



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 3 (60), 2013

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4906ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток до постанови президії ВАК України
від 26.05.10 № 1-05/4)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 8 від 19.09.13)

Підписано до друку 20.09.13
Ум. друк. арк. 9,75
Обл.-вид. арк. 11,75
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 13-3090

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2013

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина, В.М. Козько,
В.О. Коробчанський, І.А. Криворучко,
В.А. Огнєв, Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконь,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан, Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*О.Я. Бабак (Харків), П.А. Бездітко (Харків),
О.М. Біловол (Харків),
Р.В. Богатирьова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
В.О. Вишневський (Москва, РФ), О.Ф. Возіанов (Київ),
П.В. Волошин (Харків), О.Я. Гречанина (Харків),
І.Я. Григорова (Харків), Д.І. Заболотний (Київ),
Т.В. Звягінцева (Харків), Н.І. Жернакова (Бєлгород, РФ),
В.М. Козаков (Донецьк), Ю.М. Колесник (Запоріжжя),
М.О. Корж (Харків), І.Ф. Костюк (Харків),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків),
В.В. Мінухін (Харків), В.Ф. Москаленко (Київ),
М.І. Пилипенко (Харків), Г.П. Рузін (Харків),
Ж.Д. Семидоцька (Харків)
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія),
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (Київ)*

Харків • ХНМУ • 2013

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

Журавлєв А.С., Губина-Вакулик Г.И., Мани Ханс. Клинико-патоморфологический анализ случаев тонзилэктомии

5

Лебедева Н.Ю. Фибринолитичні властивості бактерій роду *Staphylococcus*, ізольованих з поверхні шкіри

11

Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Сіріца Г.В. Вивчення протимікробної активності ефірної олії мануки та її комбінацій з антибіотиками по відношенню до збудників опікової інфекції *in vitro*

14

Симонова-Пушкарь Л.И., Гертман В.З. Маркёры метаболизма коллагена в сыворотке крови больных раком молочной железы при фотомангнитной терапии радиоиндуцированных повреждений кожи

19

Хазієв В.В., Сорокіна І.В. Експресія рецепторів до ендотеліну-1 у вузлових еутиреоїдних неоплазіях щитовидної залози

24

Щерба В.В., Корда М.М. Модулювання NO-синтаз при пародонтиті на фоні супутнього хронічного гепатиту

29

ТЕРАПІЯ

Амбросова Т.М. Ефективність застосування метформіну при цукровому діабеті 2-го типу: кардіоваскулярні, протективні та метаболічні ефекти

35

Коваль С.Н., Першина Е.С., Старченко Т.Г., Арсеньєв А.В. Прогнозирование тяжести течения гипертонической болезни у больных сахарным диабетом 2-го типа методом «деревьев классификации»

41

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Zhuravlev A.S., Gubina-Vakulik G.I., Manee Hans. Clinico-pathomorfologic analysis of cases tonsillectomy

Lebedeva N.Yu. Fibrinolytic properties of the different *Staphylococci* species which were isolated from skin surface

Minukhin V.V., Kovalenko N.I., Tkachenko V.L., Siritsa G.V. Study of antibacterial activity of manuka essential oil and its combination with antibiotics against causative agents of burn infection in experiments *in vitro*

Simonova-Pushkar L.I., Gertman V.Z. Serum markers of collagen metabolism in blood of breast cancer patients at photomagnetic therapy for radioinduced skin injuries

Khaziev V.V., Sorokina I.V. Expression of endothelin-1 receptors in the nodular thyroid neoplasia

Shcherba V.V., Korda M.M. Modulation of NO-synthases in periodontitis on the chronic hepatitis background

THERAPY

Ambrosova T.N. Effect of metformin in type 2 diabetes: cardiovascular, protective and metabolic effects

Koval S.N., Pershyna K.C., Starchenko T.G., Arsenyev A.V. Prediction of severity of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 by method «classification tree»

Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В., Юшко К.А., Пенькова М.Ю.

Структурно-функциональные показатели сердца, инсулинорезистентность и нарушения липидного обмена у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом и бессимптомной гиперурикемией

46

Коломієць М.В. Виявлення порушень обміну ксантинів у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутньою хронічною хворобою нирок

53

Осовська Н.Ю. Клінічне значення аномальних хорд лівого шлуночка

56

Чуб О.И. Выявляемость плазмид-индуцированных генных механизмов резистентности у больных пиелонефритом

64

Ясинский Р.Н., Шальмин А.С., Растворов А.А. Изменения в белковом обмене при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы

68

ПЕДІАТРІЯ

Логвінова О.Л. Оцінка виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії

74

Чайченко Т.В. Система інтегральної допомоги дітям з ожирінням і метаболічним синдромом

80

Чернуский В.Г. Роль сенсбилизации в патогенезе бронхиальной астмы у детей

90

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Бондаренко А.В., Максименко И.Н., Гвоздецкая М.Г. Клиническая эффективность применения доксициклина при лечении болезни от кошачьих царапин

95

Соломенник А.О. Сложные липиды крови у больных хроническим гепатитом С

99

Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області

105

ХІРУРГІЯ

Аксенко А.А., Савенков В.И. Эндоваскулярное и эндоваскулярно-хирургическое лечение аневризм аортоподвздошного сегмента: проблемы и решения

111

Koval S.N., Snegurskaja I.A., Mysnichenko O.V., Juhsko K.A., Penkova M.Yu. Structural and functional performance of the heart, insulin resistance and lipid abnormalities in hypertensive patients with metabolic syndrome and asymptomatic hyperuricemia

Kolomyets M.V. Detection of xanthine metabolism violation in patients with chronic heart failure and concomitant chronic kidney disease

Osovska N.Yu. Clinical value of anomalous chords of the left ventricle

Chub O.I. The frequency of detection plasmid-mediated resistance mechanisms in patients with pyelonephritis

Yasinskiy R.N., Shal'min A.S., Rastvorov A.A. Changes in protein metabolism at HIV/AIDS-associated primarily diagnosed pulmonary tuberculosis in patients with different levels of immune system suppression

PEDIATRICS

Logvinova O.L. Assessment of survival of children with pulmonary hypertension against bronchopulmonary dysplasia

Chaychenko T.V. The system of integrated care for children with obesity and metabolic syndrome

Chernuskiy V.G. Role of sensitization in the pathogenesis of asthma in children

INFECTIOUS DISEASES

Bondarenko A.V., Maksimenko I.N., Hvozdetzkaya M.G. Clinical effectiveness of doxycycline in the treatment of cat-scratch disease

Solomennyk A.O. Complex blood lipids in patients with chronic hepatitis C

Iurko K.V. Clinical and epidemiological characteristics HIV-infections in the Kharkiv region

SURGERY

Aksenko A.A., Savenkov V.I. Endovascular and endovascular-surgical treatment of aneurysms of aortoiliac segment: problems and decisions

Каджоян А.В. Значення онкомаркерів у діагностиці та лікуванні недрібноклітинного раку легені. (Огляд літератури)

123

Kajojan A.V. Tumor markers' significance in diagnostics and treatment of non-small cell lung cancer

Лесовой В.Н., Галлямов Э.А., Савенков В.И. Проблема обучения технике лапароскопических урологических операций в Украине и пути её решения

130

Lesovoy V.M., Gallyamov E.A., Savenkov V.I. Problem of training technique of laparoscopic urological surgery in Ukraine and ways of its solutions

Пятикоп В.А., Кутовой И.А., Сергиенко Ю.Г., Котляревский Ю.А., Пшеничный А.А., Набойченко А.Г. Преимущества предоперационной эмболизации гиперваскуляризованных менингососудистых опухолей

135

Pyatikop V.A., Kutovyi I.A., Sergienko Yu.G., Kotlyarevskiy Yu.A., Pshenichny A.A., Naboychenko A.B. Benefits of preoperative embolization of hypervascular meningovascular tumors

ОРТОПЕДИЯ І ТРАВМАТОЛОГІЯ

ORTHOPAEDY AND TRAUMATOLOGY

Голка Г.Г., Фадеев О.Г., Рябов О.В., Истомин Д.А., Олейник А.А. Рентгенометрический анализ кинематики шейных позвоночных сегментов при ортезировании больных с дегенеративной нестабильностью

139

Golka G.G., Fadeev O.G., Ryabov O.V., Istomin D.A., Oleynik A.A. Rentgenometric analysis of the kinematics of cervical spine segments with orthotics patients with degenerative instability

Литовченко В.А., Березка Н.И., Гулида М.О., Горячий Е.В. Клиническая эффективность комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением экстракта плаценты

144

Litovchenko V.A., Berezka N.I., Gulida M.O., Garyachiy Ye.V. Clinical efficiency of combined treatment of patients with rheumatoid arthritis using placenta extract

СТОМАТОЛОГИЯ

STOMATOLOGY

Соколова И.И., Савельева Н.Н. Стоматологическая заболеваемость пожилых больных

150

Sokolova I.I., Savel'eva N.N. Dental disease patients aged

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.322-089.87-091.8

*А.С. Журавлёв, Г.И. Губина-Вакулик, Мани Ханс**Харьковский национальный медицинский университет***КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
СЛУЧАЕВ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ**

Изучено 23 случая тонзиллэктомий, осуществлённых в ЛОР-отделении Харьковской областной клинической больницы. Показано, что между обострениями ткань небных миндалин чаще покрыта полноценным многослойным эпителием, который защищает лимфоидную ткань от проникновения микрофлоры полости рта. Состояние лимфоидной ткани варьирует от гиперпластичного до атрофического в разной степени. Признаки минимального поверхностного гнойного воспаления – приблизительно только у каждого пятого больного. Некротические массы эпителиального происхождения в криптах миндалин – без признаков гнойного воспаления. Во всех анализируемых случаях наблюдается картина гиперпродукции лимфоцитов и усиленной миграции их на поверхность миндалин. Субэпителиальный склероз, наблюдаемый в части случаев, – это результат завершения периодически имевших место бактериальных обострений тонзиллита.

Ключевые слова: *хронический тонзиллит, клиника, гистология.*

Значение проблемы тонзиллярной патологии определяется возрастающим уровнем заболеваемости хроническим тонзиллитом, а также распространённостью этой патологии в мире. Следует отметить, что истинная распространённость хронического тонзиллита исследована недостаточно. По данным многих авторов, частота его встречаемости среди различных контингентов населения весьма переменчива: от 0,8 до 45 % и более [1, 2]. При этом самая высокая распространённость приходится на возрастную группу 16–20 лет. В общей детской популяции Украины распространённость хронического тонзиллита составляет около 25 %, а среди часто болеющих детей – 43 % [3]. За период 2007–2011 гг. отмечен прогрессивный рост хронической патологии миндалин (в 1,5–1,8 раза) при высоких темпах прироста заболеваний миндалин, установленных впервые в жизни [4].

Хронический тонзиллит представляет собой активный, с периодическими обострениями хронический воспалительный очаг инфекции в небных миндалинах с общей инфекционно-аллергической реакцией. Выделяют две клинические формы заболевания: простую и токсико-аллергическую двух степеней выраженности. При декомпенсации хронического тонзиллита и неэффективности консервативной терапии приходится прибегать к тонзиллэктомии. Однако оперативный подход к лечению хронического тонзиллита, как показывает практика, не всегда оказывается рациональным выбором, так как последствия тонзиллэктомии не однозначны [5].

В процессе диагностики и лечения больных хроническим тонзиллитом большую роль играют методы исследования, позволяющие определить динамику процесса, эффективность применяемого лечения и дальнейший

© А.С. Журавлев, Г.И. Губина-Вакулик, Мани Ханс, 2013

прогноз течения заболевания у каждого конкретного больного. Это касается самого понятия «хронический тонзиллит», характера течения патологического процесса, морфологического строения изменённых миндалин, специфических маркеров хронического тонзиллита, тактики лечения при различных формах заболевания. На современном этапе изучения тонзиллярной проблемы имеет место также недостаток диагностической информации в отношении ранних признаков развития патологического процесса в ткани миндалин, прогнозирования течения заболевания, оценки эффективности лечения и др.

Гистологическое исследование ткани удалённых миндалин в виде клинко-анатомического анализа может дать ценную информацию по поиску путей разрешения проблемы хронического тонзиллита.

Целью исследования было изучить гистологические особенности удалённых нёбных миндалин, сопоставив их с клиническими особенностями течения хронического тонзиллита

Материал и методы. Изучено 23 случая тонзиллэктомий, осуществлённых в ЛОР-отделении Харьковской областной клинической больницы в I квартале 2013 г. С клинической точки зрения нас интересовали возраст и пол оперируемого, частота обострения хронического тонзиллита в течение года, жалобы пациентов, ЛОР-статус, клинический анализ крови.

Из архива патолого-анатомического отделения больницы получены микропрепараты удалённых участков нёбных миндалин, окрашенные гематоксилином и эозином. Микроскопирование осуществлено на микроскопе «Axiostar-plus» (Zeiss, ФРГ) в патоморфологической лаборатории ЦНИЛ ХНМУ. Обращали внимание на целостность эпителиального покрова нёбных миндалин, интенсивность миграции лимфоцитов сквозь эпителиальный покров на поверхность миндалин, состояние крипт, сохранность паренхимы, наличие субэпителиального склероза, наличие фолликулов со светлыми центрами, степень утолщения соединительнотканых септ, наличие макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов в прилежащей соединительной ткани.

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных было 12 мужчин в возрасте 18–

45 лет, в среднем $(29,6 \pm 3,6)$ года, и 11 женщин в возрасте 21–54 года, в среднем $(31,7 \pm 3,7)$ года. Наблюдалась слабо выраженная тенденция более раннего оперирования больных мужского пола по сравнению с больными женского пола. Данная тенденция – не случайная в настоящем анализе, так как на большем контингенте оперированных больных также отмечали данный факт [6].

Средняя продолжительность заболевания хроническим тонзиллитом составляла $(8,29 \pm 10,56)$ лет, количество обострений – $(0,64 \pm 1,98)$ раз в год. Наиболее распространёнными местными признаками хронического тонзиллита являлись увеличение регионарных лимфоузлов, отёк краёв передних нёбных дужек, казеозные пробки в лакунах нёбных миндалин, коллатеральная инфильтрация, спайки между нёбными миндалинами и нёбными дужками.

У мужчин имело место уменьшение содержания в единице крови эритроцитов $(3,8–4,2 \cdot 10^{12}$ экз/л) и гемоглобина (112–120 г/л). При анализе формулы крови оказалось, что эозинофилы отмечены только у одного пациента (2 %), юных полисегментоядерных лейкоцитов у всех больных 1 %, палочкоядерных – 5–7 %, зрелых сегментоядерных – 35–41 %, лимфоцитов – 51–57 %, моноцитов – 2–8 %. Обращает внимание наличие в периферической крови картины относительного лимфоцитоза на фоне отсутствия абсолютного лейкоцитоза (общее количество лейкоцитов в периферической крови составляет $4,5–5,1 \cdot 10^9$ экз/л). Показатель СОЭ низкий – 2–5 мм/ч.

У женщин также имело место уменьшение или близкое к нижнему уровню нормы значение содержания в единице крови эритроцитов $(3,8–4,3 \cdot 10^{12}$ экз/л) и гемоглобина (112–120 г/л). При анализе формулы крови оказалось, что эозинофилы отмечены только у одной пациентки (1 %), юных полисегментоядерных лейкоцитов у всех больных 1 %, палочкоядерных – 5–7 %, зрелых сегментоядерных – 34–41 %, лимфоцитов – 52–57 %, моноцитов – 2–7 %. В периферической крови относительный лимфоцитоз ещё более выражен на фоне отсутствия абсолютного лейкоцитоза (общее количество лейкоцитов в периферической крови составляет $4,5–4,9 \cdot 10^9$ экз/л). Показатель СОЭ также низкий – 2–5 мм/ч.

При микроскопическом изучении ткани удалённых миндалин первой существенной особенностью явилось отсутствие нейтрофильной инфильтрации у подавляющего большинства больных. Только в пяти случаях из 23 были обнаружены признаки гнойного инфильтрата разной степени выраженности: в одном случае – это сегментоядерные нейтрофилы в десквамированном комплексе многослойного эпителия, в трёх – нейтрофилы присутствуют в верхней части многослойного эпителия, в пятом – есть несколько участков инфильтрации многослойного эпителия нейтрофилами и в одном из участков нейтрофильный инфильтрат распространяется в низлежащую лимфоидную ткань (рис. 1). При этом

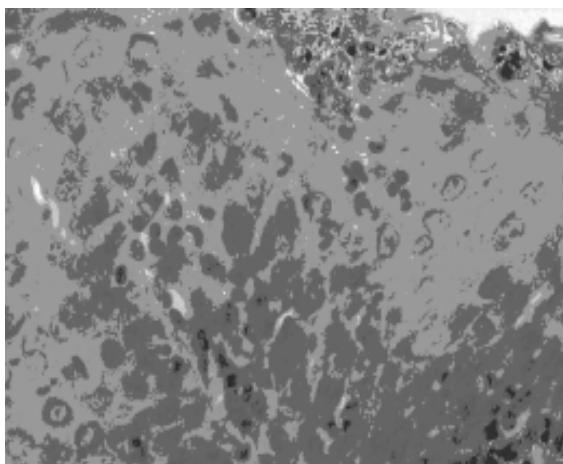


Рис. 1. Многослойный эпителий, покрывающий миндалины, пронизан лимфоцитами, а на поверхности формируется мелкий абсцесс с нейтрофилами.

Окраска гематоксилином и эозином, × 400

во всех миндалинах в наличии признаки усиленной продукции миндалинами лимфоцитов, которые мигрируют через многослойный эпителий на поверхность миндалин. Процесс миграции может быть настолько интенсивным, что среди лимфоцитов с трудом просматриваются эпителиоциты. То есть очевидно, что контакты между эпителиоцитами слабеют, и это открывает «ворота» для местного проникновения микробных тел в ткань миндалин.

Состояние лимфоидной ткани различное. Лимфоидные фолликулы обычно имеют светлый центр и картину «звёздного» неба, то есть большое количество макрофагов (рис. 2). Что касается сохранности лимфоид-

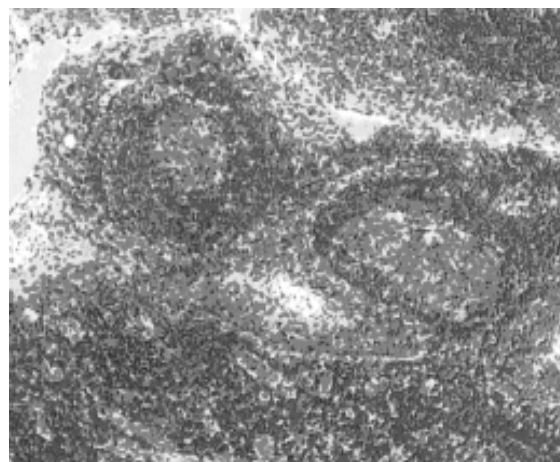


Рис. 2. Тонзиллярная ткань больного хроническим тонзиллитом. Лимфоидные фолликулы имеют крупный, активный светлый центр, в лимфоидной ткани много макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

ной ткани, то примерно в половине случаев наблюдается тенденция атрофизации, причём выраженная атрофия наблюдается только в шести случаях. Объём лимфоидной ткани существенно уменьшён, крипты расширены. При этом соединительнотканые септы утолщены, плотные, коллагенизированные. Довольно часто встречаются мелкие очаги дистрофического кальциноза.

Особо интересен субэпителиальный склероз в виде широкой полосы, которая отделяет эпителиальный пласт от лимфоидной ткани и, как видно на микропрепаратах, резко затрудняет процесс миграции лимфоцитов наружу (рис. 3). Формирование таких участков

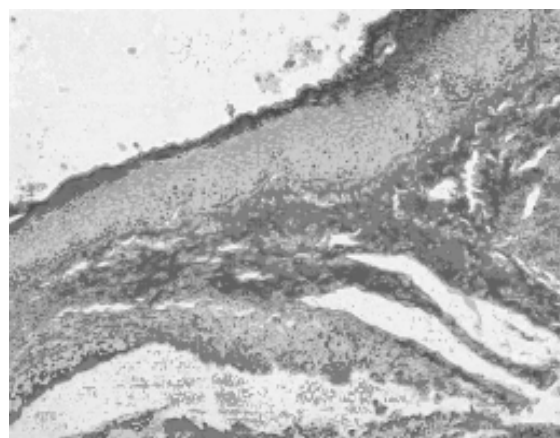


Рис. 3. Многослойный эпителий нёбных миндалин местами расположен на склерозированной строме. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

субэпителиального склероза, очевидно, обусловлено перенесёнными в прошлом обострениями тонзиллита с развитием гнойного воспаления с исходом в склероз. В таких миндалинах «миграционная нагрузка» на соседние участки эпителия, не имеющие субэпителиального склероза, резко возрастает; эпителий может быть абсолютно диссоциированным, разобщённым. Соединительнотканые септы миндалин, то есть собственная пластинка, во всех случаях имеют признаки васкулита с периваскулярным круглоядерным лейкоцитарным инфильтратом (рис. 4). Наличие в строме миндалин отёка и

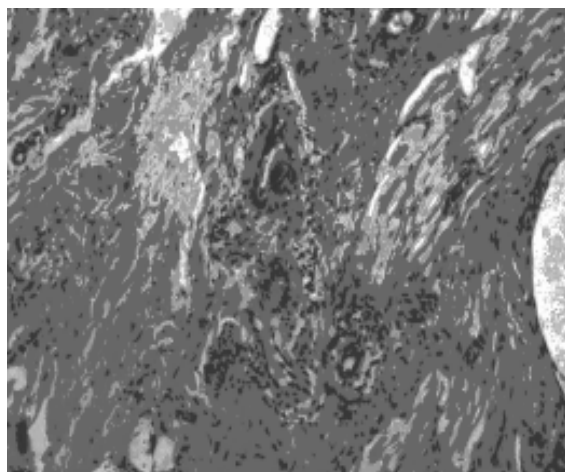


Рис. 4. Соединительнотканые септы миндалин. Мелкие сосуды в состоянии макрофагально-лимфоцитарного васкулита, в одном из сосудов наблюдается тромбоз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

васкулита с макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией объясняет клинически определяемые признаки Гизе, Зака, Преображенского.

В большинстве случаев (17) миндалины гиперпластичны, то есть увеличены в размерах, с большим количеством активно функционирующих лимфоидных фолликулов, однако у большинства уже просматриваются, хотя и маловыраженные, признаки склероза. Удалось увидеть крипты, заполненные некротизированными массами, которые являются результатом коагуляционного некроза десквамирующегося с миндалин эпителия; при осмотре больного эти массы называют казеозными пробками. Однако ни в одном из наблюдаемых случаев гнойного воспаления в некротических массах, заполняющих крип-

ты, не отмечено. Формирование таких пробок можно объяснить следующим образом: очень интенсивная миграция лимфоцитов сквозь эпителий приводит к дискомплексации эпителиоцитов и их быстрой гибели (по сути происходит апоптоз эпителиоцитов); глубокие отделы крипт расширяются продуктом распада эпителиоцитов, приобретают неправильную форму. Эти массы довольно плотные, и самостоятельный процесс их выхода на поверхность через устье крипты становится невозможным. О том, что в этих случаях эпителий миндалин интенсивно обновляется, то есть гибнет и пролиферирует, свидетельствует обнаружение участков очень толстого эпителиального покрова с фигурами митоза в базальном слое и отсутствием базальной мембраны эпителия, что связано с незрелостью эпителиальных клеток.

Известно, что процесс пролиферации лимитирован количеством возможных митозов. Действительно, встречаются участки не только гиперплазированного, но и атрофического, то есть малослойного эпителия, где можно предположить наличие недостаточной регенерации. Кроме того, атрофия эпителия развивается и в участках с субэпителиальным склерозом в связи с ухудшением возможностей питания эпителия.

Сопоставляя клинические особенности анализируемых случаев и микроскопические особенности нёбных миндалин, удалённых оперативным путём, можно предположить, что состояние хронического воспаления миндалин, вероятно, обусловлено не гноеродной инфекцией, а вирусной [7]. Клиническое обоснование такого вывода – это наличие у всех больных относительного лимфоцитоза (51–57 %) при отсутствии лейкоцитоза ($4,5\text{--}5,1 \cdot 10^9$ экз/л). Морфологическое обоснование состоит в том, что в большинстве случаев не обнаружено сегментоядерной инфильтрации ткани миндалин, тогда как в стромальных элементах имеет место картина васкулита с макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией, а лимфоидная ткань гиперплазирована, и увеличенное количество лимфоцитов мигрирует на поверхность миндалин. Можно также предположить, что только повреждённый эпителиальный барьер «открывает дорогу» бактериальной инфекции. Диссоциация эпителиоцитов мигри-

руючими лимфоцитами при гиперпродукции лимфоцитов и ухудшение питания эпителия в связи с перенесёнными острыми бактериальными тонзиллитами и развитием субэпителиального склероза значительно ослабляют эпителиальный барьер нёбных миндалин и делают возможным развитие гнойного тонзиллита.

Выводы

Проведённый клинично-анатомический анализ случаев тонзиллэктомии показал, что между обострениями ткань нёбных миндалин чаще покрыта полноценным многослойным эпителием, который защищает лимфоидную ткань от проникновения микрофлоры полости рта. Состояние лимфоидной ткани в исследованных случаях варьирует от гиперпластичного до атрофического в разной степени. Признаки минимального поверхностного гнойного воспаления – приблизительно толь-

ко у каждого пятого больного. Некротические массы в криптах миндалин – без признаков гнойного воспаления. Во всех анализируемых случаях имеет место картина гиперпродукции лимфоцитов и усиленной миграции их на поверхность миндалин. Сделано предположение о наличии у всех больных хронической вирусной инфекции с поражением ткани миндалин, основанное на картине отёка и макрофагально-лимфоцитарного васкулита стромы миндалин, а также относительного лимфоцитоза у больных при отсутствии лейкоцитоза. Периодически имевшие место бактериальные обострения тонзиллита при завершении их привели к формированию субэпителиального склероза.

Выявленные особенности и параллели в процессе клинично-морфологического анализа случаев тонзиллэктомии могут стать основой усовершенствования диагностики и лечения хронического тонзиллита.

Список литературы

1. *Мітін Ю.В.* Хронічний тонзиліт: сучасний стан проблеми та шляхи її вирішення [Електронний ресурс] / Ю.В. Мітін, Ю.В. Шевчук // *Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2007. – № 3. – Режим доступа до журн.: <http://immuno.health-ua.com/article/98.html>
2. *Оториноларингология : национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна.* – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 682–692.
3. *Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов: проблемы и достижения (по материалам ежегодной традиционной весенней конференции Украинского научного медицинского общества оториноларингологов) [Електронний ресурс] // Здоров'я України.* – 2009. – С. 54–55. – Режим доступа : <http://health-ua.com/articles/3871.html>
4. *Чистякова В.Р.* Ангина и хронический тонзиллит (аналитический обзор) / В.Р. Чистякова // *Вестник оториноларингологии.* – 2012. – № 1. – С. 68–76.
5. *Пальчун В.Т.* Развитие проблемы хронического тонзиллита / В.Т. Пальчун // *Вестник оториноларингологии.* – 2006. – № 6. – С. 7–8.
6. *Актуальность проблемы хронического тонзиллита / А.И. Крюков, Г.Н. Изотова, А.Ф. Захарова [и др.] // Вестник оториноларингологии.* – 2009. – № 5. – С. 4–6.
7. *Арефьева Н.А.* Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы / Н.А. Арефьева // *Вестник оториноларингологии.* – 2012. – № 6. – С. 10–13.

