сьогодні вже не викликає сумнівів, що ГПЕ слід розглядати не як місцевий процес, а як реакцію тканини-мішені у відповідь на ушкодження гормонального гомеостазу. Саме тяжкість останнього є визначальним фактором у виборі методу лікування хворих на патологічну трансформацію слизової оболонки тіла матки. Разом з тим наявні відомості щодо принципів лікувального впливу (як, між іншим, і стосовно діагностики) при патології ендометрія відрізняються різноманітністю —

від дуже щадних до вкрай радикальних. Слід зазначити, що в умовах сучасної медицини у лікаря-клініциста відсутня можливість обрати той чи інший індивідуальний метод лікування пацієнтки із ГПЕ на підставі патогенетично обгрунтованого критерію, а також спрогнозувати й оцінити можливість ефективності застосованого варіанта терапії даної патології. Велику надію щодо розробки такого критерію дають успіхи сучасної молекулярної біомедицини, і щоб розв'язати питання патогенетично обгрунтованого й ефективного лікування ГПЕ, особливу увагу слід приділяти саме цьому напрямку медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бахвалова А. А. Эффективность абляции эндометрия при рецидивирующих гиперпластических процессах слизистой оболочки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — РАМН, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии. — М., 1998. — 26 с.
2. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология: В двух книгах. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с., ил.
3. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Акушерство та гінекологія. — К.: Здоров'я, 1996. — 240 с.
4. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.
5. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — М.: Мед. информ. агентство, 2001. — 247 с., ил.
6. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. — 376 с.: ил.
7. Козлова И. Д., Кудрина Е. А. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 4. — С. 50-56.
8. Влияние гестагенотерапии на клинические и биохимические параметры у больных с атипической гиперплазией эндометрия / О. В. Макаров, П. В. Сергеев, Н. К. Свиридов

и др. // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 570-573.

9. Челпик О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. — 2004. — № 1(1). — С. 9-15.

10. Пестрикова Т. Ю., Безрукова Н. И., Беликов В. А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 36-41.

11. Практическая гинекология / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпрессинформ, 2001. — 720 с.

12. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е. Е. Вишневская. — Мн.: Вышш. шк., 2002. — 416 с.

13. Пронин С. М., Новикова Е. Г. Диагностика и лечение начального рака эндометрия // Рос. онкол. журнал. — 2003. — № 5. — С. 19-23.

14. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: ООО «Мед. информ. агентство». — 1998. — 768 с.

15. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 592 с.

16. Татарчук Т. Ф., Бурлака Е. В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. — 2003. — №4 (16). — С. 107-114.

17. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma / L. Bahamondes, P. Ribeiro-Huguet, K. C. de Andrade et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2003. — Vol. 82 (6). — P. 580-582.

18. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin / G. Grimbizis, T. Tsalikis, V. Tzioufa et al. // Human Reproduction. — 1999. — Vol. 14 (2). — P. 479-484.

19. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Matias-Guiu, L. Catasus, E. Bus-saglia et al. // Human Pathology. — 2001. — Vol. 32 (6). — P. 569-577.

20. Sterman M. E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // USA and Canadian Academy of Pathology. — 2000. — Vol. 13 (3). — P. 295-308.





ПРОФЕСОР ЮРІЙ ЛЬВОВИЧ КУРАКО



17 грудня 2006 р. на 83 році життя помер відомий невролог, учений і педагог, заслужений працівник вищої школи України, лауреат Державної премії України, академік Академії наук технологічної кібернетики України, Міжнародної академії наук технологій та інжинірингу, Академії наук вищої школи України, Академії наук національного прогресу України, Нью-Йоркської академії наук, Російської академії природничих наук, доктор медичних наук, професор Юрій Львович Курако.

Юрій Львович народився 30 серпня 1924 р. в Дніпропетровську в сім'ї видатного вітчизняного металурга Льва Хрисанфовича Курако (1873–1940) і Єлизавети Іллівни Курако (1888–1960). У школі вчився відмінно, особливо любив історію, літературу, географію, індивідуально займався музикою і вивчав німецьку мову.

Після закінчення середньої школи був призваний до лав Червоної Армії, пройшов важкий бойовий шлях: Калінінський фронт, потім — Перший Прибалтійський, далі — Перший Український. Брав участь у взятті Берліна і звільненні Праги. Після закінчення війни

продовжив службу в Центральній групі військ (Відень, Будапешт), потім у Північно-Кавказькому військовому окрузі. Нагороджений 19 орденами і медалями СРСР і України. Демобілізувався для закінчення навчання в Дніпропетровському державному медичному інституті, який із відзнакою закінчив у 1951 р. Під час навчання в інституті був сталінським стипендіатом. Головою Державної екзаменаційної комісії, відомим неврологом, професором М. П. Соколовським був запрошений у клінічну ординатуру до академіка Г. І. Маркелова. З того часу він понад півстоліття працював у Одеському державному медичному університеті. З 1972 по 2002 рр. Юрій Львович Курако керував кафедрою нервових хвороб ОДМУ. Він автор більше 600 друкованих наукових праць, 27 монографій, 22 винаходів, нагороджений 6 медалями ВДНГ СРСР і України. Під його керівництвом підготовлені 41 кандидатська і 11 докторських дисертацій.