А.С. Журавльов, Г.І. Губіна-Вакулік, Мані Ханс

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ТОНЗИЛЕКТОМІЇ

Вивчено 23 випадки тонзилектомій, здійснених в ЛОР-відділенні Харківської обласної клінічної лікарні. Показано, що між загостреннями тканина піднебінних мигдалин частіше покрита повноцінним багат шаровим епітелієм, який захищає лімфоїдну тканину від проникнення мікрофлори порожнини рота. Стан лімфоїдної тканини варіює від гіперпластичного до атрофічного в різному ступені. Ознаки мінімального поверхневого гнійного запалення – приблизно тільки у кожного п'ятого хворого. Некротичні маси епітеліального походження в криптах мигдалин – без ознак гнійного запалення. В усіх аналізованих випадках спостерігається картина гіперпродукції лімфоцитів і посиленої міграції їх на поверхню мигдалин. Зроблено припущення про наявність у

всіх хворих хронічної вірусної інфекції з ураженням тканини мигдалин. Субепітеліальний склероз, що спостерігали в частині випадків, – це результат завершення бактеріальних загострень тонзиліту, які періодично мали місце у хворого.

Ключові слова: *хронічний тонзиліт, клініка, гістологія.*

A.S. Zhuravlev, G.I. Gubina-Vakulik, Manee Hans

CLINICO-PATHOMORFOLOGIC ANALYSIS OF CASES TONSILLECTOMY

Studied 23 cases of tonsillectomy which were performed in the ENT department of the Kharkiv Regional Hospital. Clinical features of each case was considered, comparing with the histological features of the removal of the tonsils. It was that the tissue between exacerbations of the tonsils often covered with a full-layered epithelium that protects lymphoid tissue penetration of oral microflora. The state of lymphoid tissue, ranging from atrophic hyperplastic to a different degree. Signs of a minimum surface of purulent inflammation – only about one in five patients. Notes that the necrotic masses in the crypts of the tonsils – with no signs of purulent inflammation. In all cases there is a picture of the analyzed overproduction of lymphocytes and enhanced their migration to the surface of the tonsils. It is suggested that all patients with a chronic viral infection of the tonsils with tissue damage. Subepithelial sclerosis observed in some cases is the result of the completion of periodically occurring bacterial exacerbations of tonsillitis.

Key words: *chronic tonsillitis, clinic, histology.*

Поступила 03.06.13

УДК 579. 861.2+612.115.1:616.5

Н.Ю. Лебедєва

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ФІБРИНОЛІТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАКТЕРІЙ РОДУ *STAPHYLOCOCCUS*, ІЗОЛЬОВАНИХ З ПОВЕРХНІ ШКІРИ

Визначено фібринолітичні властивості стафілококів різних видів, які отримано з поверхні шкіри – однієї з екологічних ніш організму людини. Здатність до фібринолізу встановлювали по утворенню прозорих зон лізису навкруги колоній бактерій на живильному середовищі із 20%-вою плазмою людини. Встановлено, що бактерії виду *S. aureus*, які вегетували на поверхні шкіри у кількості 13,1 % від загальної кількості вилучених мікроорганізмів, посіли перше місце за кількістю здатних до фібринолізу штамів (91,3 %).

Ключові слова: *фібриноліз, стафілококи, поверхня шкіри.*

На сьогодні існує не так багато наукових робіт, присвячених вивченню фібринолізину, незважаючи на те, що фібринолітична активність стафілококів була відкрита ще на початку минулого століття [1]. Бактеріологічні лабораторії практично не використовують тест на фібринолізин при дослідженні стафілококів, у той час як 80–90 % штамів *S. aureus* мають фібринолітичні властивості [1–5]. При цьому фібринолітична активність є властивістю усіх патогенних стафілококів, яка закріплена генетично, але може бути втрачена в певних умовах існування.

Метою дослідження було визначення фібринолітичної активності стафілококів різних видів, які були представниками однієї екологічної ніші – поверхні шкіри людини.

Матеріал і методи. Поверхня шкіри хворих на різні види травм була колонізована 175 штамми стафілококів, які розподілилися за видами наступним чином: *S. aureus* – 23, *S. epidermidis* – 87 та *S. saprophyticus* – 65 штамів

Фібринолітичну активність досліджуваних бактерій визначали у відповідності з методичними рекомендаціями [6]. До 2 % розплавленого МПА додавали 20 % плазми людини, суміш нагрівали на водяній бані при

70 °С протягом 5 хв до помутніння. Потім середовище розливали у стерильні чашки Петрі та підсушували. Дослідні культури засівали бляшками на поверхню середовища та витримували посіви у термостаті протягом 24 год при температурі 37 °С. Фібринолітичну активність визначали по утворенню прозорих зон навкруги макроколоній. Ці прозорі зони є обумовленими лізисом фібрину, тобто підтверджують здатність бактеріального штаму синтезувати фібринолізин.

Отримані дані обробили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням t-коефіцієнта Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення. Поверхня шкіри у хворих на різні види травм була колонізована в основному трьома видами стафілококів (таблиця).

Найбільш численним виявився вид *S. epidermidis* (кількість штамів – 87, що дорівнює 49,7 %), тобто половина виділених з поверхні шкіри штамів представлена епідермальними стафілококами. Цей факт є закономірним, бо даний вид бактерій представляє нормальну мікрофлору шкіри людини. З поверхні шкіри також були ізольовані штами *S. saprophyticus* у кількості 65 (37,1 %). Цей вид бактерій часто виді-

© Н.Ю. Лебедєва, 2013

Фібринолітична активність стафілококів, які виділені з поверхні шкіри

Вид бактерій	Індекси	Кількість ізольованих штамів	Кількість штамів, які можуть розчиняти фібрин	Кількість штамів, здатних до фібринолізу, %	t	p≤0,05; p*≤0,01
<i>S. aureus</i>	д	23	21	91,3+5,9	6,4 3,3	де* дж*
<i>S. epidermidis</i>	е	87	35	40,2+5,3	6,4	де
<i>S. saprophyticus</i>	ж	65	47	63,0+6,0	3,3	дж
Усього	з	175	103	58,8+3,6	4,7	дз*

ляється з поверхні шкіри людей, хоча його не відносять до її нормальної мікрофлори. Щодо патогенних стафілококів, то за кількістю виділених штамів вони опинилися на останньому місці (13,1 % від загальної кількості ізолятів). Отримані результати підтверджують загальні положення про процес мікробної колонізації організму людини.

Зовсім інша картина розгортається при розгляді кількості штамів стафілококів, які мають властивість виділяти фермент фібринолізин і, відповідно, розчиняти фібрин плазми крові людини. За кількістю активних у відношенні до фібринолізу штамів перше місце належить виду *S. aureus* (91,3 %). При цьому відмічено достовірне домінування за кількістю штамів *S. aureus* по відношенню до *S. epidermidis* (p≤0,01) та *S. saprophyticus* (p≤0,05), кількість яких становила 40,2 та 63,0 % відповідно (таблиця). Достовірною різницею є і відношення штамів *S. aureus* до загальної кількості штамів стафілококів, які були ізольовані з поверхні шкіри (58,8 %).

Таким чином, серед загальної кількості виділених штамів (13,1 %) патогенні стафілококи навіть при найменшій кількості є абсолютними лідерами в питанні синтезу фібринолізину. Цей результат, імовірно, є ще одним підтвердженням того, що стафілококовий фібринолізин є «ферментом агресії».

Штами *S. epidermidis*, які виділяли фібринолізин, мали найменшу кількість (40,2 %) у порівнянні з іншими видами. За загальною

кількістю штамів *S. epidermidis* складала 87 %, а за кількістю штамів з фібринолітичною активністю вони опинилися на останньому місці. Можливо, це пов'язано з тим, що поверхня шкіри є для цього виду бактерій екологічною нішею, а саме епідермальні стафілококи складають найбільшу групу представників нормальної мікрофлори поверхні шкіри. Тому цей вид мікроорганізмів не синтезує фібринолізин у нормальних умовах.

Вид *S. saprophyticus* за кількістю штамів з фібринолітичною активністю посів друге місце після патогенних стафілококів. Це можна пояснити тим, що бактерії *S. saprophyticus* не є постійними представниками поверхні шкіри людини та при деяких умовах існування на шкірі можуть бути здатними до секреції такого ферменту, як фібринолізин.

Висновки

1. Встановлено достовірне домінування за кількістю здатних до синтезу фібринолізину штамів *S. aureus* (91,3 %) по відношенню до видів *S. epidermidis* (40,2 %) та *S. saprophyticus* (63,0 %).

2. Вид *S. saprophyticus* виявив високий рівень фібринолітичної активності (63,0 %).

3. Вид *S. epidermidis* за загальною кількістю штамів, ізольованих з поверхні шкіри, складав максимальну кількість (87,0 %). Щодо фібринолітичних властивостей, то епідермальні стафілококи за цією ознакою опинилися на останньому місці (40,2 %).

Список літератури

1. Бердзулишвили Э.М. Фибринолитическая активность патогенных стафилококков различного происхождения / Э.М. Бердзулишвили, Т.И. Афанасьева, А.П. Алергант // Лаб. дело. – 1973. – № 6. – С. 332–334.
2. Гладько В.В. Секретируемые факторы защиты стафилококков в формировании длительного или рецидивирующего течения стафилодермии / В.В. Гладько, Н.Н. Кахишвили // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 5. – С. 76–77.

3. *Игнатов В.В.* Биохимия стафилококка / В.В. Игнатов. – Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1975. – 145 с.
4. *Мельников Н.И.* «Ферменты патогенности» и токсины бактерий / Н.И. Мельников, В.Н. Мельников, М.Г. Гимранов. – М.: Медицина, 1969. – 251 с.
5. *Ломницкая В.Б.* Дифференциально-диагностическое значение некоторых ферментативных свойств стафилококков / В.Б. Ломницкая, Т.С. Зимос // Гематологические и другие актуальные вопросы лабораторной диагностики. – Вильнюс, 1978. – С. 158–161.
6. Методические рекомендации по бактериологическому контролю молока. – М., 1984. – 33 с.
7. Учебное пособие по медицинской статистике / под ред. проф. Е.Я. Белицкой. – Л.: Медицина, 1972. – 174 с.

Н.Ю. Лебедева

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАЗНЫХ ВИДОВ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ С ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ

Определены фибринолитические свойства стафилококков разных видов, полученных с поверхности кожи – одной из экологических ниш организма человека. Способность к фибринолизу устанавливали по образованию прозрачных зон лизиса вокруг колоний бактерий на питательной среде с 20%-ной плазмой человека. Установлено, что бактерии вида *S. aureus*, которые вегетировали на поверхности кожи в количестве 13,1 % от общего количества выделенных микроорганизмов, заняли первое место по количеству способных к фибринолизу штаммов (91,3 %).

Ключевые слова: фибринолиз, стафилококки, поверхность кожи.

N.Yu. Lebedeva

FIBRINOLYTIC PROPERTIES OF THE DIFFERENT STAPHYLOCOCCI SPECIES WHICH WERE ISOLATED FROM SKIN SURFACE

Purpose of investigation is determination of fibrinolytic properties different Staphylococcal species, which are representatives of biotope – skin surface. Fibrinolytic activity was determined with lytic zones surround of bacterial colonies appear on the nutrient medium with 20 % human's serum. Bacteria of species *S. aureus*, which are vegetated on the skin in amount 13.1 % from general amount of microorganisms, were more active in fibrinolysis then other staphylococcal species (91.3 %).

Key words: fibrinolysis, staphylococci, surface of skin.

Поступила 26.07.13

УДК 579.8:615.281:615.33:616-001.17-092.4

В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Г.В. Сіріца

Харківський національний медичний університет

**ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ МАНУКИ
ТА ЇЇ КОМБІНАЦІЙ З АНТИБІОТИКАМИ
ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ЗБУДНИКІВ ОПІКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ
В ДОСЛІДАХ IN VITRO**

В ході дослідження виявлено синергізм протимікробної дії ефірної олії мануки та ряду антибіотиків по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників опікової інфекції. Встановлено, що найефективнішими були комбінації олії мануки з азитроміцином, доксицикліном, цефоперазоном та цефотаксимом. Зроблено висновок, що олія мануки може бути рекомендована не тільки як самостійний препарат, але і як базовий компонент для створення нових лікарських препаратів.

Ключові слова: *опікова інфекція, ефірна олія мануки, антибіотики.*

Місцеве використання антибактеріальних препаратів у хворих з термічними ураженнями займає одне з головних місць у комплексному лікуванні опечених, обмежуючи ризик виникнення інфекційних ускладнень, у тому числі генералізації інфекції [1]. Було запропоновано і використовується багато препаратів і засобів для місцевого лікування опікових ран, і їх перелік постійно поповнюється [2].

Поширення полірезистентних штамів мікроорганізмів – збудників опікової інфекції диктує необхідність раціонального використання існуючих і пошуку нових ефективних антимікробних препаратів.

Одним із таких препаратів є ефірна олія мануки (*Leptospermum scoparium*) із Нової Зеландії, яка ефективно протидіє широкому спектру бактерій і має виражені антивірусні, протигрибкові властивості [3]. Ефірні олії, окрім антимікробної дії, прискорюють репаративні процеси в рані, мають виражений ранозагоюючий ефект. Мікроорганізми при тривалому контакті з ефірними оліями не набувають до них резистентності, що є суттєвою їх перевагою перед іншими антибактеріальними препаратами [4].

Метою роботи було вивчення впливу олії мануки на протимікробну активність антибіотиків в досліді *in vitro*.

Матеріал і методи. В якості тест-культур використовували еталонні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 5505, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* XZ 4636, *Proteus mirabilis* ГІСК 160208, *Micrococcus luteus* ATCC 4698, *Sarcina lutea* ATCC 9431, *Candida albicans* ВКПГУ 401/НСТС 885-653, а також клінічні штами, виділені від хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в опіковому комунальному закладі охорони здоров'я обласної клінічної лікарні «Центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф» (м. Харків). Всього було досліджено 10 еталонних і 8 клінічних штамів.

Антибактеріальну і протигрибкову активність ефірної олії мануки в досліді *in vitro* вивчали методами двократних серійних розведень і дифузії в агар відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 [5] та рекомендацій Міжнародного комітету клі-

© В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Г.В. Сіріца, 2013

нічних лабораторних стандартів (NCCLS, 2002) [6].

При визначенні МПК олії мануки у зв'язку з її нерозчинністю у воді використовували 5%-вий Твін 80 для її перетворення в емульсію, яка змішується з водними розчинами. Концентрація олії мануки варіювала від 0,02 до 9,6 % w/v і становила 5,12; 2,56; 1,28; 0,64; 0,32; 0,16; 0,08; 0,04; 0,02; 0,01 об'ємн. проц. Мікробне навантаження було близько 107 КУО/мл.

Для вивчення сумісної дії олії мануки й антибіотиків використовували метод дифузії в агар. В розплавлений і охолоджений до

ками. Після інкубації в термостаті при 37 °С протягом 48 год вимірювали зони пригнічення росту навколо диска. МПК і діаметри зон затримки росту визначали як середнє значення трикратних повторів для кожного мікроорганізму. Отримані результати статистично обробили [7].

Результати та їх обговорення. Дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності олії мануки методом серійних розведень показало, що як грамполозитивні, так і грамнегативні бактерії, а також гриби роду *Candida* виявили чутливість до даної речовини (табл. 1). Причому як стандартні, так і клініч-

Таблиця 1. Протимікробна активність олії мануки по відношенню до еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів

Штами	Вид мікроорганізма	МПК, об'ємн. проц.		Діаметр зон затримки росту, мм
		власні результати	за даними [8]	
<i>Грамполозитивні бактерії</i>				
Еталонні	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,080	0,078	33,00 1,20
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	0,080	0,078	30,00±1,20
	<i>M. luteus</i> ATCC 4698	0,020	0,020	–
	<i>S. lutea</i> ATCC 9431	0,080	0,078	–
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0,160	0,156	33,00 1,50
Клінічні	<i>S. aureus</i> 3465	0,160	–	30,00±2,00
	<i>S. aureus</i> 1823	0,080	–	28,00±1,60
	<i>S. epidermidis</i> 1748	0,160	–	27,00±1,80
	<i>S. epidermidis</i> 1924	0,160	–	25,00±0,80
<i>Грамнегативні бактерії</i>				
Еталонні	<i>E. coli</i> ATCC 25922	2,56	2,50	12,00±0,60
	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	5,12	5,00	12,00±0,60
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2,56	2,50	0
	<i>P. vulgaris</i> XZ 4636	5,12	5,00	14,00±0,80
	<i>P. mirabilis</i> ГІСК 160208	5,12	–	15,00±0,60
Клінічні	<i>E. coli</i> 160	5,12	–	10,00±0,80
	<i>K. pneumoniae</i> 89	5,12	–	12,00±0,60
	<i>P. vulgaris</i> 44	5,12	–	12,00±0,60
	<i>P. aeruginosa</i> 1030	5,12	–	0
<i>Гриби</i>				
Еталонні	<i>C. albicans</i> NCTC 885-653	0,64	0,625	15,00 0,60

45 °С агар вносили спиртовий розчин олії мануки в концентрації 70 мкг/мл, або 0,007 об'ємн. проц. Суспензію мікроорганізму в концентрації $2 \cdot 10^9$ КУО/мл рівномірно розподіляли по поверхні охолодженого агару, після чого розміщували стандартні диски з антибіоти-

ні штами грамполозитивних бактерій виявили чутливість до значно нижчих МПК (від 0,02 до 0,16 об'ємн. проц.), ніж грамнегативні бактерії. Серед останніх найчутливішими виявилися стандартні штами *E. coli* ATCC 24923 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 з МПК

2,56 об'ємн. проц. Інші досліджені стандартні та клінічні штами синьогнійної палички, клебсієли та протейя мали чутливість до МПК 5,12 об'ємн. проц. Стандартний штам *S. albicans* ВКПГУ 401/НСТС 885-653 характеризувався чутливістю до МПК 0,64 об'ємн. проц.

Отримані нами дані в цілому співпадають з даними, описаними в роботі [8]. На різницю в чутливості до ефірних олій у грампозитивних і грамнегативних бактерій вказують і автори [9–11]. А.С. Бондаренко зі співавт. [9] відмічають, що із 700 видів вивчених ними лікарських рослин більше 80 % видів продукують речовини, активні по відношенню до грампозитивних бактерій, і тільки у 2 % досліджених видів рослин виявлені інгібітори грамнегативних бактерій. Специфіка дії ефірних олій на мікроорганізми може зумовлюватися як фізіологією самих мікробних клітин, так і різним хімічним складом олій.

Як видно із даних табл. 1, результати, отримані методом дифузії в агар, співпадають з результатами, отриманими методом серій-

B. subtilis АТСС 6633 (33 мм). Діаметри затримки росту клінічних штамів стафілококів і стрептококів варіювали від 25 до 30 мм.

Однак, незважаючи на високі протимікробні властивості олій мануки, ми вважаємо доцільним подальше вивчення можливості підвищення її активності, насамперед шляхом введення до складу препаратів на основі олій мануки антибіотиків.

Відомо, що ефірні олії та антибіотики проявляють синергізм у вигляді потенціювання ефектів протимікробної дії. Олії монарди, базилика, евкаліпту, коріандру, лаванди, азулену з успіхом використовуються різними авторами в комплексному лікуванні інфікованих опіків [4]. Крім того доведено, що ефірні олії базилика та монарди підвищують ефективність деяких антибіотиків, наприклад, стрептоміцину та еритроміцину в 4–10 разів [4]. Це явище має суттєве значення для клінічної практики, оскільки дає можливість не тільки підвищити активність антибіотиків, але й знизити їх дозу. При цьому ефірні олії сприяють покращенню

Таблиця 2. Антибактеріальна активність олій мануки в комбінації з антибіотиками (діаметри зон)

Вид мікроорганізму	Показники	Азитроміцин	Амікацин	Доксициклін	Офлоксацин
<i>S. aureus</i> АТСС 25923	К	21,0 ± 1,5	15,0 ± 1,0	25,0 ± 1,5	21,0 ± 1,5
	1 %	25,0 ± 0,6*	17,0 ± 0,6	29,0 ± 0,6*	22,0 ± 0,6
<i>E. coli</i> АТСС 25922	К	20,0 ± 0,6	15,0 ± 1,5	13,0 ± 0,6	27,0 ± 1,0
	1 %	21,0 ± 0,6	15,0 ± 0,6	20,0 ± 0,6*	30,0 ± 1,0*
<i>K. pneumoniae</i> АТСС 5055	К	8,0 ± 1,0	13,0 ± 1,5	7,0 ± 0,6	30,0 ± 0,6
	1 %	10,0 ± 0,6	17,0 ± 1,5*	10,0 ± 0,6*	30,0 ± 0,6
<i>P. aeruginosa</i> АТСС 27853	К	20,0 ± 0,6	15,0 ± 1,5	0	18,0 ± 1,0
	1 %	25,0 ± 1,0*	17,0 ± 0,6	0	20,0 ± 1,0
<i>P. aeruginosa</i> АТСС 9027	К	16,0 ± 1,5	18,0 ± 1,0	9,0 ± 0,6	20,0 ± 0,6
	1 %	20,0 ± 0,6*	20,0 ± 0,6	9,0 ± 1,5	21,0 ± 0,6
<i>P. vulgaris</i> XZ 4636	К	0	11,0 ± 1,1	0	26,0 ± 0,6
	1 %	13,0 ± 1,0*	14,0 ± 0,6*	12,0 ± 1,0*	30,0 ± 0,6*
<i>P. mirabilis</i> 160208	К	20,0 ± 0,6	12,0 ± 0,6	10,0 ± 0,6	25,0 ± 0,6
	1 %	20,0 ± 1,1	15,0 ± 0,6*	10,0 ± 1,0	26,0 ± 0,6

Примітка. К (контроль) – активність антибіотиків; 1 % – активність комбінації антибіо-

них розведень. За даними методу дифузії в агар, грампозитивні бактерії були більш чутливими до олій мануки, ніж грамнегативні. Найбільші діаметри затримки росту відмічалися у *S. aureus* АТСС 25923 (33 мм) та

цитологічної картини ранових виділень, прискорюють репаративні процеси в рані, дають виражений ранозагоюючий ефект і можуть бути рекомендовані для включення в комплексне лікування інфікованих ран.

З цією метою нами оцінювалася можливість сумісного використання олії мануки і деяких антибіотиків. Результати дослідження наведені в табл. 2.

По відношенню до *S. aureus* встановлено синергізм дії олії мануки з азитроміцином, цефуроксимом, цефоперазоном, кліндаміцином та фузидином. Достовірне підвищення активності цефоперазону виявлено щодо всіх досліджених штамів, крім *P. vulgaris* і *P. mirabilis*. Олія мануки потенціює також дію цефотаксиму по відношенню до всіх досліджених грамнегативних мікроорганізмів. Доксидиклін і офлоксацин були ефективнішими в комбінації з олією мануки щодо *E. coli*, *K. pneumoniae* та *P. vulgaris*. Синергізм дії спостерігався при комбінації амікацину з олією мануки щодо *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* та *P. vulgaris*. Ефективною була також комбінація азитроміцину з олією мануки по відношенню до *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* та *P. mirabilis*.

по відношенню до еталонних штамів мікроорганізмів за даними методу дифузії в агар затримки росту, мм)

Цефазолін	Цефуроксим	Цефоперазон	Цефотаксим	Кліндаміцин	Фузидин
26,0±0,6	8,0 1,5	18,0±0,6	8,0±1,0	16,0±1,5	24,0±1,0
26,0±0,6	12,0±0,6*	21,0±0,6*	10,0±0,6	20,0±0,6*	30,0±1,0*
15,0±0,6	0	20,0±0,6	15,0±0,6	0	0
15,0±0,6	0	25,0±1,5*	20,0±0,6*	0	0
0	6,0±1,0	6,0±0,6	11,0±1,5	0	0
0	7,0±1,0	12,0±1,1*	20,0±0,6*	0	0
0	0	13,0±1,0	0	0	0
0	0	16,0±1,0*	7,0±1,0*	0	0
0	0	15,0±0,6	0	0	0
0	0	20,0±1,0*	0	0	0
0	0	11,0±1,0	16,0±0,6	0	0
0	0	13,0±1,0	20,0±0,6*	0	0
0	7,0±0,6	16,0±0,6	15,0±0,6	0	0
0	7,0±1,1	16,0±0,6	20,0±0,6*	0	0

тиків з олією мануки; * $p \leq 0,05$.

Таким чином, одержані результати свідчать про те, що ефірна олія мануки проявляє синергізм дії з низкою антибіотиків по відношенню до грамположитивних і грамнегативних збудників опікової інфекції, її комбінації

з азитроміцином, доксицикліном, цефоперазоном та цефотаксимом можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення в якості компонентів лікарських форм для лікування місцевих інфекційних процесів.

Висновки

1. Олія мануки високоактивна щодо грамположитивних бактерій та грибів роду *Candida* і має помірну активність щодо грамнегативних факультативно-анаеробних бактерій.

2. Олія мануки потенціює протимікробні властивості низки антибіотиків, а саме азитроміцину, цефуроксиму, цефоперазону, доксицикліну по відношенню до грамположитивних і грамнегативних збудників опікової інфекції.

Перспективність дослідження. У зв'язку з вираженим посиленням дії антибіотиків на умовно-патогенні мікроорганізми олія мануки може бути рекомендована не тільки як

самостійний лікарський препарат, а і як базовий компонент для створення нових лікарських засобів, які можуть знайти використання для лікування ряду асоційованих інфекцій.

Список літератури

1. Крутиков М.Г. Антибиотикопрофилактика в комбустиологии / М.Г. Крутиков, А.Э. Бобровников // Комбустиология. – 2005. – № 4. – С. 34–37.
2. Алексеев А.А. Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых ран / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков // Комбустиология. – 2011. – № 45. – С. 25–32.
3. Манука (Лептоспермум метельчатый). Режим доступа: <http://www.aromajournal.com/efir/manuka.htm>
4. Николаевский В.В. Ароматерапия. Справочник / В.В. Николаевский. – М.: Медицина, 2009. – 197 с.
5. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.07. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twelfth Informational Supplement NCCLS Document M 100 – 54. – 2002. – Vol. 22, № 1.
7. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики / Дж. Поллард. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344 с.
8. Tairawhiti manuka oil. Режим доступа: <http://www.manuka-oil.com/antimicro.html>
9. Изучение антибиотических свойств некоторых лекарственных растений / А.С. Бондаренко, Б.Е. Айзенман, Д.Г. Затула [и др.] // Фитонциды. Экспериментальные исследования, вопросы теории и практики. – К.: Наук. думка, 1975. – С. 85–89.
10. Солдатченко С.С. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами / С.С. Солдатченко, Г.Ф. Кашенко. – Симферополь: Таврида, 2000. – 160 с.
11. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties / J. Reichling, P. Schnitzler, U. Suschke, R. Saller // Forsch Komplementmed. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 79–90. Режим доступа: <http://www.pranamonde.co.za/publication.pdf>

В.В. Минухин, Н.И. Коваленко, В.Л. Ткаченко, А.В. Сирица

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЭФИРНОГО МАСЛА МАНУКИ И ЕЁ КОМБИНАЦИЙ С АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОЖОГОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ОПЫТАХ IN VITRO

Выявлен синергизм противомикробного действия эфирного масла мануки и ряда антибиотиков в отношении условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей ожоговой инфекции. Установлено, что наиболее эффективными были комбинации эфирного масла мануки с азитромицином, доксициклином, цефоперазоном и цефотаксимом. Сделан вывод, что масло мануки может быть рекомендовано не только как самостоятельный препарат, но и как базовый компонент для создания новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ожоговая инфекция, эфирное масло мануки, антибиотики.

V.V. Minukhin, N.I. Kovalenko, V.L. Tkachenko, G.V. Siritsa

STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MANUKA ESSENTIAL OIL AND ITS COMBINATION WITH ANTIBIOTICS AGAINST CAUSATIVE AGENTS OF BURN INFECTION IN EXPERIMENTS IN VITRO

The antimicrobial synergism of manuka essential oil is combined with some antibiotics was discovered. Combinations of manuka essential oil with azithromycin, doxycycline, cefoperazone and cefotaxime were demonstrated the highest antimicrobial effect against germs of burn infection. These results suggested that manuka essential oil can be recommended as self-supporting preparation, as basic component for new medication creation

Key words: burn infection, manuka essential oil, antibiotics.

Поступила 27.06.13

УДК 616+615-001.27

*Л.И. Симонова-Пушкарь, В.З. Гертман**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
НАМН Украины», г. Харьков***МАРКЁРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРИ ФОТОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ
РАДИОИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ**

У больных раком молочной железы до и после курса лучевой терапии определяли фракционный состав сывороточного гидроксипролина. Параллельно с лучевой терапией ряд пациенток получали курс фотомагнитной терапии. В контроле после лучевой терапии существенно повышался уровень всех исследуемых фракций, особенно связанного гидроксипролина, что свидетельствовало об активации обмена и накопления коллагена. При фотомагнитной терапии уровень связанного и суммарного гидроксипролина умеренно повышался, однако достоверно меньше, чем в контроле, что указывало на снижение интенсивности синтеза коллагена кожи. Эти факты свидетельствуют, что фотомагнитная терапия нормализует метаболизм коллагена кожи, нивелирует процессы фибротизации и развитие впоследствии лучевого фиброза. В перспективе фотомагнитная терапия может стать эффективным методом профилактики лучевого фиброза кожи для больных, получающих лучевую терапию.

Ключевые слова: гидроксипролин, коллаген, кожа, лучевая терапия, фотомагнитная терапия.

Лечение местных лучевых повреждений остаётся актуальной проблемой современной медицины. До последнего времени основным источником этих повреждений была лучевая терапия онкологических больных, при которой в зону облучения попадают также и здоровые ткани. Наиболее часто среди местных лучевых повреждений встречаются повреждения кожи, которая попадает в зону облучения практически при всех локализациях злокачественных опухолей [1, 2]. В последние годы местные лучевые повреждения всё чаще встречаются не только при радиационном лечении онкопатологии, но и при диагностике и терапии ряда соматических заболеваний в связи с внедрением новых, современных интервенционных процедур, которые выполняются под рентгеновским контролем, в частности в кардиохирургии [3, 4]. Нельзя также не учитывать возможность радиационных

аварий, военных столкновений или террористических актов, при которых может возникнуть большое количество местных лучевых повреждений [5]. Все эти ситуации требуют разработки новых методов профилактики и лечения лучевых поражений, в том числе местных лучевых повреждений кожи.

Ранее нами была продемонстрирована высокая эффективность фотомагнитной терапии для профилактики и лечения лучевых повреждений кожи во время курса лучевой терапии больных раком молочной железы после тотальной мастэктомии [6, 7]. Профилактическая эффективность проявлялась в значительном снижении частоты развития кожных реакций во время и после облучения, лечебная – в снижении степени тяжести лучевых реакций кожи, если они всё-таки развивались, а также в более полноценном восстановлении кожных покровов в зонах облучения [6, 7].

© Л.И. Симонова-Пушкарь, В.З. Гертман, 2013

Механизм позитивного действия фотомагнитной терапии на облучённую кожу неясен и требует дальнейшего изучения. В частности, представляет большой интерес изучение влияния фотомагнитной терапии на метаболизм основного белка кожи – коллагена в условиях действия ионизирующей радиации. О состоянии обмена коллагена можно судить по количеству его маркерной аминокислоты – гидроксипролина в органах и тканях. Изменения уровня гидроксипролина в сыворотке крови больных могут служить показателем нарушений обмена коллагена в критическом для данной патологии органе, в частности, при лучевой терапии – в облучённой коже. В сыворотке крови гидроксипролин обнаруживается в свободном и связанном с белками и пептидами виде. Свободный гидроксипролин отражает процессы деградации коллагена, а пептидно-связанный в большей степени указывает на интенсивность синтеза коллагена, поскольку основное его количество относится к фрагментам N-концевых пропептидов проколлагена I типа, которые отщепляются на конечных этапах синтеза в процессе формирования коллагена I типа, основного типа коллагена кожи [8]. Важное значение имеет соотношение свободного и связанного гидроксипролина, указывающее на степень активации обмена коллагена в целом [9].

В связи со сказанным целью настоящей работы явилось изучение воздействия фотомагнитной терапии на фракционный состав сывороточного гидроксипролина как основного показателя метаболизма коллагена у больных раком молочной железы в процессе лучевой терапии.

Материал и методы. Обследовано 25 больных раком молочной железы (ИБ–IIIA ст.) в возрасте 35–65 лет, которым после тотальной мастэктомии был назначен курс стандартной послеоперационной лучевой терапии. У всех пациенток диагноз имел гистологическое подтверждение. Исследование проведено под контролем комитета медицинской этики Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева при условии получения информированного согласия пациенток.

Все пациентки получали 4-недельный курс лучевой терапии на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» в класси-

ческом режиме, т. е. 20 сеансов, по 5 сеансов в неделю (РОД – 2,0 Гр, СОД – 40,0 Гр).

Обследованные больные были разделены на две группы: 1-я – контрольная – 10 пациенток с раком молочной железы, которые во время курса лучевой терапии получали стандартное лечение местных лучевых повреждений кожи; 2-я – основная – 15 пациенток с раком молочной железы, которые во время курса лучевой терапии получали фотомагнитную терапию. В контрольной группе для лечения кожных лучевых реакций применяли традиционные медикаментозные средства (5%-ный раствор ДМСО, масляный раствор облепихи, мази – солкосерил, актовегин и др.). В основной группе фотомагнитную терапию проводили при помощи фотонно-магнитных матриц «Барва-Флекс/Маг» (Харьков). Данная установка состоит из нескольких отдельных матриц в виде гибких пластин, каждая из которых содержит 24 фотодиода определённого цвета и дополнительную магнитную матрицу. Магнитная матрица также является пластиной, содержащей 24 отверстия, которые совпадают с 24 фотодиодами фотонной матрицы.

Пациенткам перед каждым сеансом гамма-облучения проводили ежедневные аппликации фотомагнитных матриц с фотодиодами красного ($\lambda_{\max} = 660$ нм) и синего ($\lambda_{\max} = 470$ нм) цвета в зонах облучения, а также в ряде акупунктурных точек (по 15 мин на каждую зону). В сыворотке крови определяли содержание общего, свободного и связанного оксипролина по П.Н. Шараеву с соавт. [10]. Нормой считали собственные данные – показатели сывороточного гидроксипролина у здоровых доноров (30 чел.).

Полученные данные статистически обработали [11]. Значимость различий определяли согласно t-тесту Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Перед началом лучевой терапии было проведено исследование всех видов сывороточного гидроксипролина, результаты которого представлены в таблице.

Биохимическое исследование сыворотки крови у 30 практически здоровых женщин показало, что среднее содержание суммарного гидроксипролина в сыворотке крови составляло $(20,14 \pm 0,68)$ мкмоль/л, $(11,6 \pm$

Влияние фотомангнитной терапии на фракционный состав гидроксипролина в сыворотке крови пациенток с раком молочной железы во время курса лучевого лечения (M±m)

Гидроксипролин, мкмоль/л	Здоровые люди (n=30)	Пациентки после тотальной мастэктомии			
		контрольная группа (n=10)		основная группа (фотомангнитотерапия) (n=15)	
		до лучевой терапии	после лучевой терапии	до лучевой терапии	после лучевой терапии
Свободный	11,6±0,40 (100)	12,4±0,66 (106,9)	14,57±0,49 (125,6)*#	12,48±0,59 (107,6)	13,13±0,48 (113,2)
Связанный	8,55±0,32 (100)	9,18±0,43 (107,4)	12,45±0,50 (145,6)*#	9,57±0,78 (111,9)	10,64±0,46 (124,4)*^
Суммарный	20,14±0,68 (100)	21,58±0,91 (107,1)	27,0±0,59 (134,1)*#	22,05±1,01 (109,5)	23,77±0,61 (118,0)*^
Отношение свободный/связанный, усл. ед.	1,360±0,032 (100)	1,350±0,077 (99,3)	1,170±0,072 (86,0)*#	1,30±0,124 (95,6)	1,32±0,071 (97,1)

Примечания: 1. В скобках указан %.

2. p<0,05; * различия достоверны по отношению к показателям группы здоровых доноров; # по отношению к показателям до лучевой терапии; ^ по отношению к показателям контрольной группы.

0,4) мкмоль/л – свободного гидроксипролина и (8,55±0,32) мкмоль/л – связанного.

Показатели фракционного состава гидроксипролина сыворотки крови больных раком молочной железы через две недели после тотальной мастэктомии и до начала лучевой терапии характеризовались преобладанием фракции свободного метаболита над фракцией связанного, хотя достоверных отличий по абсолютным показателям не отмечалось. Соотношение содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови к содержанию связанного находилось в пределах донорской нормы (1,35±0,077). Уровень суммарного гидроксипролина по сравнению с донорской группой имел тенденцию к повышению (на 7,1 %).

После проведения курса лучевой терапии в контрольной группе происходило достоверное повышение содержания всех сывороточных фракций гидроксипролина (на 25–45 % относительно нормы, p < 0,05). При этом преобладало увеличение количества связанного гидроксипролина на 45,6 % по отношению к показателям донорской группы и на 35,6 % по отношению к исходным показателям больных до начала лучевой терапии. Фракция свободного гидроксипролина также достоверно увеличивалась не только по отношению к нормальным значениям, но и к показателям свободного гидроксипролина в послеоперационный период. При этом отношение содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови к содержанию связанного понижалось на 14,0 % (p < 0,05).

Изменения в содержании изучаемых фракций метаболитов гидроксипролина происходило на фоне существенного увеличения суммарной концентрации гидроксипролина в сыворотке крови: на 27,0 % по отношению к показателям до лучевой терапии и на 34,1 % по отношению к показателям группы доноров (p < 0,05). Подобная картина может свидетельствовать об активации метаболизма коллагена в облучённой коже, включая процессы и распада, и синтеза данного белка. Однако уменьшение отношения свободного гидроксипролина к связанному указывает всё-таки на превалирование процессов синтеза и накопления коллагена.

В опытной группе подобных изменений не наблюдалось. Проведение фотомангнитной терапии достоверно уменьшало интенсивность метаболизма коллагена. Особенно это касалось процессов формирования новых молекул коллагена, о чём свидетельствует более низкое содержание (на 21,2 %, p < 0,05) связанного гидроксипролина в сыворотке крови больных опытной группы по отношению к таковому у пациенток контрольной группы. Одновременно и уровень суммарного гидроксипролина находился в пределах его содержания до лучевой и фотомангнитной терапии: (22,05±1,01) и (23,77±0,61) мкмоль/л соответственно, p > 0,05.

Следует отметить, что у пациенток опытной группы наблюдались на 12,4 % более низкие значения содержания фракции свободного гидроксипролина по сравнению с тако-

выми в контрольной группе. Отношение свободного гидроксипролина к связанному у больных с фотомангнитной терапией восстанавливалось до исходных значений ($p > 0,05$), т. е. активация метаболизма коллагена в облучённой коже у больных с фотомангнитной терапией имела место, однако её интенсивность была значительно ниже, чем в контрольной группе, в том числе интенсивность синтеза и накопления коллагена кожи.

Показатели метаболитов коллагена в основной группе указывают на эффективность проводимой фотомангнитной терапии в плане подавления избыточной активации метаболизма коллагена, причём как его биосинтеза, так и катаболических процессов. Пониженный уровень свободного гидроксипролина также свидетельствует о снижении активности дегенеративных изменений кожи в месте воздействия ионизирующей радиации.

Увеличение содержания свободного гидроксипролина в контрольной группе демонстрирует разрушение соединительной ткани в зоне облучения, а почти 1,5-кратное увеличение концентрации связанного и суммарного гидроксипролина может свидетельствовать об активации процессов коллагенообразования с развитием фиброза.

Следует учитывать, что неконтролируемая активация синтеза и накопления коллагена в облучённой коже и подлежащих тканях может приводить к её фибротизации, а в более поздние периоды – к развитию лучевого фиброза кожи, который довольно часто является нежелательным отдалённым последствием действия радиации. В этом случае фотомангнитное воздействие на кожу больных раком молочной железы в период проведения лучевой терапии снижает степень вмешательства радиационного фактора в метабо-

лизм коллагена кожи, препятствуя её фибротизации и развитию предпосылок для возникновения лучевого фиброза. Таким образом, фотомангнитная терапия может стать перспективным методом профилактики лучевого фиброза кожи для больных, получающих лучевую терапию.

Выводы

1. Лучевая терапия после тотальной мастэктомии у пациенток контрольной группы приводила к активации обмена коллагена в виде ускорения его биосинтеза и деградации, что сопровождалось увеличением содержания свободной и связанной фракций метаболита, а также суммарного содержания гидроксипролина в сыворотке крови больных.

2. Фотомангнитная терапия приводила к частичной нормализации метаболизма коллагена с уменьшением интенсивности катаболических и анаболических процессов, сопровождавшихся снижением содержания связанной фракции гидроксипролина в сыворотке крови до уровня, не имевшего достоверных отличий от исходного до лучевой терапии.

3. Воздействие на кожу в зоне облучения энергией света в оптическом диапазоне в сочетании с постоянным магнитным полем способствовало умеренному подавлению дегенеративных процессов в соединительной ткани, о чём свидетельствует нормализация уровня свободного гидроксипролина у пациенток опытной группы.

4. Фотомангнитное воздействие способно обеспечить большую стабильность метаболических процессов в коже и может стать перспективным методом профилактики лучевого фиброза кожи для больных, получающих лучевую терапию.

Список литературы

1. Пасов В.В. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы / В.В. Пасов, М.С. Бардычев // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 71–76.
2. Барабанова А.В. Местные лучевые поражения кожи / А.В. Барабанова // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2010. – Т. 55, № 5. – С. 79–84.
3. Slovut D. Cutaneous radiation injury after complex coronary intervention / D. Slovut // JACC Cardiovasc. Interv. – 2009. – Vol. 2, № 7. – P. 701–702.
4. Галстян И.А. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения / И.А. Галстян, Н.М. Надежина // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 31–36.

5. Местные лучевые поражения у населения: Пособие для врачей. Библиотека Всероссийской службы катастроф / Г.М. Аветисов, А.В. Барабанова, М.И. Грачев [и др.]. – М.: ВЦМК Защита, 2002. – 59 с.

6. Попередні результати застосування фотонно-магнітної терапії для профілактики та лікування променевої реакції шкіри у хворих на рак грудної залози з ад'ювантною променевою терапією / Л.І. Сімонова, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2012. – Т. XX, Вип. 2. – С.193–195.

7. Prevention and treatment of post-radiation skin reactions after radiation therapy of breast cancer with photo-magnetic therapy / L.I. Simonova-Pushkar, G.V. Kulinich, V.Z. Gertman, L.V. Belogurova // Abstracts of Laser Helsinki 2012 International Congress, Helsinki, Finland, 24–29 August 2012 // J. Europ. Platform for Photodynamic Medicine. – 2012. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. S29–S30.

8. Ким Л.Б. Содержание гликозаминогликанов и гидроксипролина в сыворотке крови у практически здоровых людей в зависимости от возраста, пола и группы крови / Л.Б. Ким, И.К. Никонова, А.Н. Путятин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 23–25.

9. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных и приобретенных коллагенозах / Т.А. Аскерова, Г.Т. Гасанова, А.Р. Керимова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 9. – С. 15–17.

10. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 7–9.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

Л.І. Сімонова-Пушкар, В.З. Гертман

МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ КОЛАГЕНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ФОТОМАГНІТНІЙ ТЕРАПІЇ РАДІОІНДУКОВАНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

У хворих на рак молочної залози до та після курсу променевої терапії визначали фракційний склад сироваткового гідроксипроліну. Паралельно ряд пацієнток отримували курс фотомангнітної терапії. В контролі після променевої терапії значно підвищувався рівень усіх досліджуваних фракцій, особливо зв'язаного гідроксипроліну, що свідчило про активацію обміну та накопичення колагену. При фотомангнітній терапії рівень зв'язаного і сумарного гідроксипроліну помірно підвищувався, але був вірогідно нижче за показники в контролі, що вказувало на зниження інтенсивності синтезу колагену шкіри. Ці факти показують, що фотомангнітна терапія нормалізує метаболізм колагену шкіри, нівелює процеси фібротизації та згодом розвиток променевого фіброзу. В перспективі фотомангнітна терапія може стати ефективним методом профілактики променевого фіброзу шкіри для хворих, які отримують променевою терапією.

Ключові слова: *гідроксипролін, колаген, шкіра, променева терапія, фотомангнітна терапія.*

L.I. Simonova-Pushkar, V.Z. Gertman

SERUM MARKERS OF COLLAGEN METABOLISM IN BLOOD OF BREAST CANCER PATIENTS AT PHOTOMAGNETIC THERAPY FOR RADIOINDUCED SKIN INJURIES

Fraction contents of the serum hydroxyproline were determined in breast cancer patients before and after the course of radiotherapy treatment. Along with radiotherapy treatment, patients were treated with photomagnetic therapy course. The controls after radiotherapy treatment increased significantly the levels of all studied fractions especially bound hydroxyproline that proved activated metabolism and collagen accumulation. At photomagnetic therapy levels of the bound and total hydroxyproline increased moderately but significantly less than in controls that indicated the reduced intensity of skin collagen synthesis. These findings give evidence that photomagnetic therapy normalizes skin collagen metabolism, levels fibrotization processes and development of the consequent radiation-induced fibrosis. In prospect, photomagnetic therapy may become an efficient method for prevention of the skin radiation-induced fibrosis for the patients along the radiotherapy treatment.

Key words: *hydroxyproline, collagen, skin, radiotherapy, photomagnetic therapy.*

Поступила 11.06.13

УДК 616.441–006–092.18

В.В. Хазієв, І.В. Сорокіна

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків
Харківський національний медичний університет*

ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ВУЗЛОВИХ ЕУТИРЕОЇДНИХ НЕОПЛАЗІЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Проведено імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до ендотеліну-1 в препаратах колоїдного зоба, фолікулярних аденом та раку щитовидної залози. Виявлено позитивну імунореактивність у 100 % випадків. Шляхом дослідження інтенсивності світіння визначено максимальну статистично вірогідну експресію рецепторів до ендотеліну-1 в тканинах фолікулярного, папілярного і медулярного раку щитовидної залози, що вказує на можливість розробки таргетної терапії онкологічної тиреоїдної патології на підставі активного пошуку речовин, здатних інгібувати рецептори до ендотеліну-1.

Ключові слова: *ендотелін-1, щитовидна залоза, вузловий зоб, фолікулярна аденома, папілярний рак, фолікулярний рак, медулярний рак.*

Ендотеліни (ЕТ) – група біологічно активних пептидів широкого спектра дії, які є найважливішими регуляторами функціонального стану ендотелію. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної та регіонарної гемодинаміки. Ці ефекти є найпотужнішими серед спричинюваних відомими досі агентами. Крім вазоконстрикторної дії, ЕТ беруть участь у регуляції росту клітин. ЕТ ідентифіковані в різних тканинах (легенях, нирках, мозку, периферичних ендокринних органах, плаценті та ін.) [1–3].

Відомо про існування трьох типів ЕТ: ЕТ-1, ЕТ-2 та ЕТ-3, які є продуктами трьох різних генів і мають виражені відмінності в структурі та судинній активності [2, 3]. Найбільш активним є ізомер ЕТ-1, який, на відміну від ЕТ-2 і ЕТ-3, утворюється не тільки в ендотелії, але й в гладких м'язах судин, нейронах, глії, мезангіальних клітинах нирок, печінці та інших органах. Він вважається причетним до ряду патологічних процесів (інфаркту міокарда, порушення ритму серця, легеневої та системної гіпертонії, атероскле-

розу, злоякісних новоутворень) [4, 5]. ЕТ-1 викликає збільшення кількості Т-лімфоцитів у тканинах і органах, що, у свою чергу, залучає інші імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, які продукують фактори, що стимулюють деструкцію патологічного вогнища і призводять до несприятливого прогнозу для нормальної репарації тканин [3, 6]. Деякими авторами було доведено, що макрофаги можуть диференціюватися в дві субпопуляції: перші мали здатність знищувати пухлинні клітини, інші – посилювати їх зростання. Вони характеризувалися як клітини з вираженими ефекторними властивостями, що можуть як брати участь у захисті мікроорганізмів і малігнізованих клітин, так і протидіяти їм. Макрофаги активно продукували різні біологічно активні речовини, у тому числі окис азоту, але його надмірна кількість у поєднанні з супероксидами призводила до синтезу пероксинітритів, які через ушкодження функції гемоглобіну викликали гіпоксію з порушенням процесів регенерації тканин [7, 8].

© В.В. Хазієв, І.В. Сорокіна, 2013

В літературі є дані про посилення експресії генів, що контролюють синтез ЕТ-1, рецепторів до ЕТ-1, а також ендотелінопереворюючого ферменту при експериментальній патології щитовидної залози, зокрема при утворенні зоба, викликаного тіоурацилом і дією з низьким вмістом йоду. Синтез ЕТ-1 також посилювався під впливом багатьох факторів, у тому числі цитокінів [9–11]. Отримано дані щодо рівнів ЕТ-1 і аутоантитіл до нього при аутоімунному тиреоїдиті (АІТ), які зростали у хворих на АІТ з субклінічним гіпотиреозом, але не мали очікуваного збільшення при АІТ з маніфестним гіпотиреозом [12].

Є дані і про участь системи ЕТ в патогенезі злоякісних новоутворень, однак даних імуногістохімічних досліджень щодо вузлової патології щитовидної залози зовсім мало і вони недостатньо інформативні [13–16].

Метою дослідження було визначення особливостей експресії рецепторів до ЕТ-1 в тканинах вузлової тиреоїдної патології злоякісного і доброякісного характеру.

Матеріал і методи. В дослідженні використаний операційний матеріал 124 хворих (18 випадків одно- та багатовузлового колоїдного зоба, 60 випадків тиреоїдних фолікулярних аденом, 14 нормофолікулярних, 16 макрофолікулярних, 15 мікрофолікулярних, 15 трабекулярних і солідних, 16 випадків фолікулярного раку щитовидної залози, 19 випадків папілярного раку щитовидної залози та 11 випадків медулярного раку), що були прооперовані у хірургічному відділенні клініки Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського. Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямым методом Кунса за методикою Brosnan [16]. Рецептори до ЕТ-1 визначали за допомогою моноклональних антитіл до ЕТ-1 (Chemicon, USA). В якості люмінесцентних міток використовували F(ab)-2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «ЛЮМАМ-И2» з використанням світлофільтрів ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Інтенсивність експресії ендотеліну-1 визначали на мікрофлюориметрі ФЕУ-35 і виражали в умовних одиницях, рівних струму, що протікає через вимірювальний прилад. Отримані дані обробляли за допомогою статистичних методів.

Результати та їх обговорення. Імуногістохімічне дослідження виявило експресію рецепторів до ЕТ-1 ендотелію судин у 100 % препаратів колоїдного багатовузлового зоба. Середня величина цього показника становила $(33,25 \pm 3,60)$ мкА і була найменшою серед усіх досліджуваних варіантів вузлової патології щитовидної залози.

Судинний ендотелій фолікулярних аденом також активно експресував поверхневі рецептори до ЕТ-1 у 100 % досліджуваних випадків, при цьому у порівнянні з групою колоїдного багатовузлового зоба інтенсивність світіння препаратів вірогідно посилювалася (таблиця). Дана закономірність зустрічалася в усіх варіантах доброякісних фолікулярних неоплазій щитовидної залози. Максимальна інтенсивність світіння була зареєстрована в препаратах трабекулярних і солідних фолікулярних аденом – $(53,56 \pm 5,0)$ мкА, але вірогідної різниці у порівнянні з іншими патоморфологічними типами тиреоїдних аденом виявлено не було.

Ендотелій судин злоякісних новоутворень щитовидної залози максимально експресував поверхневі рецептори до ЕТ-1 у 100 % випадків. Необхідно відмітити, що у порівнянні з фолікулярними аденомами щитовидної залози, незалежно від їх гістологічного типу, інтенсивність світіння препаратів була вірогідно вищою. Статистично значущої різниці між інтенсивністю експресії в групах фолікулярного раку, папілярного раку та медулярного раку не отримано (таблиця). Необхідно відмітити максимальне світіння в групі папілярного раку щитовидної залози – $(79,0 \pm 8,0)$ мкА.

Результати проведеного дослідження свідчать про різний характер ангиогенезу в залежності від патоморфологічного типу осередкової неоплазії щитовидної залози. Отримані в ході дослідження дані вказують на 100%-ву експресію ЕТ-1 в досліджуваних препаратах раку щитовидної залози, хоча інші автори отримали тільки 90 % імунопозитивних препаратів папілярного раку щитовидної залози і відсутність світіння рецепторів до ЕТ-1 для медулярного раку щитовидної залози [17]. Тим не менш, максимальні показники експресії рецепторів до ЕТ-1 в препаратах раку щитовидної залози підтверджують активну участь ЕТ

Інтенсивність світіння рецепторів до ET-1 в ендотелії судин вузлового колоїдного зоба і пухлин щитовидної залози, (M±m) мкА

Група спостереження		Інтенсивність світіння
Вузловий колоїдний зоб		33,25±3,60
Фолікулярна аденома	нормо	48,23±4,00*
	макро	48,98±5,00*
	мікро	48,44±3,00*
	трабекулярна і солідна	53,56±5,00*
Рак щитовидної залози	фолікулярний	76,00±7,50 [#]
	папілярний	79,00±8,00 [#]
	медулярний	77,00±6,00 [#]

Примітка. p<0,05; * у порівнянні з вузловим колоїдним зобом; [#] у порівнянні із трабекулярною і солідною аденомою.

в процесах канцерогенезу і проліферації злякисних новоутворень щитовидної залози [13, 15].

В даний час відомо, що ET взаємодіють з двома видами рецепторів: ендотелін-рецептором А (ETAR) і ендотелін-рецептором В (ETBR). ET-1 переважно зв'язується з ETAR, обумовлюючи вазоконстрикторний ефект. Також реалізацію ETAR-опосередкованого сигнального шляху пов'язують з проліферацією й антиапоптозним ефектом. Реалізація ETBR-сигнального шляху, навпаки, може стимулювати апоптоз і пригнічувати пухлинну прогресію. Оскільки ETBR також забезпечує виведення ET-1, передбачається, що інгібування ETBR може підвищувати рівень вмісту ET-1 і тим самим сприяти прогресії пухлини [18]. Відомо, що одним із таких препаратів є селективний антагоніст ETAR атразентан. Спорідненість атразентану до ETAR у 1800 разів більша, ніж до ETBR. Згідно з результатами попередніх клінічних досліджень отримано збільшення часу до

прогресування пухлини у хворих на рак передміхурової залози на фоні терапії атразентаном [19]. Таким чином, розробка препаратів, що селективно інгібують ETAR, може стати одним із напрямків у лікуванні раку щитовидної залози.