Один з основних напрямків наукових досліджень Юрія Львовича — цереброваскулярна патологія. Він першим

обгрунтував концепцію санаторно-курортного лікування після інсульту, запропонував етапне комплексне лікування хворих на дитячий церебральний параліч, описав токсоплазмозну епілепсію. Впродовж усієї своєї лікарської та наукової діяльності Ю. Л. Курако вивчав проблеми черепно-мозкової травми, багато уваги приділяв фізіології та патології адаптації людини до умов Світового океану, сформулював концепцію нейровегетативної адаптації як комплексного полімодального процесу з паритетною участю соматичної та вегетативної систем, а також психічної сфери. Понад сто наукових праць професора Ю. Л. Курако присвячені вивченню фізіології, патології, лікуванню і профілактиці надсегментарних і периферичних вегетативних розладів. В останні роки життя ним були проведені дослідження з вивчення патогенезу, діагностики, лікування та профілактики різних видів тремтливих гіперкінезів. Під керівництвом Юрія Львовича в лікувальну практику при захворюваннях нервової системи широко впроваджені методи тканинної й апаратної терапії, вперше в



Україні при дослідженні неврологічної патології використані в діагностичній практиці метод дистантного теплобачення і модифікація ехоенцефалографії з вертикальним зондуванням шлуночкової системи.

Юрій Львович упродовж багатьох років був членом редакційних рад «Одеського медичного журналу» та журналів «Неврология и психиатрия им. С. С. Корсакова», «Врачебное дело», «Український медичний часопис», редакційних колегій «Українського вісника психоневрології», «Українського гомеопатического ежегодника».

Ю. Л. Курако був чудовим педагогом, його блискучі лекції пам'ятають багато поколінь випускників. Він автор багатьох підручників, посібників і монографій. За його редакцією вийшов друком навчально-методичний комплекс, який, крім видань державною мовою, містить 5 підручників і посібників англійською і французькою мовами, що є важливою підмогою для навчання російськомовних, а також англо- і франкомовних студентів і лікарів-фахівців. У системі післядипломного навчання Ю. Л. Курако підготував більше 175 інтернів-невропатологів і 100 фахівців із суміжних спеціальностей, 5 магістрів, 17 клінічних ординаторів.

Наукову і педагогічну діяльність учений поєднував із великою науково-організаторською роботою, понад 30 років керував неврологічною службою Одеської області й Одеським обласним науково-практичним товариством неврологів. Професор Ю. Л. Курако багато років був членом Президії правління Всесоюзного й Українського товариств невропатологів, психіатрів і наркологів. Він був доповідачем і членом організаційних комітетів міжнародних, всесоюзних і республіканських форумів із неврології, нейрохірургії та психіатрії; членом Європейської федерації неврологічних товариств, Міжнародної асоціації «Лазер і здоров'я»; активно співробітничав із неврологами Болгарії, Польщі, Австрії, Молдови, Придністров'я і країн СНД. Багато років Юрій Львович був головою республіканської проблемної комісії «Фізіологія і патологія адаптації людини до умов Світового океану»; з травня 1998 р. — радником Національної комісії радіаційного захисту населення України; з березня 1999 р. — членом Президії правління Національної асоціації голів Рад старійшин провідних вузів України. Професор Ю. Л. Курако чотири рази отримав вищу неврологічну нагороду України —

став лауреатом премії ім. Б. М. Маньковського; нагороджений дипломом лауреата і нагородою АНВШУ ім. Ярослава Мудрого, почесним знаком Президії РАЕН — «Розум, доблесть, честь».

Юрій Львович був дуже емоційною людиною, мав завжди багато планів та ідей. Книга стала його постійним супутником, величезна бібліотека безперервно поповнювалася новітніми виданнями. При щонайменшій нагоді Юрій Львович знайомив студентів, молодих лікарів із цікавими людьми, письменниками, художниками, скульпторами, артистами, істориками; сам проводив екскурсії в Будинку вчених, де проходять засідання неврологічного товариства й інші заходи.

Одеські медики, неврологи, учні, послідовники, вчені й фахівці, яким пощастило спілкуватись і працювати з Юрієм Львовичем Курако, глибоко сумують із приводу його передчасної смерті. Пам'ять про цю чудову людину, справжнього інтелегента, енциклопедиста, лікаря, вченого і педагога назавжди залишиться в наших серцях.

***Редакційна рада
і редколегія «Одеського
медичного журналу»,
друзі, колеги, учні***





УДК 615.033.076.9
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕПАРАТОВ БЕНЗДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА

Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк, Е. В. Преподобная
Рассчитаны основные физико-химические показатели препаратов (молекулярная масса, липофильность), определена их роль в реализации биофармацевтических, и в том числе фармакокинетических закономерностей (время абсорбции, биодоступность, клиренс, объем распределения, время полувыведения), обеспечивающих фармакодинамические особенности. Проведена классификация известных бенздиазепиновых препаратов по биодоступности и спектру фармакологического действия (анксиолитическое, седативно-снотворное, миорелаксантное, противосудорожное).

Ключевые слова: препараты бенздиазепинового ряда, фармакокинетические особенности.

УДК 614.876:616-066
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ОДЕССКОГО РЕГИОНА

С. В. Калинин, Н. Р. Баязитов
Собственные результаты проведения телемедицинских консультаций и их экспертная оценка доказывают, что телемедицинские консультации — эффективная форма предупреждения тяжелых последствий у трети пациентов с острыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и у двух третей пациентов с различными видами механической травмы. Плановое телемедицинское консультирование было эффективным при диагностике и определении показаний к хирургическому лечению пациентов. Обсуждаются вопросы экономической эффективности телемедицинского консультирования.

Ключевые слова: телемедицинское консультирование, информационные технологии, специализированная медицинская помощь.

УДК 575.113+577.2+599.89
ПОИСК И ИДЕНТИФИКАЦИЯ УЧАСТКОВ ЛОКАЛИЗАЦИИ В ГЕНОМЕ МЫШИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ cRSS, СТРУКТУРА КОТОРЫХ ПРЕДПОЛАГАЕТ ВЫСОКИЙ РЕКОМБИНАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

А. Ю. Губский, В. Г. Зинковский
В ходе анализа аннотированной первичной структуры ДНК 21-й хромосомы мыши *in silico* обнаружено, что вне локусов Ig, TCR генов расположено 6724 последовательности 12cRSS, 23cRSS, у которых гептамеры и наномеры соответствуют структурам CACAGTG и ACAAААСС или отличаются от них всего на 1-2 не функционально важных нуклеотида. В 165 белоккодирующих генах мыши такие последовательности гипотетически могут участвовать в образовании делеций и/или инверсий экзонов.

Ключевые слова: 12cRSS, 23cRSS, RAG1/2, V(D)J-рекомбинация.

УДК 616.61-092-07.08
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕФРИТЕ МАЗУГИ ПРИ ПОМОЩИ ВЕГЕТАТИВНОГО РЕЗОНАНСНОГО ТЕСТА «ИМЕДИС-ТЕСТ+»

Ю. Е. Роговой, Л. Г. Архипова, М. В. Дикал, И. Л. Муравьева, Л. О. Филипова, Е. Н. Миль, О. В. Бойко

В опытах на крысах-самцах при исследовании методом «ИМЕДИС-ТЕСТ+» показано, что возрастание вазоконстрикторных коллагенстимулирующих факторов тромбоспандина A₂, ангиотензина 2 и провоспалительных интерлейкинов 1 β , 4, интерферона γ в корковом веществе почек при хроническом нефрите Мазуги сопровождается активным воспалительным процессом и усилением разрастания соединительной ткани с увеличением содержания маркера коллагена оксипролина и развитием атрофических процессов канальцев вследствие увеличения проапоптического белка p53.

Ключевые слова: нефрит Мазуги, тубулоинтерстициальный синдром, «ИМЕДИС-ТЕСТ+», оксипролин, белок p53.

УДК 612.33.72/74.-612.014.482.4
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМ ГИДРОЛИЗА И ТРАНСПОРТА ДИМЕРНЫХ СУБСТРАТОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

О. В. Сторчило, Е. А. Багирова, В. К. Напханюк

Исследовалось влияние силимаринсодержащих препаратов: легалона и экстракта плодов расторопши — на гидролиз и транспорт мальтозы и глицил-глицина в тонкой кишке потомства облученных крыс.

Обнаружено несоответствие массы тела животных функциональной активности кишки. Показано, что присутствие экстракта расторопши в инкубационном растворе достоверно снижает уровень аккумуляции М-глюкозы у интактных животных (на 22 %) и достоверно повышает его — у потомства облученных животных (на 30,5 %). Присутствие легалона не оказывало влияния на аккумуляцию М-глюкозы в обеих группах.

Ключевые слова: фармакологическая регуляция, мальтоза, глицил-глицин, расторопша, легалон, потомство облученных крыс.

УДК 616-071+615.244+616-08+612.014.46+616.36-002
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНА ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ

Л. Н. Шеремета

В эксперименте на животных с моделированным тетрахлорметановым токсическим гепатитом показано гепатопротекторное действие липосомального кверцетина. Исследования продемонстрировали существенное уменьшение летальности животных, угнетение свободнорадикального окисления и усиление антиоксидантной защиты. Патоморфологические изменения коррелировали с биохимическими показателями. Эффективность исследуемого средства приравнивается к эталонным гепатопротекторам, использованным в качестве препаратов сравнения.

Ключевые слова: острый тетрахлорметановый гепатит, гепатопротекторы, липосомальный кверцетин.

УДК 616.314.17-002.4-08:533.5
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ДОЗИРОВАННОГО ВАКУУМА И ЛЕЦИТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

А. А. Бас, А. М. Седлецкая, Н. А. Ивченко

В тканях пародонта после комплексного использования лецитина и локального дозированного вакуума средней степени при пародонтите обнаружено значительное снижение содержания малонового диальдегида, увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, снижение показателя степени резорбции альвеолярной кости, атрофии альвеолярного отростка челюстей. Использование локального дозированного вакуума средней степени и лецитиновых препаратов в комплексном лечении пожилых больных с воспалительными заболеваниями пародонта способствует усилению остеорегенерации кости альвеолярного отростка, снижает уровень перекисного окисления липидов, приводит к длительной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: дозированный вакуум, лецитин, генерализованный пародонтит.

УДК 616.12-008.331.1:616.12-007.61-08
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е. Б. Волошина, А. В. Чернецкая, В. Н. Бондарь

Обследовано 74 больных с АГ 1–2-й степени, которые были разделены в зависимости от применяемой терапии на две группы. Контрольная группа получала только медикаментозную антигипертензивную терапию, основная дополнительно — низкочастотную магнитотерапию. Изучались показатели АД по данным суточного мониторирования и основные показатели углеводного и липидного обменов.

Применение низкочастотной магнитотерапии в комплексном лечении больных с АГ обладает выраженным метаболически корректирующим действием и существенно повышает эффективность лечения данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболические нарушения, низкочастотная магнитотерапия.





UDC 612.33.72/74.-612.014.482.4
PHARMACOLOGICAL REGULATION OF THE FUNCTIONS OF THE HYDROLYTICAL AND TRANSPORT SYSTEMS FOR DIMERS IN THE SMALL INTESTINE OF THE IRRADIATED RATS' POSTERITY

O. V. Storchilo, O. A. Bagirova, **V. K. Napkhanyuk**

The goal of research was the investigation of the silimarine-containing medicine's effect (legalon and extract of the spotty ratoropsha fruits) on the hydrolysis and transport of the maltose and glycil-glycine in the small intestine of the irradiated rats' posterity.

The discrepancy of the animal weight to the small intestine functional activity was found. It was shown that presence of the spotty ratoropsha fruits extract in the incubation medium decreased the accumulation of the M-glucose in the intact group and increased – in the irradiated rats' posterity group (by 22 % and 30.5 % accordingly), and didn't effect on the accumulation of "peptide" glycine.

Legalon presence didn't effect on the accumulation of the M-glucose in both groups.

Key words: pharmacological regulation, maltose, glycil-glycine, ratoropsha, legalon, irradiated rats' posterity.