Висновки

1. Дослідження експресії рецепторів до ET-1 в препаратах вузлового колоїдного зоба, фолікулярних аденом щитовидної залози та злякисних тиреоїдних новоутворень виявило позитивну імунореактивність у 100 % випадків.

2. Максимальна статистично вірогідна експресія рецепторів до ET-1 зареєстрована в тканинах фолікулярного, папілярного та медулярного раку щитовидної залози.

3. Активний пошук речовин, які здатні інгібувати рецептори до ET-1, може призвести до розробки таргетної терапії раку щитовидної залози.

Список літератури

1. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» / О.А. Гомазков // Природа. – 2000. – № 5. – С. 5–7.
2. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 23–24.
3. Филяева Ю.А. Гомеостатические особенности ангиогенных факторов при заживлении раны гипертрофическим рубцом после маммопластики / Ю.А. Филяева, Т.Г. Тенчурина // Совр. проблемы науки и образования. – 2007. – № 2. – С. 73–74.
4. Ватутин Н.Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101–106.
5. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 81–87.

6. *Carncek P.* Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevation in patients in cardiovascular shock / P. Carncek, D.J. Stewart // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1989. – № 161. – P. 562–567.
7. *Бережная Н.М.* Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли / Н.М. Бережная // *Онкология*. – 2009. – Т. 11, № 1 (39). – С. 6–17.
8. Expression of the endothelin axis in noninvasive and superficially invasive bladder cancer: relation to clinicopathologic and molecular prognostic parameters / E. Eltze, P.J. Wild, C. Wulfing [et al.] // *Eur. Urology*. – 2009. – Vol. 56, № 5. – P. 837–847.
9. *Глазанова Т.В.* Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазанова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин // *Проблемы эндокринологии*. – 2005. – № 3. – С. 29–32.
10. *Зорин Н.А.* Сравнительное изучение уровней некоторых цитокинов, белков острой фазы, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе при лечении аутоиммунного тиреоидита / Н.А. Зорин, Т.В. Аппельганс // *Цитокины и воспаление*. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 46–48.
11. *Исаева М.А.* Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / М.А. Исаева, З.И. Богатырева // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2007. – № 3. – С. 27–34.
12. Уровень эндотелина-1 и аутоантител к нему при аутоиммунных тиреопатиях / Н.Н. Цыби-ков, А.А. Зуева, Е.Б. Жигжитова [и др.] // *Кубанск. научн. мед. вестник*. – 2009. – № 4. – С. 153–155.
13. *Donckier J.E.* Role of the endothelin axis in the proliferation of human thyroid cancer cells / J.E. Donckier, J. Mertens-Strijthagen, B. Flamion // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – Vol. 67, № 4. – P. 552–556.
14. Endothelin axis expression in medullary thyroid carcinoma: a potential therapeutic target / J. Donckier, L. Michel, M. Delos [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 282–284.
15. Increased expression of endothelin-1 and its mitogenic receptor ETA in human papillary thyroid carcinoma / J.E. Donckier, L. Michel, Van R. Beneden [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2003. – Vol. 59, № 3. – P. 354–360.
16. *Brosman M.* Immunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu / M. Brosman // *Cs. patol*. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215–220.
17. Presence of endothelin-1 in the normal and pathological human thyroid / M. Lenziardi, P. Viacava, I. Fiorini [et al.] // *J. Endocrinological Investigation*. – 1995. – Vol. 18, № 5. – P. 336–340.
18. *Bagnato A.* Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy / A. Bagnato, P.G. Natali / *J. Translational Medicine*. – 2004. – № 2. – P. 16.
19. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic hormone-refractory prostate cancer / J.B. Nelson, W. Love, J.L. Chin [et al.] // *Cancer*. – 2008. – № 113 (9). – P. 2478–2487.

В.В. Хазиев, И.В. Сорокина

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К ЭНДОТЕЛИНУ-1 В УЗЛОВЫХ НЕОПЛАЗИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эндотелину-1 в препаратах коллоидного зоба, фолликулярных аденом и рака щитовидной железы. Выявлена положительная иммунореактивность в 100 % случаев. Путём исследования интенсивности свечения определена максимальная статистически достоверная экспрессия рецепторов к эндотелину-1 в тканях фолликулярного, папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы, что указывает на возможность разработки таргетной терапии онкологической тиреоидной патологии на основании активного поиска веществ, способных ингибировать рецепторы к эндотелину-1.

Ключевые слова: эндотелин-1, щитовидная железа, узловой зоб, фолликулярная аденома, папиллярный рак, фолликулярный рак, медуллярный рак.

V.V. Khaziev, I.V. Sorokina

EXPRESSION OF ENDOTHELIN-1 RECEPTORS IN THE NODULAR THYROID NEOPLASIA

Immunohistochemical study of endothelin-1 receptors expression in the tissues of colloid goiter, follicular adenomas and cancer of thyroid gland was carried out by the authors. Positive immunoreactivity was detected in 100% of cases. Maximum statistically significant expression of endothelin-1 receptors is defined in the tissues of follicular, medullary and papillary thyroid cancer by examining the emission intensity, which indicates the possibility of developing a targeted therapy of malignant thyroid pathology on the basis of an active search for substances that can inhibit the endothelin-1 receptors.

Key words: *endothelin-1, thyroid gland, nodular goiter, follicular adenoma, papillary carcinoma, follicular carcinoma, medullary carcinoma.*

Поступила 29.08.13

УДК 616.314.18-002.4-031.81-036.12-036

В.В. Щерба, М.М. Корда

*Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського*

МОДУЛЮВАННЯ NO-СИНТАЗ ПРИ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ

Досліджували вплив неселективного інгібітора NOS N-нітро-L-аргініну і селективного інгібітора iNOS 1400W на інтенсивність оксидативного й нітрооксидативного стресу при пародонтиті на фоні супутнього гепатиту. Дослідження проведено на білих щурах, у яких пародонтит викликали шляхом введення в тканини пародонта бактеріального ліпополісахариду. Гепатит викликали введенням тваринам алілового спирту протягом двох тижнів. Ліпополісахаридне запалення пародонта на фоні гепатиту супроводжувалося вираженим оксидативним і нітрооксидативним стресом (в тканинах пародонта і в крові зростав вміст ТБК-активних продуктів і окиснено-модифікованих білків, знижувалася активність супероксиддисмутази, зменшувався вміст церулоплазміну і відновленого глутатіону, мала виражену тенденцію до зниження загальна антиоксидна активність крові, зростали активність NO-синтази і вміст NO_x). Корекція пародонтиту на тлі гепатиту обома модуляторами призводила до різкого пригнічення синтезу оксиду азоту. У разі застосування N-нітро-L-аргініну функціональна активність загальної NO-синтази в пародонті і вміст NO_x у сироватці зменшувалися навіть нижче контрольних значень. N-нітро-L-аргінін не впливав на показники інтенсивності оксидативного стресу або навіть погіршував їх. Застосування 1400W ефективно запобігало гіперактивності окислювальних процесів у пародонті і сироватці тварин з пародонтитом на фоні гепатиту і поліпшувало функціональний стан системи антиоксидного захисту. Зроблено висновок, що селективне інгібування індукцибельної форми NO-синтази при запаленні пародонта, що розвивається на фоні гепатиту, може бути перспективним методом лікування хворих з такою поєднаною патологією.

Ключові слова: пародонтит, хронічний гепатит, оксидативний і нітрооксидативний стрес.

За даними епідеміологічних досліджень, в різних країнах світу від 50 до 90 % населення страждає від пародонтиту різного ступеня тяжкості [1]. Серед етіологічних факторів запальних процесів у пародонті основним вважається ліпополісахарид грамнегативних анаеробних мікроорганізмів. Доказані взаємозв'язки між захворюваннями пародонта і хворобами печінки [2, 3]. Хронічні гепатити за своїм соціальним і медичним значенням займають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності і характеризуються важкістю лікування і серйозним прогнозом.

В роботі [4] нами було продемонстровано, що в патогенезі ліпополісахаридного пародонтиту, поєданого з хронічним гепатитом, важливу роль відіграють оксидативний стрес і гіперпродукція оксиду азоту. Очевидно, що, з одного боку, сам ліпополісахарид і медіатори запалення, що утворюються під його впливом в тканинах пародонта, а з іншого – прозапальні фактори, які в надмірній кількості продукуються в печінці при її ураженні, виражено активують індукцибельну форму NO-синтази (iNOS), у результаті чого утворюється надмірна кількість оксиду азоту. З цієї точки зору

© В.В. Щерба, М.М. Корда, 2013

доцільним вважається використання при пародонтиті на фоні гепатиту інгібіторів NO-синтази з метою пригнічення швидкості утворення NO і запобігання його негативних ефектів.

Метою даної роботи було дослідити вплив неселективного інгібітора NO-синтаз N-нітро-L-аргініну та селективного інгібітора iNOS 1400W на інтенсивність оксидативного й нітрооксидативного стресу при пародонтиті на фоні супутнього гепатиту.

Матеріал і методи. Досліди виконані на 40 безпородних щурах-самцях масою 150–180 г, яких утримували на стандартній дієті. Всіх тварин розподілили на чотири групи: 1-ша – контроль (інтактні щури); 2-га – щури з пародонтитом на фоні хронічного гепатиту, який викликали шляхом внутрішньочеревного введення алілового спирту у дозі 10 мг/кг протягом двох тижнів через день, починаючи з 15-ї доби експерименту щурам вводили в тканини ясен ліпополісахарид *E. Coli* протягом двох тижнів через день по 40 мкл (1 мг/мл); 3-тя – щури з пародонтитом на фоні гепатиту, яким починаючи з 15-ї доби експерименту паралельно з ліпополісахаридом щоденно протягом 14 діб вводили внутрішньочеревно неселективний інгібітор NO-синтази N-нітро-L-аргінін (L-NNA) (Sigma-Aldrich, США) у дозі 50 мг/кг; 4-та – щури з пародонтитом на фоні гепатиту, яким починаючи з 15-ї доби експерименту паралельно з ліпополісахаридом щоденно протягом 14 діб вводили внутрішньочеревно високоселективний інгібітор індукційної NO-синтази N-(3-(Амінометил)бензил) ацетамідин (1400W) у дозі 1,5 мг/кг (Sigma-Aldrich, США). Для підтвердження гепатиту на 15-й день експерименту в сироватці крові щурів 2-ї групи визначали активність АлАТ і АсАТ за загальноприйнятою методикою, використовуючи комерційний комплект реактивів. Тварин виводили з експерименту декапітацією під ефірним наркозом. В тканинах пародонта визначали сумарну активність NO-синтази [5]. В гомогенаті тканин пародонта і сироватці визначали рівень нітратів і нітритів (NO_x) [6], ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [7], окиснено-модифікованих білків (ОМБ) [8], активність супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази (КТ) [10] та вміст відновленого глутатіону (ГSH) [11]. В плазмі крові також

визначали вміст церулоплазміну (ЦП) [12] і загальну антиоксидну активність (ЗАА) [13].

Статистичний аналіз виконували з використанням стандартних статистичних програм і критерію t Стьюдента. Зміни $p < 0,05$ розглядалися як статистично достовірні.

Результати та їх обговорення. Оскільки N-нітро-L-аргінін і 1400W є інгібіторами синтази оксиду азоту, а функціонування як ендотеліальної, так і, особливо, індукційної форм NO-синтаз безпосередньо визначає перебіг запальних реакцій, було важливо вивчити, як дані препарати впливають на стан системи оксиду азоту при пародонтиті на фоні гепатиту. З даних, наведених у таблиці, видно, що загальна активність NO-синтази різко (в 4,3 раза) знижувалася порівняно з такою некоригованих тварин при введенні N-нітро-L-аргініну. В цьому випадку активність ферменту була зниженою достовірно (в 1,3 раза) навіть порівняно з контролем. При застосуванні 1400W активність NO-синтази знижувалася хоча і не так виражено, як у попередньому випадку (в 2,7 раза), проте достовірно порівняно з нелікованими тваринами. Варто відмітити, що при використанні 1400W активність NO-синтази в сироватці крові уражених тварин практично не відрізнялася від такої в контролі.

Подібно до змін активності NO-синтази змінювався вміст нітратів і нітритів у сироватці і пародонті уражених щурів, яким проводили корекцію (таблиця). При застосуванні N-нітро-L-аргініну вміст NO_x в сироватці був нижчим, ніж у некоригованих тварин в 3,1 раза. При введенні щурам специфічного інгібітора NO-синтази рівень NO_x знизився в 2,2 раза і достовірно не відрізнявся від норми. В тканинах пародонта тварин, яким вводили N-нітро-L-аргінін, як і в сироватці, вміст NO_x також суттєво (в 2,9 раза) знижувався. Під впливом 1400W даний показник в пародонті знижувався в 2,6 раза. В обох випадках вміст NO_x в пародонті достовірно не відрізнявся від контрольного рівня.

Отже, корекція пародонтиту на фоні гепатиту неспецифічним інгібітором NO-синтази N-нітро-L-аргініном і специфічним інгібітором iNOS 1400W призводить до різкого пригнічення синтезу оксиду азоту, причому у випадку застосування N-нітро-L-аргініну функціональна активність загальної NO-син-

Вплив N-нітро-L-аргініну і 1400W на показники інтенсивності окислативного і нітроокислативного стресу в сироватці крові і тканині пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні гепатиту

Показник	Групи тварин			
	контроль	ЛПС+АС	ЛПС+АС+L-NNA	ЛПС+АС+1400W
<i>Сироватка крові</i>				
NO _x , ммоль/л	2,75±0,15	6,30±0,46*	2,05±0,11*#	2,84±0,18#
ТБК-АП, мкмоль/л	42,60±3,04	98,30±5,45*	105,4±7,05*	68,32±4,50*#
ОМБ ₃₁₀ , мкмоль/мг білка	0,94±0,07	2,60±0,22*	2,75±0,20*	1,50±0,08*#
ОМБ ₄₃₀ , мкмоль/мг білка	0,50±0,02	1,68±0,14*	1,78±0,13*	0,95±0,04*#
КТ, мкат/л	0,44±0,03	0,65±0,06*	0,78±0,05*	0,56±0,04
ЦП, г/л	0,26±0,01	0,38±0,03*	0,42±0,03*	0,29±0,01#
ГSH, ммоль/л	3,20±0,18	0,70±0,07*	0,65±0,04*	1,95±0,16*#
ЗАА, % інгібування утворення ТБК-АП	58,30±4,10	25,30±2,50*	26,40±2,30*	38,45±2,50*#
<i>Тканини пародонта</i>				
NO-синтаза, нмоль/мг білка·хв	0,35±0,02	1,18±0,10*	0,27±0,01*#	0,43±0,03#
NO _x , ммоль/кг	0,96±0,05	2,54±0,20*	0,85±0,06#	0,98±0,08#
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,75±0,20	4,85±0,22*	6,90±0,32*#	3,80±0,12*#
ОМБ ₃₁₀ , мкмоль/мг білка	3,62±0,25	9,86±0,65*	11,06±0,70*	6,26±0,45*#
ОМБ ₄₃₀ , мкмоль/мг білка	2,65±0,22	7,44±0,52*	8,94±0,65*	4,05±0,25*#
СОД, од.	0,26±0,02	0,09±0,01*	0,08±0,009*	0,17±0,01*#
КТ, мкат/мг білка	1,25±0,10	0,72±0,03*	0,75±0,05*	1,20±0,11#
ГSH, ммоль/кг	184,4±10,40	85,60±5,30*	64,62±4,80*#	145,0±9,50*#

Примітка. Зміни достовірні: *порівняно з показниками інтактних тварин; # порівняно з показниками тварин з пародонтитом на фоні гепатиту.

тази і вміст NO_x в сироватці зменшуються навіть нижче контрольних значень.

У той же час на інтенсивність окислювальних процесів в крові застосування N-нітро-L-аргініну достовірного ефекту не справило (вміст ТБК-активних продуктів і окиснено-модифікованих білків у сироватці лікованих щурів практично не відрізнявся від аналогічних показників у уражених тварин, яким корекція не проводилася). Корекція N-нітро-L-аргініном призвела до достовірного (в 1,4 раза) підвищення інтенсивності процесів ліпопероксидації в тканинах ясен тварин з пародонтитом на фоні гепатиту.

На відміну від N-нітро-L-аргініну використання з лікувальною метою селективного інгібітора iNOS призвело до достовірного зниження вмісту ТБК-активних продуктів як в сироватці крові (в 1,4 раза), так і в пародонті (в 1,3 раза), хоча в обох випадках даний показник все ще залишався достовірно підви-

щеним порівняно з контролем. Використання 1400W також призводило до достовірного пригнічення інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у крові і тканинах ясен тварин з пародонтитом на фоні гепатиту (таблиця).

Досліджено також вплив модуляторів NO-синтази на функціональний стан системи антиоксидного захисту тварин з поєднаною патологією. N-нітро-L-аргінін не впливав достовірно на вміст церулоплазміну, відновленого глутатіону, активність каталази та загальну антиоксидну активність плазми крові, а також на активність супероксиддисмутази і каталази в тканинах пародонта. При цьому рівень відновленого глутатіону в пародонті уражених тварин, яким вводили неспецифічний інгібітор NO-синтази, навіть знижувався порівняно з таким у некоригованих щурів. Специфічне інгібування iNOS за допомогою 1400W, навпаки, приводило до

суттєвого поліпшення показників функціонального стану антиоксидантної системи у щурів з пародонтитом на фоні гепатиту. Зокрема, рівень церулоплазміну в сироватці тварин 4-ї групи знижувався в 1,3 раза порівняно з нелікованими щурами, вміст відновленого глутатіону підвищувався в 2,8 раза, загальна антиоксидантна активність плазми зростала в 1,5 раза. В тканинах пародонта тварин, яким проводили специфічне інгібування iNOS, активність супероксиддисмутази підвищувалася в 1,9 раза, каталази – в 1,7 раза, вміст відновленого глутатіону зростав в 1,6 раза.

Таким чином, застосування при ліпополісахаридному пародонтиті на фоні гепатиту специфічного інгібітора iNOS 1400W частково попереджує розвиток оксидативного стресу в тканинах пародонта і сироватці крові. При використанні з метою корекції неспецифічного інгібітора NO-синтази N-нітро-L-аргініну показники, що характеризують оксидативний стрес, або не змінюються, або навіть погіршуються. Виходячи з отриманих нами результатів, можна стверджувати, що порушення обміну NO, а саме його гіперпродукція індукційною NO-синтазою, є однією з ключових ланок патогенезу пародонтиту, поєднаного з гепатитом, що детермінує ряд інших патобіохімічних механізмів розвитку запалення в пародонті, зокрема інтенсивність окислювальних процесів. Очевидно, що під впливом ліпополісахаридів відбувається гіперекспресія iNOS в пародонті, в результаті чого і синтезується надмірна кількість оксиду азоту, NO, будучи радикалом, здатний започатковувати вільнорадикальні реакції. Крім того, NO здатний негайно взаємодіяти із супероксиданіонрадикалом з утворенням пероксинітриду (ONOO⁻), який при високих концентраціях піддається гомолітичному чи гетеролітичному розпаду, що супроводжується генерацією каскаду високотоксичних окислювальних чинників (NO₂[•], NO₂⁺, OH[•]). Ці реактивні сполуки можуть окислювати ліпіди, пошкоджувати клітинні мембрани, окислювати тіолові групи білків, що призводить до руйнування клітин і білків і маніфестації запального процесу. Ймовірно, що саме надмірна продукція супероксиданіонрадикалів і, як наслідок, пероксинітриду стала причиною того, що під впливом N-ні-

ро-L-аргініну, незважаючи на пригнічення NO-синтази і зниження вмісту NO_x в тканинах, явища оксидативного стресу не тільки не зменшувалися, але і, навпаки, посилювалися. Неспецифічне інгібування NOS призводить до зниження продукції NO ендотеліальною NO-синтазою, що неминуче призведе до порушень мікроциркуляції в тканинах і, як наслідок, до гіпоксії, а остання може бути причиною надмірної генерації супероксиданіонрадикалів через виток електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій.

Необхідно вказати, що NO також може виконувати корисну функцію при пародонтиті, виступаючи неспецифічним фактором захисту від бактерій. Вироблення макрофагами NO при запаленні пародонта стимулює разом з іншими радикалами реакції фагоцитозу [14]. У той же час дефіцит NO сприяє розмноженню збудників у тканинах пародонта, що призводить до хронізації патологічного процесу.

Різка збільшення сумарної активності NO-синтази і рівня NO_x в пародонті і сироватці при дії ліпополісахариду на фоні гепатиту можна пояснити сумацією ефектів бактеріального ендотоксину і алілового спирту. З одного боку, ліпополісахарид безпосередньо є потужним стимулятором синтезу прозапальних цитокінів, які викликають гіперекспресію iNOS, з іншого – аліловий спирт спричиняє деструкцію гепатоцитів, у результаті чого утворюється велика кількість ендотоксинів, що призводить до вироблення цитокінів, які знову ж таки здатні стимулювати iNOS, у тому числі і в пародонті.

Висновки

Корекція ліпополісахаридного пародонтиту на фоні гепатиту неспецифічним інгібітором NO-синтази N-нітро-L-аргініном і специфічним інгібітором iNOS 1400W призводить до різкого пригнічення синтезу оксиду азоту, причому у випадку застосування N-нітро-L-аргініну функціональна активність загальної NO-синтази і вміст NO_x в сироватці зменшуються навіть нижче контрольних значень. Застосування специфічного інгібітора iNOS частково попереджує розвиток оксидативного стресу в тканинах пародонта щурів з гепатитом. При використанні з метою

корекції неспецифічного інгібітора NO-синтази показники, що характеризують оксидативний стрес, або не змінюються, або погіршуються. Селективне інгібування індуци-

бельної форми NO-синтази при запаленні пародонта, що розвивається на тлі гепатиту, може бути перспективним методом лікування хворих з такою поєднаною патологією.

Список літератури

1. *Noack B.* Metabolic diseases and periodontitis / B. Noack, S. Fischer // *Dtsch. Med. Wochenschrift.* – 2012. – Vol. 137, № 22. – P. 1155–1157.
2. *Dalgic B.* Pyogenic liver abscess and peritonitis due to *Rhizopus oryzae* in a child with Papillon-Lefevre syndrome / B. Dalgic, A. Bukulmez, S. Sari // *Eur. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 170, № 6. – P. 803–805.
3. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis / N. Tamaki, A. Takaki, T. Tomofuji [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38, № 11. – P. 1015–1020.
4. Щерба В.В. Патогенетичні особливості перебігу пародонтиту на фоні хронічного гепатиту / В.В. Щерба, М.М. Корда // *Медична хімія.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – С. 64–68.
5. N-Hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine / D. Stuehr, N.S. Kwon, C. Nathan, O. Griffiths // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 6259–6263.
6. A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media / L. Ridnour, J.E. Sim, M. Hayward [et al.] // *Anal. Biochem.* – 2000. – Vol. 281. – P. 223–229.
7. *Андреева Л.И.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 41–43.
8. *Мецишнен І.Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишнен // *Буковинськ. мед. вісник.* – 1998. – Vol. 2, № 1. – С. 156–158.
9. *Чевари С.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лаб. дело.* – 1985. – № 11. – С. 678–681.
10. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
11. *Ellman G.L.* Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // *Arch. Biochem. and Biophys.* – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.
12. *Колб В.Г.* Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.
13. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stock, J.M. Gutteridge, R.J. Sharp, I.L. Dormandy // *Clin. Sci. and Mol. Med.* – 1974. – Vol. 47. – P. 215–222.
14. Evaluation of the activity of leukocytes during experimental periodontitis in the monkey / G. Gagnot, J.F. Michel, E. Legall [et al.] // *J. Biol. Buccale.* – 1988. – Vol. 16 (1). – P. 25–30.

В.В. Щерба, М.М. Корда

МОДУЛИРОВАНИЕ NO-СИНТАЗ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Исследовали влияние неселективного ингибитора NOS N-нитро-L-аргинина и селективного ингибитора iNOS 1400W на интенсивность оксидативного и нитрооксидативного стресса при пародонтите на фоне сопутствующего гепатита. Исследование проведено на белых крысах. Пародонтит вызвали путём введения в ткани пародонта бактериального липополисахарида. Гепатит вызвали введением животным аллилового спирта в течение двух недель. Липополисахаридное воспаление пародонта на фоне гепатита сопровождалось выраженным оксидативным и нитрооксидативным стрессом (в тканях пародонта и в крови возрастало содержание ТБК-активных продуктов и окисленных модифицированных белков, снижалась активность супероксиддисмутазы, уменьшалось содержание церулоплазмينا и восстановленного глутатиона, имела выраженную тенденцию к снижению общая антиоксидантная активность плазмы крови, повышалась активность

NO-синтазы и содержание NO_x). Коррекция пародонтита на фоне гепатита обоими модуляторами приводила к резкому угнетению синтеза оксида азота, причём в случае применения N-нитро-L-аргинина функциональная активность общей NO-синтазы в пародонте и содержание NO_x в сыворотке уменьшались даже ниже контрольных значений. N-нитро-L-аргинин не влиял на показатели интенсивности оксидативного стресса или даже ухудшал их. Применение 1400W эффективно предотвращало гиперактивацию окислительных процессов в пародонте и сыворотке животных с пародонтитом на фоне гепатита и улучшало функциональное состояние системы антиоксидантной защиты. Сделан вывод, что селективное ингибирование индуцибельной формы NO-синтазы при воспалении пародонта, развивающемся на фоне гепатита, может быть перспективным методом лечения больных с такой сочетанной патологией.

Ключевые слова: пародонтит, хронический гепатит, оксидативный и нитрооксидативный стресс.

V.V. Shcherba, M.M. Korda

MODULATION OF NO-SYNTASES IN PERIODONTITIS ON THE CHRONIC HEPATITIS BACKGROUND

The aim of this study was to investigate the effect of NOS non-selective inhibitor N-nitro-L-arginine and iNOS selective inhibitor 1400W on the oxidative and nitrooxidative stress intensity in periodontitis on the background of concomitant hepatitis. The study was conducted on white rats. Periodontitis was caused by the injection of bacterial lipopolysaccharide into periodontal tissues. Hepatitis was caused by allyl alcohol administered for 2 weeks. Lipopolysaccharide periodontal inflammation on the hepatitis background was characterized by severe oxidative and nitrooxidative stress (in periodontal tissues and blood the levels of TBA-active products and oxidized modified proteins were increased, the activity of superoxide dismutase, ceruloplasmin and reduced glutathione contents were decreased, total antioxidant activity of blood plasma had a distinct downward trend, the activity of NO-synthase and the content of NO_x were markedly increased). Correction of periodontitis on the hepatitis background by both modulators led to a dramatic inhibition of nitric oxide synthesis, and in the case of N-nitro-L-arginine using the functional activity of total NO-synthase in the periodontium and the NO_x content in the serum decreased even lower than the control values. N-nitro-L-arginine had no effect on the intensity of oxidative stress, or even worsen them. Application of 1400W effectively prevented hyperactivation of oxidative processes in periodontal tissues and serum of animals with periodontitis on hepatitis background and improved the functional status of antioxidant system. It has been concluded that the selective inhibition of the inducible form of NO-synthase in the inflammation of periodontal tissues on hepatitis background may be a promising treatment method for patients with such comorbidity.

Key words: periodontitis, chronic hepatitis, nitrooxidative and oxidative stress.