UDC 615.033.076.9
BIOPHARMACEUTICAL APPROACHES TO BENZDIAZEPINES RATIONAL USE

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk, K. V. Prepodobna

The main physical-chemical drug properties (molecular weight, lipophilicity) are counted, their role in realization of biopharmaceutical and pharmacokinetic parameters (time absorption, bioavailability, clearance, distributing volume, elimination half-time), which provides the pharmacodynamic features, is determined. For the first time the classification of the known benzodiazepines according to their bioavailability and pharmacological activity (anxiolytic, hypnotic, miorelaxation, anticonvulsive) spectrum had been made.

Key words: benzodiazepines, pharmacological properties.

UDC 616-071+615.244+616-08+612.014.46+616.36-002
EXPERIMENTAL STUDY OF LIVER PROTECTIVE PROPERTIES OF LIPOSOMAL QUERCETIN IN ACUTE TOXIC HEPATITIS CAUSED BY TETRACHLORIDE OF CARBON

L. M. Sheremeta

The liver protective activity of liposomal Quercetin on animals with acute toxic hepatitis caused by tetrachloride of carbon was shown in this trial. The experiments demonstrate considerable decrease of lethality and free radicals activity and increase of antioxidant defense. Correlation between pathohistological changes and biochemical indices was also performed.

Key words: acute toxic hepatitis caused by tetrachloride of carbon, liver protective medicines, liposomal Quercetin.

UDC 614.876:616-066
ANALYSIS OF THE RESULTS OF TELEMEDICAL CONSULTATIONS OF ODESSA REGION INHABITANTS

S. V. Kalinchuk, M. R. Bayazitov

Gained results in the field of telemedical consultations and their expert estimation has revealed that telemedical consultations are quite effective for the prevention of most dramatic consequences of cardio-vascular diseases as well as in traumatized patients. Hence, one third of patients with cardio-vascular catastrophes and two thirds of patients with severe mechanical trauma who were given telemedical consultations on the urgent basis avoided undesirable outcome of disease. Telemedical consultations organized on the basis of planned schedule were effective from the point of view of correct diagnosis and revealing of indications for surgery. Questions on economic efficacy are also under discussion.

Key words: telemedical consultations, informational technologies, specialized medical help.

UDC 616.314.17-002.4-08:533.5
THE EFFICACY OF COMPLEX USE OF THE LECITHIN AND THE MIDDLE LEVELED LOCAL DOSED VACUUM FOR TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS

O. A. Bas, A. M. Sedletska, N. A. Ivchenko

It was found that in the periodontal tissues there is a significant decrease in the level of malonic dialdehyde maintenance, an increase of the activity of superoxydedysmutase, glutathionperoxidase, glutathionreductase, a decrease of the level of bone resorption, alveolar process atrophy after a complex use of the lecithin and the middle leveled local dosed out vacuum. The use of the middle leveled local dosed out vacuum and lecithin containing products in the complex treatment of elderly patients with periodontal inflammatory diseases promote increasing the osteoregeneration of the alveolar process bone, decreasing the level of the peroxide oxidation of the lipids, increasing the activity of the antioxydation enzymes, leads to a proof long lasting remission of the disease.

Key words: periodontitis, treatment, vacuum, lecithin.

UDC 575.113+577.2+599.89
SEARCH AND IDENTIFICATION OF LOCALIZATION IN THE MOUSE GENOME SEQUENCES OF cRSS, THE STRUCTURE OF WHICH SUPPOSES BY HIGH RECOMBINATIONAL POTENTIAL

A. Yu. Gubsky, V. G. Zinkovsky

Having researched the annotated DNA sequences of mouse 21 chromosomes *in silico* we have discovered 6724 sequences of 12cRSS, 23cRSS outside the Ig and TCR loci. Their heptamers and nonamers corresponded to CACAGTG and ACAAACC sequences or differed from them for 1-2 not functional nucleotides. Such sequences can initiate DNA breaks in 165 protein coding genes.

Key words: 12cRSS, 23cRSS, RAG1/2, V(D)J recombination.

UDC 616.12-008.331.1:616.12-007.61-08
EFFICIENCY OF APPLICATION OF A LOW-FREQUENCY MAGNETOTHERAPY FOR CORRECTION OF METABOLIC INFRINGEMENTS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O. B. Voloshina, G. V. Tchernetska, V. M. Bondar

74 patients with arterial hypertension of 1–2 degree, which depending on applied therapy have been divided into two groups are surveyed. The control group received only medicamentous antihypertensive therapy, the basic one in addition — a low-frequency magnetotherapy. Parameters of the arterial pressure (AP) according to daily monitoring and the basic parameters of carbohydrate and lipid metabolism were studied.

Application of a low-frequency magnetotherapy in a complex treatment of patients with AP, possesses expressed metabolic correcting action and essentially raises efficiency of treatment of the given category of patients.

Key words: arterial hypertension, metabolic infringements, a low-frequency magnetotherapy.

UDC 616.61-092-07.08
PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF RESEARCH OF BIOCHEMICAL TUBULOINTERSTITIAL SYNDROME PARAMETERS AT CHRONIC MAZUGI NEPHRITIS WITH THE HELP OF VEGETATIVE RESONANCE TEST "IMEDIS-TEST +"

Yu. Ye. Rohovyy, L. G. Arhypova, M. V. Dikal, I. L. Muravyova, L. O. Phylipova, K. M. Mill, O. V. Boiko

It has been shown in research on 42 nonlinear albino male rats by vegetative resonance test "Imedis-test+" method, that increase of vasoconstrictory, collagen-stimulating tromboxan A₂ factors, angiotensin 2 and proinflammatory interleukins β, 4, interferon γ in renal cortex at chronic Mazugi nephritis is accompanied by active inflammatory process and increased content of collagen marker oxyproline with development of tubules atrophic process due to proapoptotic protein p53 growth.

Key words: Mazugi nephritis, tubulointerstitial syndrome, "Imedis-test+", oxyproline, protein p53.



УДК 616.6-055.1:616.594.171.2
ПОРАЖЕНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA* У МУЖЧИН И РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИМИКОТИКОВ

А. Н. Зачеславский

Изучена частота поражения мочеполовой системы у мужчин патогенными грибами. Выявлена ассоциированная с грибами микробная флора. Определены чувствительность грибов к антимикотикам и спектр рациональной антимикотической терапии в комплексном лечении больных.

Ключевые слова: урогенитальный кандидоз, антимикотики, ассоциированная с грибами микрофлора.

УДК 616.233-051:621.039.586:577.115.3:612.398.12
СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

О. Б. Пикас, В. И. Петренко

Установлено, что жирно-кислотный спектр липидов сыворотки крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом, отличается от показателей здоровых и аналогичных больных — «неликвидаторов», проявляется сниженным уровнем стеариновой жирной кислоты (ЖК) ($C_{18:0}$) и олеиновой ЖК ($C_{18:1}$), а также повышением уровня линолевой ЖК ($C_{18:2}$) и арахидоновой ЖК ($C_{20:4}$). Необходимо отметить появление линоленовой ЖК ($C_{18:3}$) и эйкозотриеновой ЖК ($C_{20:3}$). Изменение спектра жирных кислот объясняется их участием в процессах перекисного окисления липидов, усиление которых возникает в результате влияния ионизирующего излучения.

Ключевые слова: жирно-кислотный спектр липидов, сыворотка крови, жирные кислоты, ликвидаторы, хронический бронхит, перекисное окисление.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВП
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ВИЧ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

Н. В. Котова, Е. А. Старец

У 486 детей с установленным ВИЧ-статусом сравнивали эффективность двух качественных диагностических методов — определения РНК ВИЧ и провирусной ДНК; рассчитывали диагностическую чувствительность и специфичность, прогностическую ценность результатов исследования. Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической эффективности обоих тестов и целесообразности их использования для ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, диагностика.

УДК 616-002-053.9-06:616.12-008.331.1-08:577.175.8:612.017.2

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕЛАТОНИНА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О. П. Микитюк, О. В. Пишак

Описаны изменения результатов суточного мониторинга артериального давления больных остеоартрозом с сопутствующей артериальной гипертензией под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Установлено, что применение мелатонина способно предупреждать побочные влияния НПВП относительно уровней артериального давления.

Ключевые слова: артериальное давление, остеоартроз, мелатонин.

УДК 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1
М-ИНДЕКСЫ НЕЛИНЕЙНОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ ДЕПРЕССИИ

А. Л. Кулик, О. И. Серикова, Н. И. Яблчанский

Проведены исследования нелинейности вариабельности сердечного ритма методом М-индексов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты, в зависимости от наличия депрессии, были разделены на 2 группы. Изначально в группе пациентов с депрессией показатели нелинейности были ниже, чем в группе без депрессии. При использовании патогенетической терапии ИБС в обеих группах отмечалось повышение М-индексов. Учитывая отличия, которые сохраняются между группами, у пациентов с депрессией необходимо применение препаратов, имеющих антидепрессивные свойства.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, нелинейность вариабельности сердечного ритма, М-индексы.

УДК 617.735-007.281-089
РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДАЛЕКО ЗАШЕДШИМИ СТАДИЯМИ ЗАДНЕЙ ФОРМЫ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИИ

А. А. Путиенко

Проанализированы результаты хирургии 198 больных (203 глаза) с отслойкой сетчатки, осложненной задней формой пролиферативной витреоретинопатии. Использовали пневмогидравлическое расправление сетчатки и длительную внутреннюю тампонаду перфторпропаном 20%-й концентрации (C_3F_8). На 72 (35,5 %) глазах наблюдались нижние разрывы сетчатки. В сроки наблюдения 3 мес прилегание сетчатки было достигнуто в 90,1 % случаев (183 глаза), полное прилегание сетчатки — в 59,6 % (121 глаз), прилегание центральной зоны — в 30,5 % (62 глаза). Острота зрения достоверно повысилась: $\chi^2_{\text{Мак-Немара}} = 82,17$; $P=0,0000$. Описанная методика является высокоэффективной и рекомендуется для лечения данной патологии.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, витреальная хирургия, пролиферативная витреоретинопатия.

УДК 616.12-022.7-089
РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

О. А. Лоскутов, С. О. Сиромеха, С. П. Спираренко, Т. А. Малышева, А. С. Головенко, И. Ю. Мокрик, Р. М. Витовский, В. В. Лазоришинец

Работа посвящена сравнительному анализу различных режимов антибактериальной профилактики, используемых в плановой кардиохирургии при коррекции врожденных пороков сердца. В статье раскрываются основные тактические задачи при выборе вида и режима плановой антибиотикопрофилактики. На основе проведенных исследований авторы рекомендуют использование цефалоспоринов второго поколения (Цефуросим) в режиме монотерапии для проведения плановой антибактериальной профилактики у кардиохирургических пациентов младшей возрастной группы, оперируемых по «закрытой» методике.

Ключевые слова: кардиохирургия, плановая антибиотикопрофилактика, цефуросим.

УДК 616.12-008.331.1-073-08:577.15.152
ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА И NO-СИНТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ И ЭРИТРОЦИТОВ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ПРЕДГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-й СТЕПЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕАКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ

С. А. Тихонова

Выявлено, что популяция молодых мужчин ВНАД и АГ1 является неоднородной по результатам ВЭМ: у 10,5 % лиц выявлена гипертензивная реакция АД систоло-диастолического характера с увеличением длительности периода нормализации АД (более 10 мин) во время отдыха у 68,8 % пациентов. Гипертензивный тип реакции АД при ВЭМ у данных пациентов ассоциируется со снижением содержания стабильных метаболитов NO в плазме и уменьшением активности NOS эритроцитов, а также с наследственной предрасположенностью к АГ, гипертрофией левого желудочка и увеличением массы тела.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, велоэргометрия.