Поступила 10.08.13

ТЕРАПІЯ

УДК 616.379-008.64-085.27-085.225

*Т.М. Амбросова**Харківський національний медичний університет***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ:
КАРДІОВАСКУЛЯРНІ, ПРОТЕКТИВНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ**

Зроблено огляд основних кардіопротективних, вазопротективних та метаболічних ефектів метформіну при лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Розглянуто основні патогенетичні механізми впливу метформіну на серце, судини, гемостаз, ендотеліальну дисфункцію, прозапальні та протромботичні стани. Лікування метформіном позитивно впливає на зниження загального серцево-судинного ризику і розвиток серцево-судинних, мікро- та макросудинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, метформін, кардіопротективні ефекти, метаболічні ефекти.

На сучасному етапі метформін розглядається як препарат першої лінії вибору при лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Це насамперед пов'язане з його здатністю збільшувати передачу інсуліну до клітин і інгібувати основні ферменти глікоконезису в печінці, що приводить до зниження продукції глюкози. Не менш важливими клініцистами вважають здатність метформіну позитивно впливати на ліпідний обмін, покращувати функцію ендотелію, мікроциркуляцію, протизапальні ефекти, позитивно впливати на систему гемостазу та реологічні властивості крові, підвищувати вазопротективні, антигіпертензивні та антиоксидантні ефекти. Розглянуто основні кардіопротективні та метаболічні ефекти метформіну, які загалом позитивно впливають на зниження загального серцево-судинного ризику у хворих з ЦД 2-го типу при лікуванні метформіном [1].

Здатність метформіну покращувати серцево-судинний прогноз була підтверджена дослідженнями UKPDS (UK Prospective Dia-

betes Study) [2] і PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) [3]. Так, в дослідженні PRESTO було показано, що застосування метформіну у хворих з ЦД 2-го типу і наявністю серцево-судинних факторів ризику або з діагностованою ішемічною хворобою серця (ІХС) знижує відносний ризик розвитку будь-якого серцево-судинного ускладнення більш ніж на 20 %, смертельних випадків – на 60 %, інфаркту міокарда – на 70 %, операції ревазуляризації судин – на 20 %. Дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) [4] дозволяють розглядати метформін як ефективний препарат для первинної профілактики ЦД 2-го типу у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) і надлишковою масою тіла. На тлі застосування метформіну відзначалося зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 31 % в порівнянні з пацієнтами, які не отримували медикаментозної терапії. Також у дослідженні DPP було переконливо показано, що терапія метформіном (850 мг двічі на добу) може ефективно і безпечно запобігати розвитку ЦД

© Т.М. Амбросова, 2013

2-го типу на 31 % у пацієнтів з ПТГ, особливо у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) 25 кг/м², які мають високий ризик розвитку ЦД 2-го типу [5]. Американською діабетичною асоціацією та Європейською асоціацією з вивчення ЦД доведена ефективність метформіну (клас бігуанідів) при лікуванні станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю [6].

Втім, аналіз призначень метформіну в Україні залишається на низькому рівні і складає до 15 % [7], тоді як в США призначається 54 % препаратів класу бігуанідів. Такі тенденції в західних країнах насамперед пов'язані з появою нових рекомендацій, що розроблені на основі даних доказової медицини і в яких наводяться переконливі факти патогенетичної ефективності застосування метформіну при ЦД 2-го типу і станах, що асоційовані з інсулінорезистентністю. Низький рівень призначення метформіну в Україні можна пояснити обережним ставленням лікарів до виникнення побічних ефектів, а саме розвитку лактат-ацидозу та ураження нирок при лікуванні метформіном.

Метформін абсорбується в основному в тонкому кишечнику, практично не метаболізується в організмі і повністю виводиться нирками в незміненому вигляді (період напіввиведення 1,5–4,9 год). Протипоказаннями до призначення метформіну є порушення функцій нирок (зниження кліренсу креатиніну нижче 50 мл/хв або концентрація креатиніну крові більше 132 ммоль/л у чоловіків і більше 123 ммоль/л у жінок), гіпоксичні стани будь-якої природи, зловживання алкоголем, також слід утриматися від прийому препарату в період вагітності і лактації. Лікування метформіном починають з дози 500–850 мг, що приймають ввечері або на ніч. Надалі доза препарату збільшується на 500–850 мг кожні 1–2 тижні. Щоб уникнути побічних явищ метформіну (діарея, метеоризм, абдомінальний дискомфорт, металевий присмак у роті) необхідна поступова титрація дози препарату. Максимальна рекомендована доза становить 1500–1700 мг/добу.

Основними гіпоглікемічними механізмами дії метформіну є інгібування синтезу глюкози в печінці (зниження глюконеогенезу і глікогенолізу) та підвищення печінкової і периферичної чутливості тканин до ендогенного інсуліну (підвищується поглинання

глюкози печінкою, скелетними м'язами та жировою тканиною), які не впливають на секрецію інсуліну [8, 9]. Слід відзначити, що метформін прямо не впливає на β -клітини підшлункової залози, а опосередковано покращує секрецію інсуліну за рахунок зниження глюкостоксичності і рівня вільних жирних кислот, що сприяє зниженню ліпостоксичності.

Додаткові впливи метформіну на вуглеводний обмін пов'язані з такими механізмами, як уповільнення процесу всмоктування вуглеводів у травному тракті [10], також встановлена анорексогенна дія метформіну, яку дослідники пов'язують з механізмами впливу метформіну на метаболізм глюканоподібного пептиду і лептину [11].

Важливим ефектом метформіну є зменшення або стабілізація маси тіла, а також зниження відкладення вісцерального жиру [12]. Як свідчать результати експериментальних досліджень на тваринах, анорексогенний ефект метформіну пов'язаний з центральною дією препарату на модуляцію експресії нейропептиду Y, що призводить до зниження маси тіла [13]. Встановлено, що залежно від тривалості прийому метформіну зниження маси тіла у хворих з ожирінням і метаболічним синдромом складає від 0,5 до 4,5 кг. Також встановлено позитивний вплив 6-місячної терапії метформіном на зменшення як загальної маси тіла, так і відсотка вісцерального жиру (на 3,3 кг і 15,7 % відповідно) [14].

Метформін володіє і низкою інших метаболічних ефектів, включаючи і вплив на ліпідний обмін [12]. В дослідженнях [1, 15] встановлено гіполіпідемічні та антиатерогенні ефекти метформіну: на фоні терапії метформіном рівень окиснення вільних жирних кислот знижується на 10–30 %, також метформін знижує власно рівень вільних жирних кислот на 10–17 %, що покращує чутливість тканин до інсуліну і сприяє корекції порушеної секреції інсуліну.

У ряді досліджень встановлено здатність метформіну знижувати атерогенний пул ліпідів (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності) та підвищувати рівень антиатерогенної фракції (ліпопротеїди високої щільності) у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням порівняно з групою плацебо та групою, що отримувала глібенкламід і інсулін [15, 16].

В останні роки з'явилося багато даних про кардіоваскулярні ефекти метформіну, що свідчать про значущу роль препарату в профілактиці і уповільненні прогресування серцево-судинних захворювань. Уперше позитивний вплив метформіну на частоту розвитку серцево-судинних захворювань у хворих з ЦД 2-го типу і ожирінням було зафіксовано в дослідженні UKPDS, де було встановлено, що загальна смертність від усіх причин знижувалась на 36 %, смертність, що пов'язана з ЦД, знизилась на 42 %, розвиток інфаркту міокарда – на 39 %, інсульту – на 41 % [2].

Подальшими науковими дослідженнями встановлено, що кардіопротективні ефекти пов'язані з впливом метформіну на ліпідний обмін, ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу і реологічні властивості крові [17, 18].

Сприятливий вплив метформіну на ліпідний обмін обумовлює розвиток каскадних механізмів протидії формування атеросклеротичного ураження судин. Ці антиатеросклеротичні ефекти метформіну пов'язані з його здатністю знижувати відкладення ліпідів у судинній стінці, зменшувати проліферацію гладком'язових клітин, порушувати адгезію та трансформацію моноцитів/макрофагів, пригнічувати здатність піністих клітин захоплювати ліпіди, і відповідно метформін активно впливає на ранні стадії формування атеросклерозу. Встановлено, що метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію судин і знижує експресію рецепторів, які залучені до процесів внутрішньоклітинного накопичення ліпідів [19], пригнічує процеси диференціації моноцитів у макрофаги з формуванням піністих клітин у субендотелії, а *in vitro* – уповільнює експресію адгезивних молекул – ICAM-1, VCAM-1 (внутрішньоклітинна молекула адгезії -1, судинно-клітинна молекула адгезії 1) і E-селектину [8, 10].

Ряд експериментальних робіт свідчить про активне втручання метформіну в метаболізм ліпідів судинної стінки: препарат прискорює катаболізм ліпопротеїдів низької щільності, сприяючи їх конверсії в ліпопротеїди високої щільності, знижує акумуляцію ефірів холестерину в аорті, збільшує вміст фосfolіпідів. Дослідження *in vivo* і *in vitro* показали, що метформін послаблює формування атеросклеротичних бляшок у кроликів і щурів, що

одержували їжу з високим вмістом жиру, та зменшує проліферацію гладком'язових клітин судин [20].

У хворих з метаболічним синдромом метформін надає протективні васкулярні ефекти, пов'язані з впливом на систему гемостазу, реологію крові, функцію ендотелію та судинну реактивність, а саме знижує активність і концентрацію інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), знижує рівень фактора VII, порушує структуру і функції фібрину, знижує рівень С-реактивного протеїну, пригнічує процеси агрегації і адгезії тромбоцитів, зменшує рівень тромбоцитарного фактора 4 і β -тромбоглобуліну, поліпшує капілярний кровотік у м'язовій і жировій тканинах, покращує процеси релаксації судин, пригнічує неоангіогенез, збільшує гемодинамічну відповідь на L-аргінін [21–23]. Таким чином, препарат має здатність не тільки гальмувати агрегацію тромбоцитів, але і знижувати ризик утворення тромбів [23].

Недавні дослідження показали, що метформін володіє і непрямим механізмом зниження рівня ІАП-1. Цей ефект, можливо, пов'язаний зі здатністю метформіну зменшувати масу вісцеральної жирової тканини, а отже зменшується і активність синтезу ІАП-1, бо відомо, що вісцеральні адипоцити продукують значно більше ІАП-1, ніж адипоцити підшкірно-жирової клітковини, а терапія метформіном сприяє зменшенню маси вісцерального жиру [24–26]. Підвищення активності ІАП-1 на сьогодні розглядають як фактор високого кардіоваскулярного ризику, особливо по відношенню до ризику розвитку ЦД 2-го типу та інсулінорезистентно-асоційованих станів (ожиріння, метаболічного синдрому, дисліпідемії, гіперглікемії).

Вазопротективні ефекти метформіну полягають в нормалізації спазму та релаксації артеріол, зменшенні проникності судинної стінки і гальмуванні процесів неоангіогенезу [1, 12]. Крім того, встановлено, що метформін має антиоксидантну активність, що обумовлена гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, у тому числі і процесу глікозилювання білків [22], а вплив на оксидантну систему, у свою чергу, приводить до покращення чутливості тканин до інсуліну.

Серед різноманітних ефектів метформіну з точки зору профілактики кардіоваскулярних

захворювань важливе значення має вплив його на кровотік. Відомо, що препарат підсилює капілярний кровообіг у ряді органів, включаючи скелетні м'язи і жирову тканину [15, 27]. В експерименті з використанням тварин з гострою ішемією показано антиішемічний ефект метформіну. Так, застосування цього лікарського препарату у щурів приводило до значного зменшення площі некрозу міокарда при ішемії, індукованої тривалою перев'язкою лівої коронарної артерії [22]. Припускають, що даний препарат впливає на систему мікроциркуляції за допомогою збільшення кількості функціонуючих капілярів в ішемізованій тканині.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [18] вивчали вплив метформіну на судинну реактивність у родичів хворих на ЦД 2-го типу першої лінії спорідненості з метаболічним синдромом без ПТГ, середній вік ($38,3 \pm 7,6$) років, індекс маси тіла ($36,3 \pm 2,0$) кг/м². В умовах реактивної гіперемії терапія метформіном приводила до істотного покращення ендотеліалізалежної вазодилатації.

Вплив метформіну на прозапальний стан у хворих на ЦД 2-го типу має вагоме патогенетичне значення, бо, за даними деяких досліджень, активація синтезу прозапальних факторів (ІЛ-6) може розглядатись як предиктор формування інсулінорезистентності і прогресування ЦД 2-го типу [28–30]. У дослідженні К. Isoda et al. [31] показано, що метформін дозозалежно пригнічував вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8 у гладком'язових клітинах судин, макрофагах і ендотеліоцитах людини. Автори вважають, що в основі цих процесів лежить зниження транслокації нуклеарного фактора транскрипції (NF- κ B), що приводить до пригнічення запальних процесів у судинній стінці

і покращує ендотеліальну функцію в умовах прозапальних ефектів цитокінів.

Сприятливий вплив метформіну може реалізовуватися також через збільшення утворення NO [22, 27]. Так, при інкубації культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном (50–500 мкмоль/л) спостерігалось залежне від дози підвищення фосфорилування серину-1179 NO-синтази ендотелію [17]. Ці процеси супроводжувались підвищенням активності NO-синтази ендотелію, а в подальшому і біоактивності NO. Крім того, в умовах високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) інкубація культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном викликала зниження надлишкової експресії молекул адгезії, ендотеліального апоптозу, індукованих гіперглікемією. Результати дослідження показали, що при підвищенні активації NO-синтази ендотелію опосередковано через АМФ-залежний механізм метформін покращує ендотеліальну функцію. В експериментальній роботі [15], що виконана на щурах з надлишковим відкладенням вісцерального жиру, викликаним їжею, багатою жирами, показано збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази на тлі застосування метформіну [15].

Таким чином, у даний час раціональна терапія метформіном ЦД 2-го типу та асоційованих з інсулінорезистентністю станів (ожиріння, метаболічний синдром, предіабет (ПТГ) приводить до формування сприятливих фармакологічних ефектів, які в поєднанні з корекцією стилю життя є ефективними способами корекції інсулінорезистентності та гіперглікемії, і дозволяє позитивно впливати на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу.

Список літератури

1. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today / J.H. Scarpello // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29 (6). – P. 36–43.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
3. The PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) protocol: A double-blind, placebo-controlled trial / D. Holmes, P. Fitzgerald, S. Goldberg [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139 (Part 1). – P. 23–31.
4. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25 (12). – P. 2165–2171.

5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
6. New ADA/EASD Concensus recommends metformin at diagnosis of type 2 diabetes / *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (8). – P. 1963–1972.
7. Радченко А.Н. Применение метформина у больных сахарным диабетом: взгляд кардиолога / А.Н. Радченко // *Артериальная гипертензия.* – 2011. – № 3. – С. 50–63.
8. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in max / P.J. Grand // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29 (6). – P. 45–52.
9. Boden G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction / G. Boden, G.L. Shulman // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. (Suppl 3). – P. 14–23.
10. Kirpichnikov D. Metformin. An update / D. Kirpichnikov, S.I. McFarlane, J.R. Sowers // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 25–33.
11. Mannucci E. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects / E. Mannucci, A. Ognibene, F. Cremasco [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24 (3). – P. 489–494.
12. Daskalopoulou S.S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome / S.S. Daskalopoulou, D.P. Mikhailidis, M. Elisaf // *Angiology.* – 2004. – Vol. 55 (6). – P. 3145–3152.
13. Chau-Van C. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide y expression in cultured hypothalamic neurons / C. Chau-Van, M. Gamba, R. Salvi [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148 (2). – P. 507–511.
14. Selective decreased in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes / R. Kurukulasuriya, M. Banerij, R. Chaiken, H. Lebovitz // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. A315.
15. Mamputu J.C. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence / J.C. Mamputu, N.F. Wiernsperger, G.A. Renier // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29 (6). – P. 71–76.
16. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study / W.S. Tzou, P.S. Douglas, S.R. Srinivasan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 457–463.
17. Davis B.J. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase / B.J. Davis, Z. Xie, B. Viollet, M.H. Zou // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 496–450.
18. De Aquiar L.G. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance / L.G. De Aquiar, L.R. Bahia, N. Villela // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (5). – P. 1083–1089.
19. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 / N. Ouslimani, M. Mahrouf, J. Peynet [et al.] // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56 (3). – P. 308–313.
20. Hong Y. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study / Y. Hong, X. Jin, J. Mo // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262 (1). – P. 113–123.
21. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Jadhav, W. Ferrell, I.A. Greer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (5). – P. 956–963.
22. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats / P.V. Katakam, M.R. Ujhelyi, M. Hoenig, A.W. Miller // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 108–112.
23. Fay W.P. Vascular functions of the plasminogen activation system / W.P. Fay, N. Garg, M. Sunkar // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (6). – P. 1231–1237.
24. Plasminogen activation: a mediator of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerotic plaques / P. Rossignol, A. Luttun, J.L. Martin-Ventura [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4 (3). – P. 664–670.

25. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis / J.F. Arenillas, J. Alvarez-Sabin, C.A. Molina [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1456–1463.
26. Alessi M.C. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (10). – P. 2200–2207.
27. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats / Y.W. Kim, S.Y. Park, J.Y. Kim, J.Y. Huh // *J. Androl.* – 2007. – Vol. 26 (3). – P. 34–38.
28. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo / G. Rega, C. Kaun, S. Demyanets [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (7). – P. 1587–1595.
29. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue / G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (15). – P. 1938–1945.
30. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women / K.M. Rexrode, A. Pradhan, J.E. Manson [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 674–682.
31. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-(nf-kb) in human vascular wall cells / K. Isoda, J.L. Young, A. Zirlik [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (3). – P. 611–617.

T.H. Амбросова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ, ПРОТЕКТИВНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Выполнен обзор основных кардиопротективных, вазопротективных и метаболических эффектов метформина при лечении сахарного диабета 2-го типа. Рассмотрены основные патогенетические механизмы влияния метформина на сердце, сосуды, гемостаз, эндотелиальную дисфункцию, провоспалительные и протромботические состояния. Лечение метформином позитивно влияет на снижение общего сердечно-сосудистого риска и развития сердечно-сосудистых, микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, кардиопротекция, вазопротекция, метаболические эффекты, сердечно-сосудистый риск.

T.N. Ambrosova

EFFECT OF METFORMIN IN TYPE 2 DIABETES: CARDIOVASCULAR, PROTECTIVE AND METABOLIC EFFECTS

The article provides an overview of the major cardioprotection, vasoprotection and metabolic effects of metformin in the treatment of type 2 diabetes. The basic pathogenetic mechanisms of action of metformin on the heart, blood vessels, hemostasis, endothelial dysfunction, proinflammatory and prothrombotic are shown. Treatment by metformin positive influence reducing the overall cardiovascular risk of cardiovascular, micro- and macrovessels complications of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, metformin, cardioprotection, vasoprotection and metabolic effect, cardiovascular risk.

Поступила 06.08.13

УДК 616.12-008.331.1-037-036:616.379-008.64 (083.3)

*С.Н. Коваль, Е.С. Першина, Т.Г. Старченко, А.В. Арсеньев**

*ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малої
НАМН Украины», г. Харьков*

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА МЕТОДОМ «ДЕРЕВЬЕВ КЛАССИФИКАЦИИ»

Описан метод «деревьев классификации», который позволяет наглядно видеть влияние каждого показателя и его значимость в оценке прогноза течения заболевания. Применение в модели профиброгенного фактора роста – ТФР- β 1 позволяет оценить его вклад в классификацию больных по степени тяжести и указывает на роль данного фактора в развитии структурно-функциональных нарушений левого желудочка сердца.
Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, классификация и ранжирование признаков, прогноз течения заболевания.

Математическое моделирование как нормальных физиологических, так и патологических процессов является в настоящее время одним из самых актуальных направлений в научных исследованиях [1]. Метод моделирования в медицине позволяет устанавливать более глубокие и сложные взаимосвязи между теорией и опытом. Одним из методов многомерного статистического анализа является метод «деревьев классификации», позволяющий исследовать структуру данных изучаемого процесса, построить «дерево классификации», выявить основные прогностические критерии течения заболевания [1, 2]. Метод «деревьев классификации» позволяет установить принадлежность объектов к тому или иному классу в зависимости от значений признаков, характеризующих данный объект, имеет высокий процент правильных ответов, наглядно графически представляет процедуру классификации и ранжирует признаки по степени значимости при определении степени тяжести состояния больных [3, 4].

Цель работы – выявить наиболее значимые прогностические критерии тяжести течения гипертонической болезни (ГБ) у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа с помощью методов дискриминантного анализа и «деревьев классификации».

Материал и методы. Было обследовано 93 больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести. Изучение уровней трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. Диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали методом доплерографии в импульсном режиме по показателям трансмитрального кровотока. Определяли максимальную скорость кровотока в фазу раннего наполнения (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения (А), их соотношение (Е/А), время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы.

Результаты. С помощью методов кластерного анализа были сформированы две однородные группы среди больных ГБ с СД

© С.Н. Коваль, Е.С. Першина, Т.Г. Старченко, А.В. Арсеньев, 2013

2-го типа, которые можно интерпретировать как группы больных с лёгкой и средней степенью тяжести заболевания [5]. Это хорошо видно на рис. 1, где показаны средние значения наиболее характерных показателей.

Как видно из рис. 1, группа больных со средней степенью заболевания характеризуется более высокими значениями глюкозы

крови, достоверно высокими значениями АД. Больные ГБ с СД 2-го типа при прогрессировании тяжести заболевания имели более высокие значения ИММЛЖ и меньшее значение соотношения Е/А, что свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных нарушениях сердца у данной категории больных, прогрессирующих по мере уве-

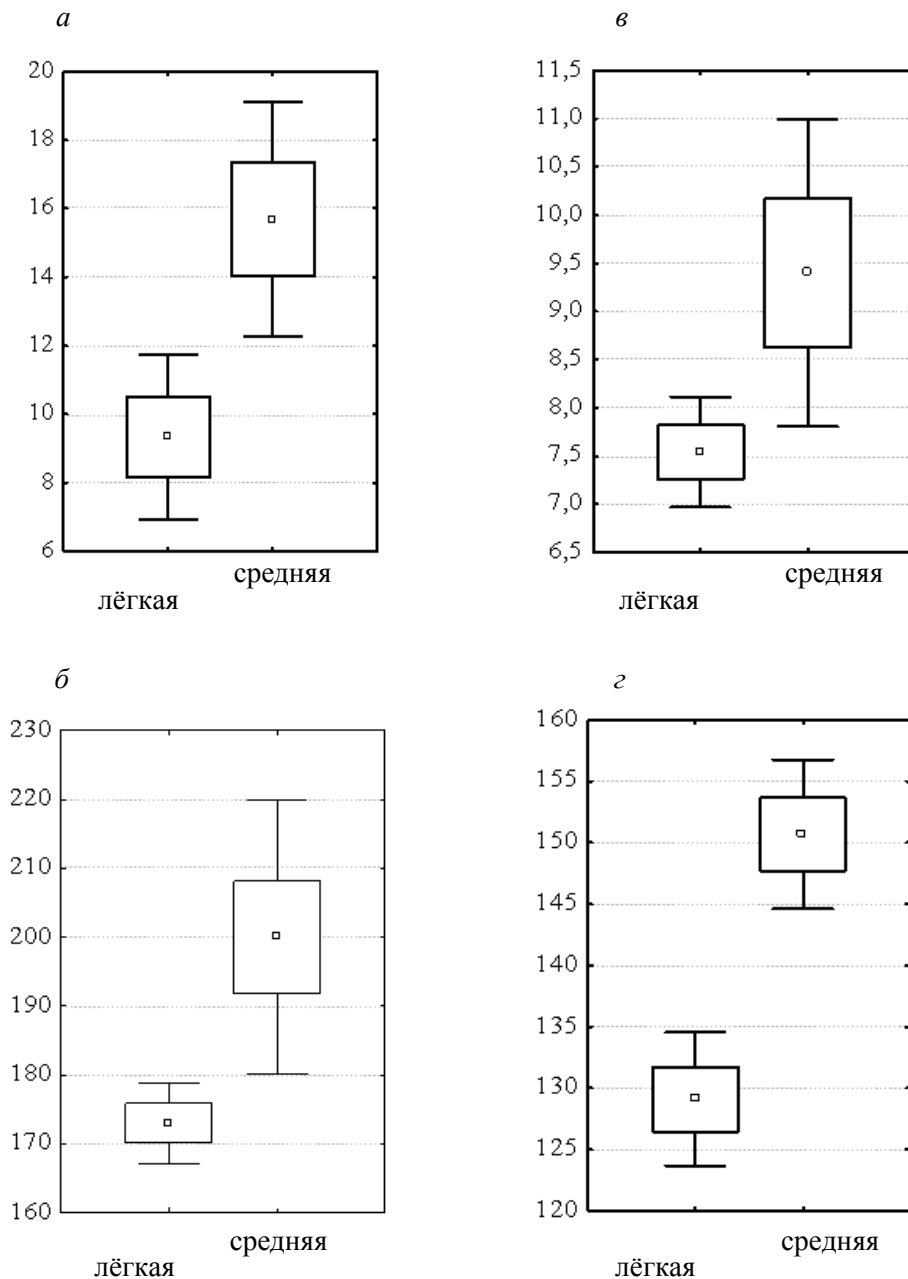


Рис. 1. Диаграмма размаха показателей у больных ГБ с СД 2-го типа с лёгкой и средней степенью заболевания:
 а – длительность АГ, лет; б – САТ, мм рт. ст.; в – глюкоза крови, ммоль/л;
 г – ИММЛЖ, г/м²

личения длительности заболевания и возраста, в то время как больные с лёгким течением заболевания имели достоверно низкие значения ИММЛЖ, глюкозы крови и низкий уровень САД. Уровень ТФР-β1 увеличивался при прогрессировании тяжести заболевания, что свидетельствует об активации профиброгенных процессов.

Для классификации групп больных в зависимости от степени тяжести заболевания можно использовать ряд методов многомерного статистического анализа, таких как дискриминантный анализ, деревья классификации, нейронные сети и др. Исходя из специфики рассматриваемой в работе задачи были выбраны дискриминантный анализ как один из наиболее точных и формализованных методов и деревья классификации – менее точные, но позволяющие наглядно интерпретировать результаты классификации.

Использование дискриминантного анализа предполагает прогнозирование тяжести состояния пациента (принадлежность к одной из двух групп) путём вычисления значений каждой классификационной функции для этого больного [2]. При этом больной относился к той группе тяжести состояния, где классификационная функция была максимальной. Классификационные функции вычисляли по формулам:

$$Y_{л} = -100,1 + 0,185 \text{ ТФР-}\beta 1 + 16,2 \text{ Е/А} + 0,61 \text{ возраст} + 1,2 \text{ глюкоза крови} - 0,6 \text{ длительность АГ} + 1,4 \text{ ДАД};$$

$$Y_{т} = -102,2 + 0,67 \text{ ТФР-}\beta 1 + 9,16 \text{ Е/А} + 0,79 \text{ возраст} + 1,7 \text{ глюкоза крови} - 0,36 \text{ длительность АГ} + 1,25 \text{ ДАД}.$$

Как следует из анализа канонических корней и матрицы факторной структуры, можно ранжировать дискриминантные переменные в модели по мере их вклада в классификацию: ТФР-β1, Е/А, возраст, глюкоза крови, длительность АГ, возраст.

Из матрицы классификации (таблица) видно, что точность классификации при лёг-

кой степени тяжести заболевания составила 93,1 %, при тяжёлой – 90,5 %.