UDC 616.233-051:621.039.586:577.115.3:612.398.12
FATTY ACIDS SPECTRUM OF SERUM LIPIDS IN LIQUIDATORS OF THE CHNPP ACCIDENT CONSEQUENCES, SUFFERING FROM CHRONIC BRONCHITIS

O. B. Pikas, V. I. Petrenko

It is established that fatty acids spectrum of serum lipids in liquidators of the ChNPP accident consequences, suffering from chronic bronchitis, differed from that in healthy persons. The former demonstrated lowered levels of both stearic ($C_{18:0}$) and oleic ($C_{18:1}$) fatty acids and elevated levels of linoleic ($C_{18:2}$) and arachidonic ($C_{20:4}$) fatty acids. It should be noted that linoleic ($C_{18:3}$) and eicosatrienic ($C_{20:3}$) fatty acids made their appearance. The changes in fatty-acid spectrum could be explained by their participation in the lipid peroxidation processes.

Key words: fattyacids spectrum of lipids, blood serum, fatty acids, liquidators, chronic bronchitis, lipid peroxidation.

UDC 616.6-055.1:616.594.171.2
DEFEATS OF UROGENITAL SYSTEM BY FUNGAL INFECTIONS IN MEN AND RATIONAL CHOICE OF ANTIFUNGAL THERAPY

O. M. Zacheslavsky

The incidence of urogenital system defeat with pathogenic fungi in men is investigated. Microbic flora associated with fungi is revealed. Fungal sensitivity to antifungal therapy and the spectrum of the rational antifungal therapy in complex treatment of patients are determined.

Key words: urogenital candidiasis, antimycotics, the microflora associated with fungi.

UDC 616-002-053.9-06:616.12-008.331.1-08:577.175.8:612.017.2

THE INFLUENCE OF NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS AND MELATONIN ON THE BLOOD PRESSURE DAILY PROFILE IN PATIENTS SUFFERING FROM OSTEOARTHRITIS ACCOMPANIED BY ARTERIAL HYPERTENSION

O. P. Mykytyuk, O. V. Pishak

Changes of average daily blood pressure monitoring results in patients suffering from osteoarthritis accompanied by arterial hypertension under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are described. Melatonin administration was established to be potent in the prevention of NSAIDs adverse events related to the alteration of blood pressure levels.

Key words: areterial pressure, osteoarthritis, melatonin.

UDC 616-053.2:616.98:578.828ВІІ
DIAGNOSTIC VALUE OF INVESTIGATION OF HIV GENETIC MATERIAL BY METHOD OF POLIMERAZE CHAIN REACTION IN CHILDREN BORN BY HIV-INFECTED WOMEN

N. V. Kotova, O. O. Starets

Efficiency of two diagnostic methods — determining of HIV RNA and proviral DNA were compared in 486 children with an established HIV status. A diagnostic sensitivity and specificity, prognostic value of test results were counted. The results of research show high diagnostic efficiency of both tests and expedience of their usage for early HIV infection diagnosis in children.

Key words: children, HIV-infection, diagnosis.

UDC 617.735-007.281-089

THE RESULTS OF VITREOUS SURGERY IN PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT, COMPLICATED BY SEVERE STAGES OF POSTERIOR FORM OF PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY

O. O. Putienko

There were analyzed 198 patients (203 eyes) with severe stages of posterior form of proliferative vitreoretinopathy. In all cases pneumohydraulic melting of the retina and long vitreous tamponade of 20 % concentration of perfluoropropane (C_3F_8) were used. On 72 eyes (35.5 %) there were inferior retinal breaks. In 3 months of the follow up the retina was attached in 90.1 % cases (183 eyes), total retinal reattachment was in 59.6 % (121 eyes), reattachment of the central zone in 30.5 % (62 eyes). Visual acuity significantly increased $c^2_{McNemar} = 82.17$; $p=0.0000$. The described method of vitreous surgery is effective and can be used for treatment of the patients with such a pathology.

Key words: retinal detachment, vitreous surgery, proliferative vitreoretinopathy.

UDC 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1
NON-LINEARITY M-INDICES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PAIN FORM OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH AND WITHOUT DEPRESSION

O. L. Kulik, O. I. Serikova, M. I. Yabluchansky

Research of non-linearity of heart rate variability is conducted by the method of M-indices in patients with chronic ischemic heart disease (IHD). Patients, depending on the presence of depression, were divided in to 2 groups. Initially in the group of patients with depression the indices of non-linearity were lower than in the group without depression. With use of the pathogenic IHD treatment increasing of M-indices was registered in both groups. Taking into account the kept distinctions between groups, patients with depression require antidepressant prescription.

Key words: ischemic heart disease, depression, non-linearity of heart rate variability, M-indices.

UDC 616.12-008.331.1-073-08:577.15.152

THE ESTIMATION OF STABLE NO METABOLITES CONCENTRATION AND NO-SYNTHASE ACTIVITY IN PLASMA AND ERYTHROCYTES IN YOUNG MEN WITH PREHYPERTENSION AND HYPERTENSION OF THE 1ST GRADE IN DEPENDENCE ON THE TYPE OF BLOOD PRESSURE RESPONSE ON VELOERGOMERTY TEST

S. A. Tikhonova

It was shown that young aged men population with HNBP and H1 is not similar by response on veloergomerty test: in 10.5 % of the persons hypertensive type of blood pressure response with prolonged period of blood pressure normalization (over 10 min) in 68.8% of patients was revealed. Hypertensive type of blood pressure response on veloergomerty test in the patients is associated with low content of stable NO metabolites in plasma and low NO-synthase activity in erythrocytes, and also with hereditary predisposition to hypertension, left ventricle hypertrophy and overweight.