Для получения более наглядной модели классификации использовали метод «деревьев классификации» [3, 6, 7]. Качество построенной модели с помощью дерева решений характеризуется двумя основными признаками: точностью распознавания и ошибкой. Процесс построения дерева происходит сверху вниз, то есть по нисходящей. В ходе процесса алгоритм должен иметь такой критерий разветвления, который бы ассоциировался с узлом проверки. В работе использован полный перебор деревьев с одномерным ветвлением по алгоритму CART, направленный на построение бинарного дерева решений. Каждый узел бинарного дерева при разбиении имеет только двух потомков, называемых дочерними ветвями. Дальнейшее распределение ветви зависит от количества исходных данных, которые описывает данная ветвь. На каждом шаге построения дерева согласно правилу, формируемому в узле, происходит деление указанного множества объектов на две части. Левая его часть – это та часть множества, в которой правило выполняется; правая – та, для которой правило не выполняется. Остановка ветвления осуществлялась прямой остановкой по методу FACT с установленной долей неклассифицированных наблюдений менее 5 %. Априорные вероятности принадлежности наблюдений в классы оценивались по выборке, а величина ошибки классификации установлена одинаковой для обоих классов. Для оценки качества осуществлялась V-кратная кросс-проверка.

Полный перебор деревьев с одномерным ветвлением по алгоритму CART свидетельствует о наличии четырёх близких по составу предикторов модели с ценой глобальной кросс-проверки в диапазоне 0,29–0,33. Это можно интерпретировать, как точность классификации на достаточно высоком уровне – 67–71 %. Поэтому была выбрана модель, в ко-

Матрица классификации

Группа прогноза	Правильно классифицированные наблюдения, %	Число больных со степенью тяжести	
		лёгкой	средней
Лёгкая степень	93,1	49	3
Средняя степень	90,5	4	36
Всего	92,0	53	39

торой использовались такие же предикторы, как и при дискриминантном анализе. При этом точность классификации на выборке, которая изучалась (93 больных), составила 100 %, тогда как результаты кросс-проверки показали меньшую точность – 71 %, что можно считать достаточно хорошим результатом.

На рис. 2 показано дерево решений с указанием условия ветвления. При этом число рядом с прямоугольником – это количество больных, которые в него входят, а гистограммы в прямоугольниках – соотношения больных по степени тяжести в данном узле.

фактором разбиения был показатель диастолической дисфункции ЛЖ (соотношение E/A), а в группе с $TФР-β1 > 15,01$ нг/мл – возраст. При соотношении $E/A \leq 0,7$ тяжёлую степень заболевания имели 5 больных. Последующим фактором разбиения 48 больных, имеющих преимущественно лёгкую степень тяжести заболевания, была длительность АГ. При длительности АГ ≤ 19 лет 36 пациентов имели лёгкую степень тяжести. Дальнейшее разделение больных с длительностью заболевания более 19 лет осуществлялось также в зависимости от соотношения E/A . Из 12 па-

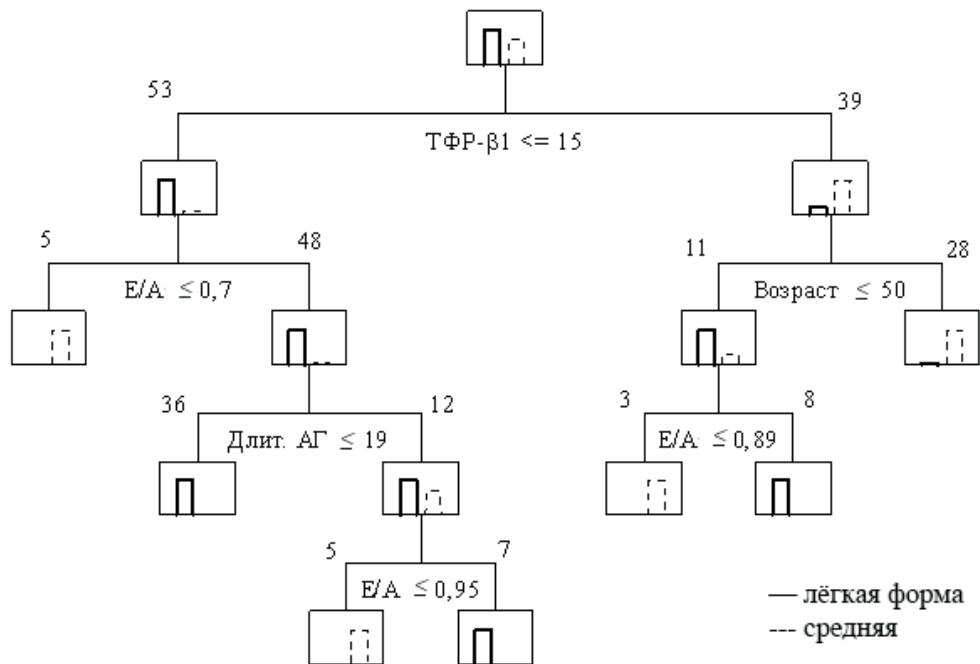


Рис. 2. Дерево решений с указанием условия ветвления

Как свидетельствуют данные рис. 2, тяжесть ГБ в сочетании с СД интерпретировалась как зависимая, группирующая переменная. В результате проведенного анализа составляется алгоритм, на первом шаге которого больные ГБ с СД 2-го типа подразделяются в зависимости от уровня $TФР-β1$ (до 15,01 нг/мл).

Первую группу составили 53 больных ГБ с СД 2-го типа с $TФР-β1$ до 15,01 нг/мл преимущественно с лёгким течением заболевания, вторую – 39 больных ГБ с СД 2-го типа и $TФР-β1 > 15,01$ нг/мл, в основном с более тяжёлым течением заболевания. В подгруппе с $TФР-β1$ до 15,01 нг/мл последующим

фактором разбиения был показатель диастолической дисфункции ЛЖ (соотношение E/A), а в группе с $TФР-β1 > 15,01$ нг/мл – возраст. При соотношении $E/A \leq 0,7$ тяжёлую степень заболевания имели 5 пациентов, лёгкую – 7. Вторую группу с уровнем $TФР-β1 > 15,01$ нг/мл составили 39 больных. В основе разделения этой группы был возраст: пациенты моложе 50 лет характеризовались лёгким течением заболевания. Последующим критерием разделения данных больных было соотношение E/A . При этом 3 пациента с $E/A \leq 0,89$ имели тяжёлую степень заболевания, 8 – лёгкую.

Дерево имеет 7 терминальных узлов, точность кросс-проверки (степень точности) составляет 96 %, стандартная ошибка классификации – 72 %. На каждом этапе этот диагно-

стический алгоритм имеет два варианта решений, которые ведут к решению вопроса о принадлежности больного к определённой степени тяжести заболевания.

Выводы

Для определения с высокой степенью точности степени тяжести состояния больных ГБ с СД 2-го типа предложены математические модели на основе методов дискриминантного анализа и «деревьев классификации». Используемый метод «деревьев классификации» (деревья решений) представляет более

упрощённую и удобную картину алгоритма классификации, что позволяет наглядно видеть влияние каждого показателя и его значимость в оценке прогноза течения заболевания. Так, применение в модели профиброгенного фактора роста – ТФР- β 1 – позволяет оценить его вклад в классификацию больных по степени тяжести и указывает на роль данного фактора роста в развитии структурно-функциональных нарушений левого желудочка сердца, прогрессивно нарастающих по мере увеличения возраста и длительности артериальной гипертензии.

Список литературы

1. *Резниченко Г.Ю.* Лекции по математическим моделям в биологии. Ч. 1. – Москва–Ижевск: Научн.-изд. центр «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. – 231 с.
2. *Rencher Alvin C.* Methods of multivariate analysis / Alvin C. Rencher, 2nd ed. (Wiley series in probability and mathematical statistics). A. Wiley-Interscience publication, 2002. – 732 p.
3. Методы и модели анализа данных: OLAP и Data Mining / А.А. Барсегян, М.С. Куприянов, В.В. Степаненко [и др.] // СПб.: БХВ-Петербург, 2004. – 336 с.
4. *Елисеева Л.Н.* Классификация больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью методом «Деревья классификации» / Л.Н. Елисеева, А.А. Халафян, С.Г. Сафонова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 11. – С. 16–18.
5. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1985. – 240 с.
6. StatSoft. Inc. (2001) Электронный учебник по статистике. Москва. StatSoft. WEB: <http://www.StatSoft.ru/home/textbook/default.htm>
7. *Елисеева Л.Н.* Применение методов классификационного анализа для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности больных, страдающих ишемической болезнью сердца / Л.Н. Елисеева, А.А. Халафян, С.Г. Сафонова // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. – 2005. – № 3 – С. 79–83.

С.М. Коваль, К.С. Першина, Т.Г. Старченко, О.В. Арсеньев

ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ МЕТОДОМ «ДЕРЕВ КЛАСИФІКАЦІЇ»

Описаний метод «дерев класифікації», який дозволяє за допомогою графічного зображення визначити вплив кожного показника та його значущість в оцінці прогнозу перебігу захворювання. Застосування в моделі профіброгенного фактора росту – ТФР- β 1 – дозволяє оцінити його внесок в класифікацію хворих за ступенем тяжкості та вказує на роль даного фактора росту в розвитку структурно-функціональних порушень лівого шлуночка серця.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, класифікація і розташування ознак по ранжирі, прогноз перебігу захворювання.

S.N. Koval, K.C. Pershyna, T.G. Starchenko, A.B. Arsenyev

PREDICTION OF SEVERITY OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 BY METHOD «CLASSIFICATION TREE»

The article describes a method of classification trees, which allows visually see the effect of each parameter and its importance in the assessment of prognosis of the disease. The use of a model of profibrogenic growth factor – TGF- β 1 – to evaluate its contribution to the classification of patients according to the severity of disease. The role of this growth factor in the development of structural and functional disorders of left ventricle of the heart was established.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, classification and range of parameters, prognosis of disease.

Поступила 11.06.13

УДК 616.12-008.331.1-092:616.379-008.9-056.7:616.153.857

С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, О.В. Мысниченко, К.А. Юшко, М.Ю. Пенькова

*ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой
НАМН Украины», г. Харьков*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Обследованы больные гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом, с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови и с бессимптомной гиперурикемией. Установлено, что гиперурикемия у пациентов с метаболическим синдромом ассоциируется с большей частотой развития инсулинорезистентности, с неблагоприятными показателями липидного обмена в виде более высоких уровней триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, частыми дислиппротеинемиями и комбинированной дислиппротеинемией в сравнении с пациентами с нормоурикемией независимо от наличия метаболического синдрома. Уставлена корреляционная связь уровней гиперурикемии с триглицеридами и холестерином липопротеидов очень низкой плотности крови. Показана роль гиперурикемии в увеличении размеров левого предсердия, однако не установлена корреляционная связь между уровнем гиперурикемии и морфофункциональными параметрами сердца.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, мочевая кислота, гиперурикемия.

В последние годы всё большее внимание привлекает гиперурикемия как один из важных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и её осложнений. За последние 20 лет в нескольких больших эпидемиологических и проспективных исследованиях была установлена достоверная связь между повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции, так и среди больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН) [1–5]. Полученные данные дали возможность ряду авторов отнести гиперурикемию к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В то же время в некоторых

других исследованиях указанной роли мочевой кислоты не установлено [1, 7, 8].

При изучении влияния гиперурикемии на клинические и метаболические показатели у больных гипертонической болезнью (ГБ) чётко прослеживается взаимосвязь с дислиппротеинемиями, абдоминальным ожирением и нарушениями углеводного обмена – инсулинорезистентностью (ИР) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, то есть с ключевыми компонентами метаболического синдрома (МС). Так, гипертриглицеридемия выявляется у 75–84 % больных подагрой, а у лиц с гипертриглицеридемией более чем в 80 % случаев определяется гиперурикемия [9–11]. Подобные взаимосвязи гиперурикемии с компонентами МС отмечались и в предыдущих

© С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, О.В. Мысниченко и др., 2013

наших исследованиях [12, 13]. Стоит отметить, что сама частота МС у лиц с гиперурикемией очень высокая – более 60 %. Таким образом, гиперурикемия ассоциируется с компонентами МС у пациентов с ГБ, однако её роль в прогрессировании ГБ у больных с уже сформировавшимся МС не до конца выяснена.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей между структурно-функциональными изменениями сердца, частотой и выраженностью нарушений углеводного и липидного обмена и наличием МС и бессимптомной гиперурикемии у больных ГБ.

Материал и методы. В условиях специализированного отделения гипертензий и заболеваний почек Национального института терапии им. Л.Т. Малой было обследовано 194 больных ГБ с МС в возрасте от 30 до 69 лет, средний возраст ($51,90 \pm 0,86$) лет, составивших основную группу. Среди них мужчин было 127 (65,5 %), женщин – 67 (34,5 %). У 129 (66,5 %) больных выявлена гиперурикемия, у 65 (33,5 %) – нормоурикемия.

Группу контроля составили 66 больных ГБ без МС и без гиперурикемии в возрасте от 32 до 78 лет, средний возраст ($51,7 \pm 1,8$) лет, которая была сопоставима с основной группой по полу, возрасту, степени и продолжительности ГХ и частоте ИБС и СН.

Диагностику ГБ, её степени, стадии и стратификацию больных по степени общего риска осложнений проводили в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2011) [14]. МС диагностировали согласно критериям IDF (International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005).

Среди обследованных больных основной группы ГБ I стадии диагностировали у 8 (4,1 %) больных, ГБ II стадии – у 154 (79,4 %), ГБ III стадии – у 32 (16,5 %) больных; ГБ 1-й степени – у 2 (1 %) больных, ГБ 2-й степени – у 54 (27,9 %), ГБ 3-й степени – у 138 (71,1 %) больных.

Продолжительность ГБ у обследованных больных основной группы составила от 1 до 45 лет, средняя продолжительность – ($11,0 \pm 0,6$) лет. У 146 (75,3 %) больных выявлена отягощённая наследственность по ГБ.

По данным оценки индекса массы тела (ИМТ), в основной группе избыточная масса тела выявлена у 71 (36,6 %) пациента, ожирение I степени – у 85 (43,8 %) пациентов, ожирение II степени – у 26 (13,4 %), ожирение III степени – у 12 (6,2 %) пациентов.

Дислипотеинемия среди больных основной группы была диагностирована у 177 (91,2 %) человек: гиперхолестеринемия – у 27 (13,9 %), гипертриглицеридемия – у 24 (12,4 %), комбинированная дислипотеинемия – у 126 (64,9 %) больных.

В результате обследования у 70 (36,0 %) пациентов основной группы была выявлена ИБС, которая проявлялась стабильной стенокардией напряжения I – II ФК; у 86 (44,0 %) пациентов СН с сохранённой фракцией выброса I – II ФК.

В исследование не включали больных симптоматическими АГ, СД, с острыми воспалительными процессами, острым коронарным синдромом, стабильной стенокардией и СН высоких градаций, с тяжёлыми заболеваниями почек, печени, крови.

Всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные обследования. На основании антропометрических измерений рассчитывали ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Абдоминальный тип ожирения определяли при объёме талии у мужчин больше/равно 94 см, у женщин – больше/равно 80 см в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2011) [14].

Структурно-функциональные параметры сердца изучали с помощью эхокардиографического исследования в В- и М-режимах по стандартной методике. При М-модальном режиме эхокардиографии измеряли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). ММЛЖ рассчитывали по формуле: $1,04 \times (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3 - 13,6$. ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали $104 \text{ г}/\text{см}^2$ для женщин и $117 \text{ г}/\text{см}^2$ для мужчин.

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы крови натощак и после

перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), уровню инсулина с расчётом индекса ИР (индекс НОМА). Липидный обмен оценивали по уровням общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой, очень низкой, высокой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП) и коэффициенту атерогенности (КА).

Критерием гиперурикемии служил уровень мочевой кислоты в сыворотке крови более 360 мкмоль/л в соответствии с рекомендациями Европейской лиги по борьбе с ревматизмом [15].

Содержание мочевой кислоты и глюкозы крови, липидный спектр определяли ферментативным методом на фотометре-анализаторе «Humareader № 2106» (Германия). Уровень инсулина определяли твёрдофазным ферментосвязывающим иммуносорбентным методом с помощью стандартных планшетов ELISA фирмы «DRG» (Германия).

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Особенности структурно-функциональных изменений сердца у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия МС и бессимптомной гиперурикемии представлены в табл. 1.

А такой показатель, как размер левого предсердия (ЛП), был достоверно больше в сравнении с контрольной группой только в подгруппе больных ГБ с МС и с гиперурикемией.

Достоверных различий в структурно-функциональных параметрах сердца между группами больных ГБ с МС без гиперурикемии и больных ГБ с МС и с гиперурикемией отмечено не было.

Частота встречаемости гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в группе больных ГБ с МС без гиперурикемии была достоверно больше в сравнении с контрольной группой больных и не отличалась от таковой в группе больных ГБ с МС и с гиперурикемией (76,9 % против 59,0 %, $p < 0,05$, и 66,9 %, $p > 0,05$, соответственно).

При проведении корреляционного анализа между уровнем мочевой кислоты в крови и структурно-функциональными параметрами сердца обнаружены следующие взаимосвязи. В контрольной группе больных ГБ без МС и без гиперурикемии уровень мочевой кислоты в крови достоверно (однако слабо) коррелировал с размерами ЛП ($r = +0,25$; $p < 0,05$) и имел тенденцию к корреляции с КДР ($r = +0,24$; $p = 0,054$). В группе больных ГБ с МС без гиперурикемии уровень мочевой кислоты в крови имел достоверную корреляцию с КДР

Таблица 1. Структурно-функциональные параметры сердца у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия МС и гиперурикемии (ГУЕ)

Показатель	ГБ без МС и без ГУЕ (контроль)	ГБ с МС и без ГУЕ	ГБ с МС и с ГУЕ
ЛП, см	3,39±0,06	3,48±0,06	3,56±0,03*
КСР, см	3,45±0,06	3,74±0,11*	3,67±0,06*
КДР, см	5,25±0,05	5,33±0,05	5,32±0,04
ТМЖП, см	1,06±0,02	1,12±0,02*	1,13±0,01*
ТЗСЛЖ, см	1,03±0,02	1,09±0,02*	1,12±0,01*
ФВ, %	59,00±0,72	57,78±0,65	58,51±0,52
Аорта, см	3,11±0,04	3,15±0,03	3,90±0,41
ММЛЖ, г	245,63±8,53	278,57±8,8*	283,42±5,65*
ИММЛЖ, г/м ²	128,27±4,30	138,42±4,16	134,42±2,92

Примечание. * $p < 0,05$; достоверность различий в сравнении с показателями в группе больных ГБ без МС и без ГУЕ.

Анализ полученных данных свидетельствует о достоверном увеличении в группах больных ГБ с МС, независимо от наличия или отсутствия гиперурикемии, в сравнении с контрольной группой (больными ГБ без МС и без гиперурикемии) следующих параметров сердца: КСР, ТМЖП, ТЗСМЖ, ММЛЖ.

($r = +0,43$; $p < 0,01$), ММЛЖ ($r = +0,4$; $p < 0,01$) и размерами ЛП ($r = +0,39$; $p < 0,01$), а также достоверную слабую корреляцию с ТМЖП ($r = +0,29$; $p < 0,05$) и с ИММЛЖ ($r = +0,24$; $p < 0,05$). В группе больных ГБ с МС и с гиперурикемией подобных корреляционных связей выявлено не было. Других достоверных взаи-

мосвязей в группах обследованных больных также не отмечалось.

Выявлены определённые особенности в углеводном обмене у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия МС и гиперурикемии (табл. 2). В сравнении с контроль-

кемии (64,6 % против 20 и 35 % соответственно, $p < 0,05$). Других достоверных различий изучаемых показателей между сравниваемыми группами больных не отмечено (табл. 2).

Обследованные группы больных характеризовались также существенными различиями

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия МС и гиперурикемии (ГУЕ)

Показатель	ГБ без МС и без ГУЕ (контроль)	ГБ с МС и без ГУЕ	ГБ с МС и с ГУЕ
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,03±0,06	5,60±0,10*	5,60±0,10*
Глюкоза через 2 ч после ПГТТ, ммоль/л	5,00±0,17	5,67±0,24*	5,85±0,18*
Частота высокой гликемии натощак, %	3,30±2,11	44,62±6,17*	37,60±4,33*
Индекс НОМА	1,99±0,22	2,52 ± 0,22	3,88±0,51*
Частота ИР, %	20,00±8,16	35,00±10,94	64,58±6,90* #

Примечание. $p < 0,05$; *достоверность различий в сравнении с показателями в группе больных ГБ без МС и без ГУЕ, #достоверность различий между группами больных ГБ с МС и с ГУЕ и больных ГБ с МС без ГУЕ.

Здесь и в табл. 3, 4.

ной группой (больными ГБ без МС и без гиперурикемии) отмечались достоверно более высокие уровни глюкозы крови натощак и глюкозы крови через 2 часа после ПГТТ в группах больных ГБ с МС без гиперурикемии и больных ГБ с МС и с гиперурикемией.

При сравнении частоты встречаемости высокой гликемии натощак в группах больных ГБ с МС без гиперурикемии и с гиперурикемией установлено, что данный показатель был достоверно выше в сравнении с контрольной группой (44,6 и 37,6 % против 3,3 %; $p < 0,05$). В группе больных ГБ с МС и с гиперурикемией выявлялся достоверно более высокий показатель индекса НОМА в сравнении с контрольной группой. Также

ями в показателях липидного обмена. У больных ГБ с МС, независимо от наличия или отсутствия гиперурикемии, были достоверно выше в сравнении с контрольной группой больных такие показатели, как общий ХС, ТГ, ХС ЛПОНП крови и КА, а показатель ХС ЛПВП в крови был, наоборот, достоверно ниже. У больных ГБ с МС и с гиперурикемией уровни ТГ и ХС ЛПОНП в крови были достоверно выше, чем у больных ГБ с МС, но без гиперурикемии (табл. 3). Корреляционный анализ выявил ряд взаимосвязей между уровнем мочевой кислоты в крови и показателями липидного обмена в исследуемых группах: в контрольной группе уровень мочевой кислоты в крови достоверно коррелировал с уровнем в крови ХС ЛПНП ($r = +0,26$; $p < 0,05$); в группах больных ГБ с МС и с гиперурикемией и без гиперурикемии уровень мочевой кислоты в крови достоверно

Таблица 3. Показатели липидного обмена у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия МС и гиперурикемии (ГУЕ)

Показатель	ГБ без МС и без ГУЕ (контроль)	ГБ с МС и без ГУЕ	ГБ с МС и с ГУЕ
Общий ХС, ммоль/л	5,37±0,11	5,71±0,11*	5,63±0,07*
ТГ, ммоль/л	1,20±0,07	2,00±0,12*	2,50±0,09* #
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,27±0,11	3,50±0,10	3,27±0,07
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,55±0,03	0,90±0,05*	1,12±0,04* #
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,50±0,04	1,34±0,04*	1,25±0,03*
КА	2,68±0,13	3,48±0,15*	3,71±0,10*

было выявлено, что среди больных ГБ с МС и с гиперурикемией достоверно чаще встречалась ИР в сравнении с контрольной группой и группой больных ГБ с МС, но без гиперури-

лировал с уровнем в крови ХС ЛПНП ($r = +0,26$; $p < 0,05$); в группах больных ГБ с МС и с гиперурикемией и без гиперурикемии уровень мочевой кислоты в крови достоверно

коррелировал с ТГ крови ($r=+0,29$; $p<0,05$ и $r=+0,22$; $p<0,05$ соответственно) и ХС ЛПОНП ($r=+0,27$; $p<0,05$ и $r=+0,23$; $p<0,05$ соответственно).

В группах больных ГХ с МС вне зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии по сравнению с контрольной группой больных ГБ без МС и без гиперурикемии обнаруживалась достоверно более высокая частота дислиппротеинемии в целом, а также гипертриглицеридемии и комбинированной дислиппротеинемии (табл. 4). При этом частота дислиппротеинемии в целом и частота гипертриглицеридемии и комбинированной дислиппротеинемии была достоверно выше среди больных ГБ с МС и с гипер-

и гиперурикемии показал достоверно большую выраженность начальных субклинических нарушений углеводного обмена у больных с МС по сравнению с больными без МС, которые не зависели от показателей пуринового обмена. Указанные отличия в субклинических нарушениях углеводного обмена заключались в большей частоте гипергликемии натощак, более высоких уровнях гликемии натощак и через 2 часа после ПГТТ, более высоких показателях ИР. В то же время присоединение гиперурикемии к МС у обследованных больных ГБ сопровождалось достоверным повышением частоты ИР по сравнению с таковой у больных ГБ с МС, но без гиперурикемии. Частота ИР у больных ГБ

Таблица 4. Частота встречаемости дислиппротеинемии (ДЛП) у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия МС и гиперурикемии, ($M \pm m$) %

Показатель	ГБ без МС и без ГУЕ (контроль)	ГБ с МС и без ГУЕ	ГБ с МС и с ГУЕ
ДЛП всех типов	66,66±5,80	84,38±4,54*	95,35±1,85**
Гиперхолестеринемия	57,56±6,08	21,88±5,17*	10,08±2,65**
Гипертриглицеридемия	1,52±1,51	7,81±3,35*	14,73±3,36*
Комбинированная ДЛП	7,58±3,26	54,69±6,22*	70,54±4,01**

урикемией в сравнении с больными ГБ с МС, но без гиперурикемии. В то же время у больных контрольной группы выявлялась более высокая частота гиперхолестеринемии, чем в группах больных ГБ с МС и как с гиперурикемией, так и без гиперурикемии.

Таким образом, в результате проведенного исследования обнаружено, что частота и выраженность ГЛЖ у больных ГБ в значительной степени обусловлена прежде всего наличием МС. Присоединение бессимптомной гиперурикемии к МС у больных ГБ может оказывать определенное влияние на размер ЛП и ассоциируется с его достоверным увеличением в сравнении с больными ГБ с МС, но без гиперурикемии. Вместе с тем, у больных ГБ с МС, у которых ещё не выявляется гиперурикемия, уже обнаруживаются достоверные положительные взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты в крови и показателями КДР, ММЛЖ и размером ЛП. Данные настоящего исследования подтверждают полученные нами ранее результаты [13].

Анализ особенностей углеводного обмена у больных ГБ в зависимости от наличия МС

с МС и с гиперурикемией была также достоверно выше, чем у больных ГБ без МС и без гиперурикемии.

Приведённые данные об особенностях ранних нарушений углеводного обмена у больных ГБ в сочетании с гиперурикемией подтверждают результаты ряда работ, которые свидетельствуют о тесной взаимосвязи между гиперурикемией и нарушением чувствительности тканей к глюкозе [16].

Нарушения липидного обмена были также более выражены у больных ГБ с МС по сравнению с больными ГБ без МС. У первых выявлялась достоверно большая частота дислиппротеинемии (в целом), гипертриглицеридемии и комбинированной дислиппротеинемии, более высокие уровни в крови общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП и более низкие уровни ХС ЛПВП по сравнению со вторыми. Однако у больных ГБ с МС, у которых выявлялась гиперурикемия, нарушения липидного обмена были выражены в ещё большей степени, чем у больных ГБ с МС, но без гиперурикемии. Это проявлялось в достоверно большей частоте дислиппротеинемии, часто-

те гипертриглицеридемии и комбинированной дислиппротеинемии, а также более высоких уровнях в крови ТГ и ХС ЛПОНП при ГБ в сочетании с МС и с гиперурикемией, чем при ГБ с МС, но без гиперурикемии.