Key words: hypertension, dysfunction of endothelium, veloergomerty test.

UDC 616.12-022.7-089
RATIONAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN SURGICAL DEPARTMENT

O. A. Loskutov, S. O. Siromakha, S. P. Spisarenko, T. A. Malisheva, O. S. Golovenko, I. Yu. Mocrik, R. M. Vitovsky, V. V. Lazorishinets

Comparative analysis of different regimens of antibiotic prophylaxis, used in elective surgery for correction of congenital heart diseases is presented in the article. New tactics in selection of the regimen of elective antibiotic prophylaxis is presented in this article. On the basis of carried out researches the authors recommend the usage of cephalosporines of the second generation (Cefuroxim) in monotherapy regime to perform an elective antibiotic prophylaxis in cardiac surgical patients of younger age, operated after a "closed" technique.

Key words: cardiac surgery, elective antibiotic prophylaxis, cefuroxim.



УДК 616.5-002-056.43-612.017:616.151.5
СПОСОБ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

В. И. Хрущ

Проведено исследование состояния систем иммунитета и гемостаза у больных atopическим дерматитом. У 66 обследованных пациентов выявлены изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, факторов неспецифической резистентности организма, а также показателей системы гемостаза, свидетельствующие о тенденции к гиперкоагуляции. Для коррекции выявленных изменений у больных atopическим дерматитом использовали препараты протефлазид и трентал, которые оказали выраженное иммуномодулирующее и гипокоагулирующее действие.

Ключевые слова: atopический дерматит, иммунитет, гемостаз, лечение.

УДК 613.32:616.36-002.1-036.22(477.74)
ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЕ ВОДЫ КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА
ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

А. В. Мокиенко, Н. Ф. Петренко, А. И. Гоженко

В работе представлен анализ данных литературы и результаты эпидемиологической оценки влияния обеззараживания воды на здоровье населения. Установлено, что диоксид хлора, в отличие от хлора, обеспечивает эпидемиологическую безопасность и химическую безвредность питьевой воды.

Ключевые слова: питьевая вода, заболеваемость, диоксид хлора, хлор.

УДК 616.594.14:577.121.7
ПОКАЗАТЕЛИ ТИОЛДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТЕЛОГЕНОВОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Л. В. Юрлова

У 45 больных хронической телогеновой алопецией обнаружены выраженные нарушения свободнорадикального окисления, проявляющиеся повышением содержания белковых SS-групп, конформационными изменениями белка и значительным снижением SH/SS red/ox коэффициента. Эти изменения в сочетании с накоплением малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов, структурно-функциональными сдвигами мембран эритроцитов являются критериями выраженных метаболических нарушений и эндогенной интоксикации организма.

Ключевые слова: тиолдисульфидная система, перекисное окисление липидов, эндогенная интоксикация, алопеция.

УДК 616.233-007.272-053.2-085.23
ОСОБЕННОСТИ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

И. Л. Бабий, Е. М. Платонова, В. И. Величко

Изложены основные положения муколитической терапии — одного из важных компонентов в лечении детей с бронхообструктивным синдромом. Представлены различные точки зрения на классификацию муколитических препаратов. Раскрыты основные механизмы действия этих препаратов и показания к их назначению.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, муколитическая терапия.

УДК 618.3-06:616-008.92/618.15-022.7
ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В III ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН С КАНДИДОЗНЫМ ВАГИНИТОМ НА ФОНЕ ДИСМИКРОЭЛЕМЕНТОЗА

Т. З. Читанава

Анализировались гестационные процессы в III триместре у 151 беременной с кандидозным вагинитом и нарушением обмена макро-, микроэлементов (основная группа) и у 21 беременной с нормоценозом и промежуточным типом биоценоза влагалища (контрольная группа). Течение беременности у женщин основной группы осложняется гестационным пиелонефритом, анемией, угрозой преждевременных родов. Существует реальная угроза развития инфекционного процесса вследствие дисбаланса содержания эссенциальных и токсичных микро-, макроэлементов, который является одним из звеньев патогенетического механизма развития акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, кандидозный вагинит, дисмикрoэлементоз.

УДК 612.621.31:618.14-006.5
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

В. Г. Дубинина

Рассматриваются современные подходы к ведению и выбору тактики лечения пациенток репродуктивного возраста с патологией эндометрия в свете последних достижений медицины. Показана эффективность различных методов лечения опухолевидных процессов слизистой оболочки тела матки. Четко обоснована необходимость поиска прогностического критерия для своевременного, патогенетически обоснованного, эффективного органосохраняющего лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, лечение, женщины репродуктивного возраста.

УДК 618.145-006.5
АНАТОМО-ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПОЛОЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ МАТКИ И ЕЁ ПРИДАТКОВ И НАЛИЧИЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ В НОРМЕ И ПРИ ФИБРОМИОМЕ МАТКИ

А. И. Лучков

Изложены данные клинических исследований, посвященные повышению эффективности лечения миомы матки путем использования методики рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий, что позволяет сохранить матку и восстановить репродуктивную функцию. Описано три основных ангиографических типа артериальных анастомозов между маточной и яичниковой артериями при фибромиоме матки. Сделан вывод о необходимости учитывания хирургами расположения артериальных сосудов матки и её придатков, а также наличия артериальных анастомозов, что способствует удачному результату операции.

Ключевые слова: фибромиома матки, малоинвазивное лечение, рентгенэндоваскулярная эмболизация, артериальные анастомозы, маточная артерия, яичниковая артерия.



UDC 613.32:616.36-002.1-036.22(477.74)
WATER DISINFECTION AS THE FACTOR OF INFLUENCE
ON POPULATION HEALTH

A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko

The analysis of the literature data and results of an epidemiological evaluation of influence of water disinfection on health of the population is submitted in the work. It is established that the chlorine dioxide, unlike chlorine, provides epidemic safety and chemical harmlessness of drinking water.

Key words: drinking water, morbidity, chlorine dioxide, chlorine.

UDC 616.5-002-056.43-612.017:616.151.5
THE WAY OF PATHOGENETIC THERAPY IN PATIENTS
SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS

V. I. Khrusch

The condition of immune and hemostasis systems was examined in patients suffering from atopic dermatitis. 66 patients had changes in cellular and humoral components of immune system, factors of a nonspecific resistance of an organism, and also, parameters of hemostasis system testifying to a tendency to hypercoagulation. The drugs protephlazid and trental which have rendered promoted immunomodulating and hypocoagulating action were used for correction of revealed changes in patients suffering from atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, immune system, hemostasis, treatment.

UDC 616.233-007.272-053.2-085.23
FEATURES OF MUCOLITIC THERAPY IN COMPLEX
MEDICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHOOB-
STRUCTIVE SYNDROME

I. L. Babiy, O. M. Platonova, V. I. Velichko

The bases of mucolitic therapy as one of important components in medical treatment of children with a bronchoobstructive syndrome are presented in the article. Different points of view on classification of mucolitics are given. The basic mechanisms of action of these drugs and indications for prescribing them are revealed.

Key words: bronchoobstructive syndrome, children, mucolitic therapy.

UDC 616.594.14:577.121.7
THIOLDISULFIDE SYSTEM, LIPIDS PEROXIDATION,
ERYTHROCYTES SORPTION ABILITY AND ENDOGENIC IN-
TOXICATION DATA IN THE PATIENTS SUFFERING FROM
CHRONIC TEOLOGENIC ALOPECIA

L. V. Yurlova

The marked disorders of free radicals oxidation are revealed in 45 patients suffering from chronic telogenic alopecia. There are increased concentration of protein SS-groups, conformational changes of protein and marked decrease in SH/SS red/ox ratio. These modifications are associated with malon dialdehyd and mild molecular peptids accumulation and structural, functional changes of erythrocytes membranes. They are criteria of marked methabolic disorders and endogenic intoxication of an organism.

Key words: thioldisulfide system, lipids peroxidation, endogenic intoxication, alopecia.

UDC 612.621.31:618.14-006.5
MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF ENDOME-
TRIAL HYPERPLASIA

V. G. Dubinina

Modern approaches to managment and choice of treatment modes of the reproductive age patients with endometrial pathology according to up-to-date achievements of medical science are presented in the article. Efficacy of various methods of treatment of uterine mucosa tumours has been shown. A necessity in the prognostic criterion search for modern, pathogenetically grounded, effective organ-preserving treatment of endometrial hyperplasia is substantiated.

Key words: endometrial hyperplasia, treatment, reproductive age women.

UDC 618.3-06:616-008.92/618.15-022.7
PREGNANCY COURSE ON III TROMESTER IN WOMEN
SUFFERING FROM CANDIDA VAGINITIS AGAINST A BACK-
GROUND OF DYSMICROELEMENTOSIS

T. Z. Chitanava

The analysis of pregnancy course in III trimester is carried out in 151 pregnant women with candida vaginitis and dysmicroelementosis and 21 pregnant women with normocenosis. The pregnancy course in III trimester in women suffering from candida vaginitis and imbalance of metabolism of macro-, microelements in blood, urine and vaginal contents is complicated with pyelonephritis and anemia, threat of premature delivery. There is a real threat of development of infectious process owing to imbalance of essential and toxic macro-, microelements contents which promote etiological factors of infectious diseases and their consequences development.

Key words: pregnancy, candida vaginitis, dysmicroelementosis.

UDC 618.145-006.5
ANATOMICAL-SURGICAL PECULIARITIES OF UTERUS
ARTERIAL VESSELS TOGETHER WITH ARTERIAL ANASTO-
MOSES EVALUATION IN NORMAL CONDITIONS AND IN
WOMEN WITH FIBROMYOMA

A. I. Luchkov

The data of clinical studies are given concerning fibromyoma treatment efficacy increasing through using uterine arteries roentgenendovascular embolization, which allows to preserve uterus and reinduce the reproductive function. The author deals with other data and its own clinical observations concerning arterial anastomoses formation between a.uterinae and a.ovarica in normal conditions and in women with fibromyoma taking into consideration the data on operative interventions failures during such manipulations. The author concludes that surgeons have to study the position and presence of arterial anastomoses that will result in the success in surgery.

Key words: fibromyoma, miniinvasive intervention, roentgenendovascular embolization, arterial anastomoses, arteria uterinae, arteria ovarica.



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Донедавна журнал розповсюджувався лише через вільний продаж. Починаючи з № 4 (48) 1998 року, його розповсюдження проводиться й за передплатою — окремою для індивідуальних передплатників і підприємств й організацій.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Ціна передплати на півріччя (три номери):

— для індивідуальних передплатників — 30 грн;

— для підприємств і організацій — 60 грн.

Передплатні індекси:

— для індивідуальних передплатників — 48405;

— для підприємств і організацій — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються матеріали, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, влас-

не статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;



д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друківаних літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друківаних матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word 6,0 for Windows, Word 7,0, Word 95, Word 97;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

Редакційна колегія



2007

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (91) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (93) 2006



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (94) 2006



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (96) 2006



Січень

Лютий

Березень

Пн	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Вт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Ср	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Чт	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Пт	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Сб	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Нд	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25

Квітень

Травень

Червень

Пн	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Вт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Ср	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Чт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Пт	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Сб	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Нд	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24

Липень

Серпень

Вересень

Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Нд	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30

Жовтень

Листопад

Грудень

Пн	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Вт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Ср	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Чт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Пт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Сб	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Нд	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**