Обнаруженное нами ухудшение параметров липидного обмена при гиперурикемии согласуется с полученными нами ранее данными и результатами работ других авторов [4, 12, 13].

В целом полученные результаты свидетельствуют и подтверждают данные других исследований о том, что наличие МС существенным образом ухудшает структурно-функциональные параметры сердца и состояние углеводного и липидного обмена у больных ГБ. гиперурикемия является важным дополнительным патогенетическим фактором, способствующим значимому прогрессированию метаболических нарушений и особенно ИР, которые приводят к повышению риска развития СД 2-го типа и поражений сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Больные ГБ с МС вне зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии характеризуются более высокой частотой и выраженностью гипертрофии левого желудочка в сравнении с больными ГБ без МС и без гиперурикемии. Однако у больных ГБ с МС, но без гиперурикемии уже обнаруживается достоверная положительная корреляция уровня мочевого кислоты в крови с показателями КДР, ММЛЖ и размером левого предсердия. Присоединение гиперурикемии к мочевого кислоте у больных ГБ ассоции-

руется с достоверным увеличением размера левого предсердия в сравнении с больными ГБ без МС и без гиперурикемии.

2. При наличии МС у больных ГБ, как с гиперурикемией, так и без гиперурикемии, отмечается большая выраженность субклинических начальных нарушений углеводного обмена: большая частота гипергликемии натощак, более высокие уровни гликемии натощак и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, более высокие показатели инсулинорезистентности.

3. При сочетании МС с гиперурикемией у больных ГБ обнаруживается достоверно большая частота инсулинорезистентности в сравнении с больными ГБ без гиперурикемии вне зависимости от наличия или отсутствия МС.

4. В группах больных ГХ с МС вне зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии по сравнению с больными ГБ без МС и без гиперурикемии обнаруживалась достоверно большая частота дислиппротеинемии (в целом), гипертриглицеридемии и комбинированной дислиппротеинемии, а также более высокие уровни в крови общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП и более низкие уровни ХС ЛПВП.

5. У больных ГБ, у которых МС ассоциировался с гиперурикемией, выявлялась достоверно большая частота дислиппротеинемии (в целом), гипертриглицеридемии, комбинированной дислиппротеинемии и достоверно более высокие уровни в крови триглицеридов и ХС ЛПОНП в сравнении с больными ГБ с МС, но без гиперурикемии.

Список литературы

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А.В. Бильченко // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2009. – № 10/1. – С. 46–48.
2. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients / M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn // Hypertension. – 1999. – № 34. – P. 44–150.
3. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden / C. Bengtsson, L. Lapidus, C. Stendahl [et al.] // Acta Med. Scand. – 1988. – № 224. – P. 549–555.
4. Goya Wannamethee S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease / S. Goya Wannamethee // Current Hypertension Reports. – 2001. – № 3. – P. 190–196.
5. Serum uric acid and 11,5-year mortality of muddle-aged women: Findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry / W. Levine, A.R. Dyer, R.B. Shekelle [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 1989. – № 42. – P. 257–267.
6. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study / D.S. Freedman, D.F. Williamson, E.W. Gunter [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1995. – № 141. – P. 637–644.

7. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study / B.F. Culeton, M.G. Larson, W.B. Kannel [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – № 131. – P. 7–13.
8. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 / J. Fang, M.H. Alderman // *National Health and Nutrition, Examination Survey. JAMA.* – 2000. – № 283. – P. 2404–2410.
9. Казимирко В.К. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко. – К., 2009. – 626 с.
10. Коваленко В.Н. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, А.Ю. Яковенко // *Укр. кардиол. журн.* – 2006. – № 4. – С. 98–105.
11. Руюткина Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных артериальной гипертензией и возможности лозартана / Л.А. Руюткина // *Кардиология.* – 2006. – № 4. – С. 89–94.
12. Взаємозв'язок гіперурикемії з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / С.М. Коваль, Л.А. Резнік, В.В. Божко, А.С. Замазій / *Артеріальна гіпертензія.* – 2009. – № 6 (8). – С. 25–29.
13. Гіперурикемія та сумарний ризик ускладнень у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (за даними клінічного дослідження) / С.М. Коваль, Л.А. Резнік, В.В. Божко, М.Ю. Пенькова // *Укр. ревматол. журн.* – 2010. – № 4 (42). – С. 42–48
14. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2011. – 80 с.
15. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2006. – № 65. – P. 1312–1324.
16. Kerkalainen P. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / P. Kerkalainen, H. Sarlund, M. Laakso // *Metabolism.* – 2000. – № 49. – P. 1247–1254.

С.М. Коваль, І.О. Снегурська, О.В. Мисниченко, К.О. Юшко, М.Ю. Пенькова

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І БЕЗСИМПТОМНОЮ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

Обстежені хворі на гіпертонічну хворобу в поєднанні з метаболічним синдромом з нормальним рівнем сечової кислоти в крові і з безсимптомною гіперурикемією. Встановлено, що гіперурикемія у пацієнтів з метаболічним синдромом асоціюється з більшою частотою розвитку інсуліно-резистентності, з несприятливими показниками ліпідного обміну у вигляді більш високих рівнів тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, частими дисліпопротеїнеміями та комбінованою дисліпопротеїнемією у порівнянні з пацієнтами з нормоурикемією незалежно від наявності метаболічного синдрому. Встановлений кореляційний зв'язок рівнів гіперурикемії з тригліцеридами і холестерином ліпопротеїдів дуже низької щільності крові. Показана роль гіперурикемії в збільшенні розмірів лівого передсердя, однак не встановлений кореляційний зв'язок між рівнем гіперурикемії і морфофункціональними параметрами серця.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, сечова кислота, гіперурикемія.

S.N. Koval, I.A. Snegurskaja, O.V. Mysnichenko, K.A. Juhsko, M.Yu. Penkova

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PERFORMANCE OF THE HEART, INSULIN RESISTANCE AND LIPID ABNORMALITIES IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA

The study involved patients with hypertension and metabolic syndrome with normal levels of uric acid in the blood and with the presence of asymptomatic hyperuricemia. Found that hyperuricemia in patients with the metabolic syndrome is associated with a higher frequency of development of insulin resistance, with unfavorable lipid profile in the form of higher levels of triglycerides and very low density lipoproteins, frequent dyslipoproteinemia and combined dyslipoproteinemia compared with patients with normouricemia without metabolic syndrome. Correlation of levels of hyperuricemia with triglycerides and cholesterol very low density lipoproteins levels has been defined. Shows the role of hyperuricemia in increasing the size of the left atrium, however, has not been established correlation between the level of hyperuricemia and morphological and functional parameters of the heart.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, uric acid, hyperuricemia.

Поступила 29.07.13

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.1-008.9

М.В. Коломієць

Харківська медична академія післядипломної освіти

ВИЯВЛЕННЯ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ КСАНТИНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Проаналізовано роль сечової кислоти як фактора ризику серцево-судинної захворюваності і смертності у хворих з хронічною серцевою недостатністю і хронічною хворобою нирок за даними великої кількості епідеміологічних досліджень. Наведено дані про виявлення порушень обміну ксантинів у хворих з хронічною серцевою недостатністю та супутньою хронічною хворобою нирок і без неї. Зроблено висновок про високе і практично однакове виявлення порушень обміну ксантинів у тих або інших хворих.

Ключові слова: порушення обміну ксантинів, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок.

У всьому світі, у тому числі і в Україні, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною медико-соціальною проблемою і стає однією із основних складових захворюваності і смертності від патології серцево-судинної системи. Середній вік хворих з ХСН становить близько 60 років, при цьому більшість пацієнтів (86,6 %) – особи віком до 70 років [1]. Річна смертність хворих з тяжкою ХСН перевищує 50 % і навіть при м'якій формі складає більше 50 % протягом 5 років [2]. Основною метою лікування даної патології є зменшення ризику серцево-судинної захворюваності і смертності. У зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити кардіоваскулярний ризик хворих з ХСН і ефективність проведеної терапії. Одним із таких маркерів вважається рівень сечової кислоти сироватки крові. Чітких даних щодо поширеності гіперурикемії в Україні, на жаль, немає, однак вважається, що цей показник становить близько 15–20 %.

Сьогодні безсимптомна гіперурикемія розглядається в якості незалежного фактора ризику і найбільш потужного предиктора смертності у хворих з ХСН і з хронічною хво-

робою нирок (ХХН) [3, 4]. Пацієнти з ХСН, у яких рівень сечової кислоти $\geq 7,4$ мг/дл, мають більш високий рівень смертності, ніж пацієнти без гіперурикемії, а також більшу частоту повторної госпіталізації у зв'язку із швидким прогресуванням захворювання [5]. Підвищені рівні сечової кислоти є наслідком порушення активності ксантиноксидази [6].

В останні роки активно обговорюється роль гіперурикемії в контексті стійких взаємозв'язків між серцево-судинними захворюваннями і ХХН. Так, вважається, що зв'язок сироваткової концентрації сечової кислоти з серцево-судинною захворюваністю значно сильніше у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [7]. Однак гіперурикемія може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером підвищеної активності ксантиноксидази, а не наслідком зниження екскреції сечової кислоти нирками [8]. Роль порушень обміну ксантинів у хворих з поєднанням ХСН і ХХН залишається мало вивченою до теперішнього часу.

Метою дослідження було вивчити виявлення порушень обміну ксантинів у хворих з ХСН і ХХН.

© М.В. Коломієць, 2013

Матеріал і методи. Обстежений 41 хворий на ХСН, із них 24 (58,5 %) жінки і 17 (41,5 %) чоловіків. Вік хворих знаходився в діапазоні від 49 до 89 років і в середньому складав (72±9) років. У діагностичному процесі використовували стандартні методи опитування та обстеження хворих з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних методів. Для визначення стадії, варіанта і функціонального класу (ФК) серцевої недостатності використовували класифікацію Асоціації кардіологів України (2012 р). Стадію ХХН встановлювали, виходячи із значень ШКФ відповідно до класифікації, прийнятої на 3-му з'їзді нефрологів України в жовтні 2009 р. Порушення обміну ксантинів оцінювали, виходячи з рівнів сечової кислоти сироватки крові, які визначали за допомогою ферментативного колориметричного тесту і РАР-методу с антиліпідним фактором.

Результати та їх обговорення. Усі хворі були розділені на групи залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН. Так, в 1-шу (основну) групу увійшла 31 особа з ХСН і ХХН II–IV ст., із них 13 чоловіків і 18 жінок, середній вік яких складав (73,5±9,5) року. У 2-гу групу (порівняння) увійшло 10 хворих з ХСН без супутньої ХХН, 4 чоловіки і 6 жінок, середній вік яких складав (67,2±13) року. Виходячи із скарг хворих, даних об'єктивних і інструментальних методів обстеження, встановили, що у 1 (2,4 %) хворого мала місце ХСН I ст., у 15 (36,6 %) хворих – ПА ст., у 1 (2,4 %) – ПА-Б ст., у 22 (53,7 %) – ПБ ст. і у 2 (4,9 %) – ПБ – III ст. I ФК встановлено у 1 (2,4 %) хворого, II ФК – у 21 (51,2 %), III ФК – у 19 (46,3 %) хворих.

Серед обстежених хворих 1-ї групи у 6 (19,4 %) осіб діагностовано ХХН II ст., у 23 (74,2 %) – ХХН III ст., у 1 (3,2 %) хворого ХХН IV ст. та у 1 (3,2 %) – з ХХН V ст. Піелонефрит мав місце у 30 (96,8 %) хворих даної групи, гіпертензивна нефропатія – у 7 (22,6 %). Діагноз ІХС: кардіосклероз встановлений у 19 (61,3 %) хворих, постінфарктний кардіосклероз у 1 (3,2 %), стабільна стенокардія напруги у 11 (35,5 %). СН I ст. спостерігалася у 1 (3,2 %) хворого, СН ПА ст. – у 12 (38,7 %), ПБ ст. – у 16 (51,6 %), ПБ – III ст. у 2 (6,5 %) хворих. I ФК встановлено у 1 (3,2 %) хворого, II ФК – у 16 (51,6 %) хворих, III ФК – у 14 (45,2 %) хворих. Гіпертонічна

хвороба (ГХ) II ст. мала місце у 21 (67,7 %) хворого, ГХ III ст. – у 10 (32,3 %). ГХ 2-го ступеня зареєстрована у 17 (54,8 %) хворих, 3-го – у 14 (45,2 %).

Діагноз ІХС серед хворих 2-ї групи: кардіосклероз – у 7 (70 %), стабільна стенокардія напруги – у 2 (20 %), постінфарктний кардіосклероз – у 1 (10 %); СН ПА ст. мала місце у 3 (30 %) хворих, СН ПА-Б ст. у 1 (10 %) і СН ПБ ст. у 6 (60 %). Порівню розділилися хворі залежно від ФК: 50 % хворих з II і 50 % з III ФК. Гіпертонічна хвороба II ст. встановлена у 8 (80 %) хворих, III ст. – у 2 (20 %). Половина хворих мала 2-гу ступінь ГХ і половина – 3-тю.

Порушення обміну ксантинів були виявлені у хворих з ХСН як із супутньою ХХН, так і без неї. Встановлено, що в когорті із 41 хворого безсимптомна гіперурикемія визначалася у 33 (80,5 %) осіб, при цьому середній рівень сечової кислоти у них склав (425,9±110,4) мкмоль/л. Серед хворих з ХСН без супутньої ХХН (2-га група) гіперурикемія відзначалася у 80,0 %, а середній рівень сечової кислоти становив (398,3±129,6) мкмоль/л, у той час як у хворих з ХСН і з супутньою ХХН (1-ша група) – у 80,7 %, а середній рівень сечової кислоти дорівнював (434,8±104,3) мкмоль/л.

Таким чином, отримані дані свідчать про високе і практично однакове виявлення порушень обміну ксантинів у хворих з ХСН як з ХХН, так і без неї.

Вивчення ролі порушень обміну ксантинів у хворих із встановленими серцево-судинними захворюваннями (такими, як хронічна серцева недостатність), а також у хворих із ХХН залишається темою для подальших дискусій. До сьогодні залишається невирішеним ряд питань: чи є порушення обміну ксантинів маркером або причинним фактором у патогенезі ХСН, що має більш істотне прогностичне значення: гіперпродукція сечової кислоти внаслідок підвищення активності ксантиноксидази, чи накопичення сечової кислоти внаслідок зниження її екскреції нирками? Для відповіді на ці та інші питання, а також для того, щоб продемонструвати важливість вимірювання рівнів сечової кислоти сироватки крові в рутинній клінічній практиці з метою поліпшення якості життя хворих і зниження рівня смертності необхідні подальші проспективні дослідження.

Список літератури

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність. – 2012. – № 1 (1). – С. 8–13.
2. Медико-соціальні аспекти хвороб системі кровообігу: Аналітично-статистичний посібник. АМН України, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». – К., 2010. – С. 31–74.
3. Cerezo C. Uric acid and cardiovascular risk considered: an update / C. Cerezo, L.M. Ruilope // E-Journal of the ESC. – 2012. – Vol. 10. – № 21. Режим доступу: <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume10/Pages/uric-acid-cardiovascular-risk-Cerezo-C-Ruilope-LM.aspx#.Uhcyr3BEi4>
4. Патогенетичне обґрунтування використання лозартану у хворих на хронічну хворобу нирок з безсимптомною гіперурикемією / В.О. Мойсеєнко, О.В. Карпенко, Е.К. Красюк [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 48–52.
5. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure / S. Hamaguchi, T. Furumoto, M. Tsuchihashi-Makaya [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2011. – Sept., 1; 151 (2). – P. 143–147.
6. Doehner W. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options / W. Doehner, U. Landmesser // Semin. Nephrol. – 2011. – Sept.; 31 (5). – P. 433–440.
7. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider / L. Neri, L.A. Rocca Rey, K.L. Lentine [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Sept.; 58 (3). – P. 398–408.
8. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data / G.S. Filippatos, M.I. Ahmed, J.D. Gladden [et al.] // Eur. Heart. J. – 2011. – Mar.; 32 (6). – P. 712–720.

М.В. Коломиец

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА КСАНТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Проанализирована роль мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек по данным большого количества эпидемиологических исследований. Приведены данные о выявляемости нарушений обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек и без неё. Сделан вывод о высокой и практически одинаковой выявляемости нарушений обмена ксантинов у тех и других больных.

Ключевые слова: нарушение обмена ксантинов, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

M.V. Kolomyets

DETECTION OF XANTHINE METABOLISM VIOLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE

In the article the role of uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease according to a large number of epidemiological studies has been analyzed. Data shows the frequency of xanthine metabolism violation in patients with chronic heart failure and concomitant chronic kidney disease. It was found that the detection of xanthine metabolism violation is high and almost equal in CHF patients with and without CKD.

Key words: xanthine metabolism violation, chronic heart failure, chronic kidney disease.

Поступила 13.08.13

УДК 616.12-007.2.-053.1:616.127-071:615.035

Н.Ю. Осовська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНОМАЛЬНИХ ХОРД ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Висвітлено сучасні погляди на малі структурні аномалії серця, представлені дані про можливі прояви та ускладнення з боку серцево-судинної системи, що пов'язані з наявністю аномальних хорд. Наведено результати вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо прогностичного значення різних топічних і кількісних варіантів аномальних хорд. Визначено, що пацієнти з аномальними хордами лівого шлуночка, як і всі пацієнти з малими структурними серцевими аномаліями, повинні бути віднесені до групи ризику через можливість розвитку шлуночкових аритмій, ремоделювання серця та хронічної серцевої недостатності.

Ключові слова: *малі структурні аномалії серця, аномальні хорди лівого шлуночка, прогностичне значення.*

Аномальні хорди шлуночків серця – це сполучнотканинно-м'язові утворення (трабекули, хорди, «тяжі»), які на відміну від нормальних хорд мають ектопічне кріплення. Реальна можливість прижиттєвої діагностики аномальних хорд стала можливою лише з удосконаленням ехокардіографічної техніки. Аномальні хорди візуалізуються у вигляді ехошільних тонких лінійних утворень, які не мають зв'язку з клапанним апаратом серця.

Загальноприйнятою думкою про етіологію аномальних хорд є синдром дисплазії сполучної тканини, серцевим маркером якого вважають аномальні хорди. Проблема синдрому сполучнотканинної дисплазії привертає увагу дослідників через високу частоту виявлення його ознак в популяції, а також ризик виникнення серйозних ускладнень з боку різних органів і систем. Пролапс мітрального клапана, аномальні хорди лівого шлуночка (ЛШ) та їх поєднання – найбільш вивчені прояви цього синдрому з боку серця. До синдрому недиференційованої сполучнотканинної дисплазії також відносять пролапси інших клапанів, ізольовану аортальну регургітацію, вибухання аортального кільця, аневризми легеневої артерії та міжпередсердної перегородки тощо. Всі ці стани визначають як малі структурні аномалії серця.

© Н.Ю. Осовська, 2013

Основою сполучнотканинної дисплазії є спадково детермінований дефект тканинних структур, що проявляється зниженням вмісту певних видів колагену й порушенням їх співвідношення. Це призводить до «слабкості» сполучнотканинного «каркаса» органа. Подібні зміни зазвичай маніфестують сукупністю фенотипічних ознак, які можуть виявлятися в різній мірі вже при первинному огляді пацієнта.

Частота виявлення аномальних хорд шлуночків серця в популяції, за даними аутопсії, сягає 16 % [1], а за даними ехокардіографії, коливається в межах від 1 до 68 % випадків [2, 3]. Такі відмінності, поза сумнівом, є свідомством різного методологічного підходу до виявлення аномальних хорд і трактування отриманих даних.

В 95 % випадків аномально розташовані хорди знаходяться в порожнині лівого шлуночка, у 5 % – в порожнині правого [4]. Вони можуть бути як поодинокими, так і множинними, причому поодинокі зустрічаються в переважній більшості випадків – у 62 і 38 % відповідно. Аномальні хорди частіше діагностують у чоловіків (17–71 %), ніж у жінок (17–30 %), при цьому вікові відмінності неістотні. У людей молодого віку і підлітків аномальні хорди виявляються частіше, ніж у

людей середнього віку, і мають більш яскраву симптоматику, пов'язану із гіперсимпатикотонією [2, 4, 5, 6]. Часто вони виявляються при ішемічній хворобі серця і дилатаційній кардіоміопатії (25–43 %), ревматичному ураженні серця (38 %), дефектах міжшлуночкової перегородки та інших вроджених вадах серця (15 %) [6].

Аномальні хорди можуть існувати як ізольовано, так і в поєднанні з іншими малими структурними аномаліями серця. За даними різних авторів, аномальні хорди поєднуються з пролапсом мітрального клапана в 53–68 % [3, 5]. Цей факт підтверджує чіткий патогенетичний зв'язок між ними, а також дозволяє погодитися із запропонованим M. Glesbi терміном *mass-фенотип* (змішаний фенотип) у таких пацієнтів і модифікувати фенотипічну протяжність в наступному вигляді: норма – аномальні хорди – пролапс мітрального клапана – синдром Марфана або Елерса-Данлоса [7].

На сьогодні не існує загальноприйнятої класифікації аномальних хорд серця. В ехокардіографічній практиці найчастіше застосовують спрощену класифікацію, за якою виділяють множинні та поодинокі аномальні хорди, які у свою чергу можуть бути верхівковими та серединними поперечними, багатого рідше – поздовжніми та діагональними.

Ехокардіографічно виявлені аномальні хорди шлуночків найчастіше поєднуються із такими маркерами сполучнотканинної дисплазії, як астеничний тип конституції, кіфосколоз, деформація грудної клітки, підвищена розтяжність шкіри, плоскостопість, ознака великого пальця та зап'ястя, гіпермобільність суглобів, первинна трахеобронхіальна дискінезія, аномалії нирок, недостатність венозних клапанів нижніх кінцівок [2, 8, 9].

Маніфестні клінічні прояви можуть бути відсутніми протягом усього життя або реєструватися у вигляді аускультативної симптоматики, синдрому перезбудження шлуночків, синдрому ранньої реполяризації шлуночків, порушень ритму та дисфункції ЛШ.

Аномальні хорди ЛШ, як правило, є причиною систолічного шуму переважно на верхівці серця, який реєструється в 72–100 % випадків, може змінюватися при зміні положення тіла або при фізичному навантаженні [3, 7]. Генез шуму, можливо, пов'язаний із збільшенням швидкості кровотоку, турбулент-

ністю потоку крові і вібрацією аномальних хорд при їх розташуванні на шляхах припливу і відтоку крові зі шлуночків.

У 58–96 % пацієнтів з аномальними хордами ЛШ діагностуються симптоми вегетативної дисфункції [4, 5, 7, 9–11]. До цього часу залишається нез'ясованим, чи є вегетативна дисфункція первинною, чи вона виникає як адаптаційна реакція серцево-судинної системи на наявність малих структурних аномалій серця, особливості гемодинаміки і метаболізму сполучної тканини у цих хворих. Можливо, вегетативна дизрегуляція носить конституціональний, генетично обумовлений характер, опосередкований впливом гіпоталамуса, який відіграє основну роль як в синтезі колагену, так і в нейрогуморальній координації та організації адаптивної поведінки.

Серед пацієнтів з ізольованими аномальними хордами кардіалгії реєструються в 42–65 % випадків, серцебиття – в 35–55 %, перебоїв в роботі серця – в 39–55 %, слабкість і швидка втомлюваність – у 60–65 %, головокружіння й втрата свідомості – в 10–15 %, задишка при фізичному навантаженні – в 15–25 % [12]. У пацієнтів з ізольованими аномальними хордами виділяють гіпервентиляційний (55 %) і синкопальний (55 %) синдроми, порушення терморегуляції (50 %), судинні порушення в кінцівках (40 %), нудоту (38 %), відчуття клубка в горлі (30 %) [13]. Геморагічний синдром у пацієнтів з аномальними хордами може проявлятися у вигляді схильності до носових кровотеч, кровоточивості ясен та легкого утворення синців, що також є підтвердженням мезенхімальної дисплазії [14]. Психопатичний (панічний) синдром визначається наявністю у пацієнтів, особливо молодого віку, неврастенії, тривожно-фобічних і афективних розладів (іпохондрії, депресії, істерії, психастенії) [11]. Подібні нервові порушення, вірогідно, також пов'язані з надмірною активністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і дизрегуляцією симпатoadреналової системи.

Щодо кардіалгічного синдрому при аномальних хордах ЛШ існує декілька припущень: локальна ішемія в результаті вродженої аномалії коронарних судин, надмірного натягіння та аномальної тракції папілярних м'язів на тлі гіперсимпатикотонії, патологічна

чутливість до адренергічних впливів змінених на фоні сполучнотканинної дисплазії коронарних судин, зменшення в результаті тахікардії тривалості діастолі на тлі фізичного і емоційного навантаження, деформація поперозжнни ЛШ аномальними хордами, субендокардіальна ішемія та мікротромбоемболії в місцях потовщення серцевого м'язу, де відходить аномальна хорда, тощо [3, 15]. За даними Холтерівського моніторингу ЕКГ, наявність аномальних хорд ЛШ будь-якої локалізації асоціюється зі збільшенням максимальної частоти серцевих скорочень і циркадного індексу, що підтверджує думку про гіперсимпатикотонію у пацієнтів з малими структурними аномаліями серця, у тому числі і з аномальними хордами, з подальшим негативним впливом гіперкатехоламіемії на міокард [16]. Про можливий зв'язок больового синдрому з ішемією міокарда у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ свідчать зміни сегмента ST, за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ: депресія сегмента ST відмічена у 30,2 % пацієнтів з аномальними хордами ЛШ, причому найбільша частота епізодів депресії зареєстрована у пацієнтів з множинними (64,3 %) і поодинокими серединними (46,4 %) аномальними хордами ЛШ. Наявність тісного кореляційного зв'язку між тривалістю максимального епізоду депресії сегмента ST і кальцинозом й потовщенням аномальних хорд ЛШ ($r=0,64$ та $r=0,58$, $p<0,01$), які визначаються також переважно у пацієнтів з множинними (64,3 %) і потовщеними серединними (78,6 %) аномальними хордами, висвітлює роль анатомічних і дегенеративних особливостей структури аномальних хорд у виникненні больового синдрому, ймовірно, ішемічного генезу.

Щодо ролі і вираженості електрокардіографічних змін у пацієнтів з аномальними хордами, то немає єдиної точки зору – від визнання в різній мірі несприятливого «аритмічного» прогнозу у зв'язку з аритмогенністю хорд [2, 5, 14–16] до повного заперечення ролі аномальних хорд в розвитку аритмії [5, 8]. Деякі автори вважають аритмогенним лише сполучення «пролапс мітрального клапана – аномальна хорда», причому домінуючу роль відводять наявності і ступеню важкості пролапса [17], а аномальні хорди вважають варі-

антом норми. Ймовірно, ця неоднозначність прогностичної оцінки аномальних хорд пояснюється поверхневим аналізом без урахування їх топіки, локалізації, кількості та характеру структури.

Синдроми перезбудження шлуночків при аномальних хордах реєструються в 12–28 % випадків [13, 18]. Вважають, що причиною виникнення їх є наявність в аномальних хордах волокнин провідної системи і клітин Пуркін'є. В результаті цього аномальні хорди шлуночків можуть бути додатковим шляхом прискореного атріовентрикулярного проведення імпульсу з можливим функціонуванням механізму re-entry. Синдром ранньої реполяризації шлуночків є провідним по частоті ЕКГ-синдромом при аномальних хордах ЛШ, який визначається у 70–72 % дітей і підлітків та у 19–25 % дорослих [18, 19]. Існування цього синдрому розглядають як прояв нестабільного функціонування додаткового атріофасцикулярного тракту. Найчастіше він спостерігався у хворих з множинними аномальними хордами. Можна припустити, що завдяки одній із множинних аномальних хорд ЛШ імпульс від верхньої третини міжшлуночкової перегородки проводиться до верхівки, далі до передньої верхньої гілки пучка Гіса, створюючи умови для передчасного збудження міокарда.

Серед порушень провідності у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ найбільш частою є блокада правої ніжки пучка Гіса, яка нерідко поєднувалася з синдромом перезбудження ЛШ і синдромом ранньої реполяризації шлуночків, особливо у пацієнтів з серединною і множинними хордами [18]. Вважається, що висока частота додаткових шляхів проведення у хворих з пролапсом мітрального клапана і аномальними хордами ЛШ є фактором ризику виникнення аритмій.

Ряд авторів відмітили у осіб з аномальними хордами ускладнення у вигляді шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків, які навіть можуть визначати необхідність оперативного втручання [20, 21]. У пацієнтів з малими структурними аномаліями серця та аномальними хордами у тому числі виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок між величиною дисперсії інтервалу Q-T і частотою шлуночкових екстрасистол високих градацій ($r=0,52$; $p<0,01$) та епізодами шлуноч-

кової тахікардії ($r=0,58$; $p<0,01$) [17, 19]. Збільшення дисперсії інтервалу Q-T, що найчастіше реєструється у пацієнтів з множинними хордами у порівнянні з поодинокими аномальними будь-якої локалізації (серединні, верхівкові, діагональні, поздовжні), також можна розглядати як предиктор шлуночкових аритмій.

Найбільш клінічно значущим проявом аномальних хорд є екстрасистоля. Екстрасистолічна аритмія, за даними більшості авторів, при аномальних хордах ЛШ зустрічається в 70–100 % випадків [2, 4, 14, 16, 22]. Єдиної думки щодо механізму розвитку порушень ритму у таких хворих немає. Деякі дослідники вважають аномальні хорди ЛШ додатковими шляхами проведення збудження, що призводить до неузгодженості збудження різних відділів лівого шлуночка та сприяє виникненню переважно шлуночкових аритмій [5, 6, 20]. Іншим можливим механізмом аритмій у осіб з аномальними хордами ЛШ вважають зміни електрофізіологічних властивостей гладком'язових клітин, які виникають внаслідок деформації хорд турбулентним потоком крові через їх аномальне розташування на шляху відтоку крові [21, 22]. При цьому зазначають підвищений ступінь активності симпатичної нервової системи у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ. Не можна виключити і «центральне» походження аритмій, беручи до уваги переважання невротичного типу дезадаптації у пацієнтів з синдромом дисплазії сполучної тканини [11]. В групах з різною локалізацією і кількістю аномальних хорд ЛШ аритмогенна активність неоднакова: найбільш значущі шлуночкові порушення ритму спостерігаються у пацієнтів з множинними аномальними хордами ЛШ, досить значною є їх частота і у пацієнтів з поодинокими, особливо потовщеними, серединними аномальними хордами ЛШ, менша – у хворих з поодинокими аномальними хордами ЛШ іншої топіки [6]. Шлуночкові екстрасистоли II–IV класу за класифікацією Лауна, наявність парних шлуночкових ЕС і «куплетів» визначені переважно у пацієнтів з множинними (35,3 %) і серединними (23,5 %) аномальними хордами ЛШ. Аритмогенна активність множинних і серединних аномальних хорд ЛШ виявлялася також у високій частоті (92–100 %) і кількості

за добу надшлуночкових екстрасистол. Можливо, однією з причин збільшення частоти надшлуночкових порушень серцевого ритму є міграція водія ритму, яка у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ спостерігається втричі частіше, ніж у пацієнтів без аномалій.

Для стратифікації порушень ритму і змін процесів реполяризації ЛШ за наявності аномальних хорд ЛШ можна навести наступну послідовність за наростанням: норма – верхівкова, діагональна і поздовжня поодинокі аномальні хорди ЛШ – серединна аномальна хорда ЛШ – множинні аномальні хорди ЛШ – поєднання аномальних хорд ЛШ і пролапса мітрального клапана ПМК [17].

Зміни сполучнотканинного каркаса серця, маркерами яких постають аномальні хорди ЛШ, призводять не тільки до появи аномалій, вони також є підґрунтям для формування особливої геометрії серця, яка нерідко спостерігається у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ і зумовлює появу симптомів серцевої недостатності.

Порушення при аномальних хордах діастолічної функції ЛШ, на думку ряду авторів, обумовлено зміненою релаксацією шлуночка в результаті наявності аномальних хорд в його порожнині [5, 7]. У молодих людей з синдромом дисплазії сполучної тканини і множинними аномальними хордами ЛШ відмічено ремоделювання ЛШ у вигляді його дилатації та більш низька скоротлива функція ЛШ порівняно з молодими людьми контрольної групи, що супроводжується симптомами хронічної серцевої недостатності майже у половини пацієнтів (46 %) [23]. При поодиноких аномальних хордах будь-якої локалізації геометрія ЛШ суттєвих змін не зазнає. Характер змін діастолічної функції в значній мірі залежить від топіки та кількості аномальних хорд: у 12 % пацієнтів з множинними хордами спостерігається рестриктивний тип діастолічної дисфункції, у 28 % пацієнтів з потовщеними серединними поперечними аномальними хордами ЛШ домінують зміни за типом порушення розслаблення.

Причини зареєстрованих порушень гемодинаміки у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ можуть бути різноманітними. Можна припустити, що ці порушення певною мірою і перш за все пов'язані зі змінами геометрії

серця. У свою чергу зміни геометрії серця можуть бути первинними і обумовлюватися вродженими дефектами сполучнотканинного каркаса серця, які по мірі росту організму прогресують і набувають певного клінічного значення. Маркерами цього патологічного процесу і є аномальні хорди ЛШ та інші малі структурні аномалії серця. З іншого боку, ремоделювання порожнин серця може бути обумовленим локальною гіпертрофією міокарда в місцях прикріплення аномальних хорд і порушенням розслаблення міокарда, якому перешкоджають аномальні хорди ЛШ, особливо потовщені поперечні серединні. Розташування аномальних хорд у вихідному тракті ЛШ може навіть зумовити його часткову обструкцію з виникненням градієнта й асинергії збудження та скорочення ЛШ [23]. Самі ж хорди, як самостійні анатомічні структури, також можуть сприяти процесам ремоделювання ЛШ і появі його дисфункції. Довготривале і прогресуюче порушення діастолічної функції ЛШ на фоні синдрому сполучнотканинної дисплазії може бути причиною перевантаження і дилатації лівого передсердя з подальшим виникненням аритмій і підвищенням тиску в легеневій артерії. Множинність аномальних хорд ЛШ найчастіше співіснує і, можливо, певним чином обумовлює дилатацію порожнини ЛШ з рестриктивізацією трансмітрального кровотоку [24]. Небажаним явищем і можливим наслідком ремоделювання ЛШ у пацієнтів з аномальними хордами ЛШ є синдром спонтанного контрастування, який передує тромбоутворенню і може свідчити про небезпеку такого ускладнення аномальних хорд ЛШ і пролапса мітрального клапана, як тромбоемболії. Слід зазначити, що цей феномен реєструється у пацієнтів переважно з множинними аномальними хордами ЛШ, а також з великою кількістю візуальних стигм дизембріогенезу, аномаліями розвитку вен нижніх кінцівок, нирок і жовчного міхура тощо, тобто із значним ступенем вираженості синдрому сполучнотканинної дисплазії [16]. Причина появи ефекту спонтанного контрастування при наявності множинних аномальних хорд, можливо, криється в тому, що самі хорди стають перешкодами на шляху потоку крові і утворюють турбулентні завихрення, які у свою чергу стають основою для

тромбів. У літературі нами були знайдені свідчення про виникнення мозкових інсультів і інфаркту міокарда у пацієнтів з наявністю аномальних хорд ЛШ [25, 26].

До недавнього часу всі випадки аномальних хорд шлуночків серця розцінювали виключно як прояв дисплазії сполучнотканинних структур серця, тобто різновид малих структурних аномалій серця. На користь цього припущення свідчив факт поєднання аномальних хорд ЛШ з пролапсом мітрального клапана та іншими малими структурними аномаліями серця. Проте подібні поєднання зустрічаються менш ніж у третини хворих з аномальними хордами. Крім того, при гістологічному дослідженні аномальних хорд, особливо множинних, разом зі сполучною тканиною знаходять м'язові волокнини, причому іноді м'язова тканина переважає [3].

Останнім часом в літературі з'явилися повідомлення про те, що множинні аномальні хорди ЛШ можуть бути характерною ознакою і навіть діагностичним критерієм важкого порушення кардіального ембріогенезу – синдрому некомпактності міокарда ЛШ або некомпактного ЛШ.

Зважаючи на те, що і синдром сполучнотканинної дисплазії, і синдром некомпактності ЛШ, які є доведено спадковими захворюваннями, пов'язаними з порушенням ембріогенезу в цілому та кардіоембріогенезу, можливо припустити, що ці захворювання є проявами одного патологічного процесу з різними ступенями ураження серця, у яких є спільна риса – множинні аномальні хорди ЛШ, які, з одного боку, є маркером цього патологічного процесу, з іншого – патогенетичною ланкою у виникненні і прояві, і ускладнень.

Основною рисою некомпактного міокарда є наявність численних перемичок і трабекул в ЛШ з наявністю між ними міжтрабекулярних порожнин, які вкриті зсередини ендокардом і з'єднуються з порожниною ЛШ. Множинні перемички-балки разом з трабекулами формують широкий некомпактний губчастий шар серцевого м'яза, тоді як шар однорідного істинного міокарда залишається тонким. Така змінена структура призводить до швидко наростаючого погіршення скоротливої здатності серця з виникненням фатальної серцевої недостатності.

Ізольована некомпактність ЛШ – захворювання серця з достатньо чіткими морфологічними і клінічними проявами. Збільшення останніми роками його частоти свідчить не стільки про дійсну його поширеність, скільки про те, що цей діагноз раніше залишався не-встановленим, а констатувалися лише ускладнення в термінальній стадії. Навіть після введення в 1990 р. терміну «некомпактність лівого шлуночка» про цю патологію найчастіше повідомлялося в контексті досліджень причин раптової смерті пацієнтів, фатальних шлуночкових аритмій і системних тромбоемболій. Удосконалення технологій ехокардіографії, введення іншої гармоніки і контрастування порожнин серця дозволило діагностувати цю патологію і у безсимптомних пацієнтів.

Некомпактність ЛШ може мати місце у людей різних вікових категорій, але переважно зустрічається у дітей та осіб молодого віку. У зв'язку зі складністю діагностики і недостатньою обізнаністю лікарів про це захворювання воно часто залишається нерозпізнаним, і хворому найчастіше діагностують дилатаційну і гіпертрофічну кардіоміопатію, фіброеластоз, ендоміокардіальний фіброз, міокардит, тромбоз порожнини ЛШ, локальну гіпертрофію стінки ЛШ, рестриктивну кардіоміопатію, перикардит [27].

Основним методом діагностики некомпактного ЛШ є УЗД серця. Саме множинні (три та більше) аномальні хорди ЛШ є одним із визначальних діагностичних критеріїв некомпактного ЛШ [27]. Несприятливий прогноз і висока летальність при некомпактному міокарді визначають необхідність його розпізнавання на ранніх стадіях і диференційованого підходу до лікування з використанням сучасних методів переважно хірургічного лікування.

Таким чином, пацієнти з аномальними хордами шлуночків, як і всі пацієнти з малими структурними серцевими аномаліями, повинні бути віднесені до групи ризику через можливість розвитку в першу чергу шлуночкових екстрасистол високих градацій, пароксизмів шлуночкової тахікардії, розвитку ремоделювання серця та хронічної серцевої недостатності. Своєчасна діагностика аномальних хорд з урахуванням наявності і ступеня вираженості синдрому сплучнотканинної дисплазії організму в цілому, а також кількості, топіки та анатомічних особливостей самих аномальних хорд дозволить оцінити прогноз подальшого перебігу захворювання и розробити план профілактичних і лікувальних засобів.

Список літератури

1. False tendons: an endoscopic cadaveric approach / M. Loukas, R.G. Louis, B. Black [et al.] // Clin. Anat. – 2007. – Vol. 20 (2). – P. 163–169.
2. Бондаренко И.П. Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани / И.П. Бондаренко, И.И. Ермакович, В.А. Чернышов // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 3. – С. 66–69.
3. Gwinnutt M.T. Left ventricular muscular false tendon / M.T. Gwinnutt // Resuscitation. – 2008. – Vol. 78 (1). – P. 3–4.
4. Тер-Галстян А.А. Аномально расположенная хорда и пролапс митрального клапана у детей и подростков / А.А. Тер-Галстян, А.А. Галстян, Т.Ф. Потапенко // Укр. ревматол. журн. – 2001. – № 2. – С. 58–62.
5. Мутафьян О.А. Малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян, О.Н. Цыганова // Рос. семейный врач. – 2004. – № 2. – С. 4–11.
6. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани / А.В. Сумароков, Т.М. Домницкая, К.И. Овчаренко [и др.] // Терап. архив. – 1998. – № 10. – С. 143–145.
7. Glesby M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // J. Am. Med. Ass. – 1989. – Vol. 262. – P. 523–528.
8. Осовская Н.Ю. Клинико-фенотипические особенности аномально расположенных хорд левого желудочка / Н.Ю. Осовская, В.К. Серкова, В.П. Иванов // Biomed. and Biosoc. Antropology. – 2007. – № 9. – С. 57–61.

9. Чуриліна А.В. Синдром дисплазії сполучної тканини серця у дітей / А.В. Чуриліна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 1. – С. 20–22.
10. Осовська Н.Ю. Вегетативні та психоневрологічні особливості у хворих з кардіальними проявами синдрому дисплазії сполучної тканини / Н.Ю. Осовська // Укр. терапев. журн. – 2007. – № 3. – С. 43–46.
11. Ягода А.В. Особенности психической дезадаптации у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких, И.В. Боев // Терап. архив. – 2005. – № 12 (77). – С. 29–32.
12. Домницкая Т.М. Прижизненная диагностика и клиническое значение аномально расположенных хорд сердца у взрослых и детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Домницкая. – М., 1990. – 16 с.
13. Маркеры дисплазии соединительной ткани сердца у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана и с аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.В. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Терап. архив. – 1996. – № 2. – С. 332–337.
14. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб. : ТОО Политекс–Норд–Вест, 2000. – 114 с.
15. Incidence and characteristics of left ventricular false tendons and trabeculations in the normal and pathologic heart by second harmonic echocardiography / G. Tamborini, M. Pepi, F. Celeste [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 17 (4). – P. 367–374.
16. Осовська Н.Ю. Порівняльний аналіз клініко-фенотипічних та ехокардіографічних ознак при некомпактності лівого шлуночка, дилатаційній кардіоміопатії та множинних аномальних хордах / Н.Ю. Осовська, В.К. Серкова, Ю.А. Іванів // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 4. – С. 82–89.
17. Дзяк В.Г. Изучение аритмогенности дополнительных хорд в левом желудочке и пролапса митрального клапана / В.Г. Дзяк, С.Л. Локшин // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 1. – С. 27–30.
18. Осовская Н.Ю. Клинико-электрокардиографические параллели при аномальных хордах левого желудочка / Н.Ю. Осовская // Biomed. and Biosoc. Antropology. – 2007. – № 8. – С. 79–82.
19. Корженков А.А. Распространенность добавочных хорд в левом желудочке и синдрома ранней реполяризации желудочков (популяционное исследование) / А.А. Корженков, А.Н. Рябиков, С.К. Малютин // Кардиология. – 1991. – № 4. – С. 75–76.
20. Anatomic substrate for idiopathic left ventricular tachycardia / K. Ranjan, M.D. Thakur, J. George Klein [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 497–501.
21. Surgical correction of idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia possibly related the left ventricular false tendon / M. Suwa, Y. Yoneda, H. Nagao [et al.] // Amer. J. Cardiology. – 1989. – Vol. 64. – P. 1217–1220.
22. Weir R.A. Arrhythmogenic left ventricular false tendon / R.A. Weir, H.J. Dargi, I.N. Findlay // Med. J. Aust. – 2007. – Vol. 187 (10). – P. 591.
23. Абдуллаев Р.Я. Допплерэхокардиографическая оценка особенности кровотока в выносящем тракте левого желудочка с учетом локализации аномальной хорды / Р.Я. Абдуллаев, В.И. Калашников, С.А. Старостенко // Мед. техніка. – 2008. – № 3 (4). – С. 79–81.
24. Осовська Н.Ю. Клініко-ехокардіографічні особливості при аномальних хордах лівого шлуночка / Н.Ю. Осовська, В.К. Серкова, В.П. Іванов // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 2/64 (III–IV). – С. 90–94.
25. Кузнецов В.А. Сочетание фибрилляции желудочков и добавочной хорды в левом желудочке у больных инфарктом миокарда / В.А. Кузнецов, О.С. Антонов, А.А. Корженков // Кардиология. – 1988. – № 4. – С. 94–95.
26. Множественные аномально расположенные хорды на верхушке левого желудочка – этиологический и патогенетический факторы ишемического инсульта у лиц молодого возраста / В.Г. Бабин, И.Н. Агаманчук, Г.М. Давиденко [и др.] // Врач. дело. – 2004. – № 4. – С. 62–66.
27. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy // R. Jenni, E. Oechslin, J. Schneider [et al.] // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 666–671.

Н.Ю. Осовская

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНОМАЛЬНЫХ ХОРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Освещены современные взгляды на малые структурные аномалии сердца, представлены данные о возможных проявлениях и осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы, непосредственно связанных с наличием аномальных хорд. Приведены результаты отечественных и зарубежных исследований относительно прогностического значения разных топических и количественных вариантов аномальных хорд. Определено, что пациенты с малыми структурными аномалиями сердца должны быть отнесены к группе риска из-за возможности развития желудочковых аритмий, ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: *малые структурные аномалии сердца, аномальные хорды левого желудочка, прогностическое значение.*

N. Yu. Osovska

CLINICAL VALUE OF ANOMALOUS CHORDS OF THE LEFT VENTRICLE

This article presents the current views on the small structural abnormalities of the heart, presented its possible manifestations and complications of the cardiovascular system, directly associated with the presence of anomalous chords. This work demonstrated the results of national and foreign studies regarding the prognostic value of different topical and quantitative variants of anomalous chords. Determined that patients with small structural abnormalities of the heart must be classified as risk group because of the possibility of ventricular arrhythmias, cardiac remodelling and chronic heart failure.

Key words: *small structural abnormalities of heart, anomalous chords of left ventricle, prognostic value.*

Поступила 05.08.13

УДК 616.61-002.3-036.1-085.33+615.015.8

О.И. Чуб

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ПЛАЗМИД-ИНДУЦИРОВАННЫХ ГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Изучена частота выявления плазмид-индуцированных механизмов антибиотико-резистентности, связанных с выработкой генов устойчивости типов TEM, SHV и CTX-M у больных хроническим пиелонефритом. Определено, что ген типа TEM является самым распространённым среди больных пиелонефритом. Установлено, что эффективность эмпирической антибиотикотерапии зависит от наличия или отсутствия генов резистентности в уропатогенных штаммах, так как 70 % пациентов, имеющих гены устойчивости, опосредованные плазмидами, нуждались в продлении лечения и комбинированном назначении антибиотиков.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, возбудители, резистентность, антибиотики, плазмиды.

Инфекции мочевой системы по распространённости занимают второе место в мире после инфекций верхних дыхательных путей [1]. В Украине среди всех причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности, хронический пиелонефрит занимает второе место [2,3]. Несмотря на большое количество современных антибактериальных препаратов, лечение пациентов с инфекциями мочевой системы остаётся довольно сложным процессом, в первую очередь из-за неуклонного роста лекарственной устойчивости среди уропатогенов [4]. По данным European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), в большинстве европейских стран каждый год увеличивается количество штаммов *Escherichia coli* со сниженной чувствительностью к фторхинолонам, цефалоспорином 3-й генерации и аминогликозидам [5]. Это происходит в основном за счёт появления штаммов, вырабатывающих β -лактамазы расширенного спектра β -ЛРС), такие как TEM, SHV и CTX-M типы, и Amp-C β -лактамазы. Большинство штаммов, продуцирующих эти ферменты, также проявляют ко-резистентность к триметоприму, фторхинолонам и аминоглико-

зидам. Перечисленные механизмы резистентности, как правило, индуцированы плазмидами, и, как результат, плазмид-опосредованный перенос генов антибиотикорезистентности среди бактериальных штаммов в настоящее время, является главной причиной снижения эффективности антибактериальной терапии [6].

Целью данного исследования было изучить выявляемость плазмид-индуцированных генных механизмов резистентности у больных пиелонефритом.

Материал и методы. Было обследовано 53 больных с клиническими и лабораторными признаками инфекций мочевой системы, среди них было 47 (88,7 %) женщин и 6 (11,3 %) мужчин. Возраст обследованных колебался от 18 до 86 лет, в среднем составлял (44,13±19,46) лет. Длительность заболевания до трёх месяцев была у 8 человек, до 5 лет – у 26, 6 – 10 лет – у 5, 10 – 20 лет – у 9, свыше 20 лет – у 5 человек. У 45 (84,9 %) больных диагностирована хроническая болезнь почек – хронический пиелонефрит: у 6 (13,3 %) – с неосложнённым течением, у 39 (86,6 %) – с осложнённым, в фазе обострения. У 8 (15 %) больных диагностирован острый пиелонеф-

© О.И. Чуб, 2013

рит, неосложнённый. У 29 (54,7 %) больных хроническим пиелонефритом была диагностирована I стадия, у 13 (24,5 %) – II стадия, III стадию имел 1 (1,9 %) больной, IV – 2 (3,8 %); у 8 был диагностирован острый процесс. Для определения стадии хронической болезни почек использовали классификацию болезней для нефрологической практики согласно приказу МЗ Украины № 65/462 от 30.09.03 и решению 3-го съезда Украинской ассоциации нефрологов (2009) [7].

В работе использованы методы оценки состояния больного и верификации диагноза, включающие сбор анамнеза, общий осмотр, лабораторные (клинический анализ крови и мочи, биохимические маркёры – С-реактивный белок, креатинин, мочевины) и инструментальные (УЗИ мочевого пузыря, экскреторная урография) данные. Эффективность антибиотикотерапии изучали в динамике клинических симптомов и лабораторных показателей. Для оценки резистентности *in vitro* проводили посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам. Для исследования плазмид-индуцированных механизмов резистентности диагностировали гены TEM, SHV и CTX-M, кодирующие выработку β -ЛРС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводили по стандартной схеме при помощи программируемого термоциклера «Терцик-2» фирмы ДНК-технология.

Результаты. Было выявлено 13 опосредованных плазмидами генов резистентности у 11 больных, что составляет 21 %. Самым распространённым был ген blaTEM, который выявлен у 7 (63,6 %) больных. Ген blaSHV обнаружен у 2 (18,1 %) больных, ген blaCTX-M в комбинации с геном blaTEM – также у 2 (18,1 %) пациентов.

Для лечения пиелонефрита больным проведена антибактериальная терапия: 22 (41,5 %) человека получали левофлоксацин в дозе 500 мг в сутки внутривенно в виде капельных инфузий, 18 (34 %) – цефтриаксон в дозе 2,0 г в сутки в виде внутривенных инъекций и 13 (24,5 %) больным, у которых отсутствовал эффект от монотерапии, назначили комбинацию указанных препаратов. Анализ показал, что у пациентов, у которых не было выявлено плазмид-индуцированных β -ЛРС, достаточно эффективной была моно-

терапия левофлоксацином (47 %) или цефтриаксоном (41 %), и только 6 (12 %) больных нуждались в комбинированном назначении антибиотиков. У 11 пациентов, имеющих плазмид-индуцированные гены устойчивости типов TEM, SHV и CTX-M, эффективность от монотерапии была низкой, и 8 (73 %) таких больных получили комбинированное лечение левофлоксацином и цефтриаксоном.

При исследовании клинической эффективности антибиотикотерапии было выявлено, что регресс клинических симптомов и лабораторных показателей в динамике лечения проходил значительно быстрее у больных, не имеющих генов резистентности по сравнению с пациентами, у которых они были выявлены. И даже при выписке показатели наличия воспалительного процесса в организме в группе больных, имеющих β -ЛРС, не возвращались к физиологической норме.

Для оценки бактериологической эффективности антибактериальной терапии всем больным проводилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам. Семейство *Enterobacteriaceae* было доминирующим возбудителем и выявилось у 35 (66 %) больных, грамположительная флора (стафилококки, стрептококки) была выделена у 17 (32 %) обследованных пациентов. Плазмид-индуцированные гены антибиотикорезистентности выделились только у штаммов грамотрицательной флоры: у 8 (42,1 %) штаммов *E. Coli*, которые имели сниженную чувствительность к β -лактамам антибиотикам и фторхинолонам; у 2 (100 %) штаммов *P. mirabilis*, последние были нечувствительны к аминопенициллинам и цефалоспорином, тогда как фторхинолоны показали высокую ингибирующую активность; у 1 (100 %) выделенного штамма *K. pneumoniae*, которая *in vitro* не чувствительна к аминопенициллинам, а к цефалоспорином и фторхинолонам имела сниженную чувствительность. После лечения полная эрадикация возбудителя имела место у 40 (95 %) больных, не имеющих генов резистентности, и только у 5 (45 %) больных, имеющих опосредованные плазмидами β -ЛРС.

Таким образом, отмечается снижение как клинической, так и бактериологической эффективности антибиотикотерапии у больных

хроническим пиелонефритом, что связано с наличием в штаммах плазмидопосредованных генов устойчивости. У пациентов, не имеющих индуцированных плазмидами β-ЛРС, эффективность проводимой монотерапии была высокой (88 %), а больные, у которых выявили гены устойчивости, в 73 % случаев нуждались в продлении лечения и комбинированном назначении антибиотиков.

Выводы

Нарастающая резистентность уропатогенных штаммов к рекомендованным антибактериальным препаратам взаимосвязана с продукцией плазмидопосредованных β-лактамаз расширенного спектра действия

типов TEM, SHV и CTX-M. Выявляемость указанных генов устойчивости у больных хроническим пиелонефритом составляет 21 %. Снижение эффективности антибактериальной терапии может привести к частым рецидивам заболевания, необходимости применения более новых классов антибиотиков и, в конечном итоге, к развитию и прогрессированию хронической почечной недостаточности. Соответственно, определение штаммов, продуцирующих указанные энзимы, является необходимым для эпидемиологического изучения и инфекционного контроля в больницах, потому что плазмиды очень быстро распространяют гены резистентности среди различных микроорганизмов.

Список литературы

1. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, Л.О. Лебідь [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 53–77.
2. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 4 (32). – С. 3–11.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2010 / М.О. Колесник, Н.І. Козлюк, Г.С. Владзієвська, М.В. Кулизький // ДУ «Інститут нефрології АМН України». – К., 2011. – С. 10–22.
4. Колесник М.О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М.О. Колесник, Н.М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 16–29.
5. Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem the fluoroquinolone example / A. Dalhoff // Infection. – 2012. – № 40 (3). – P. 239–262.
6. Schultsz C. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape implications for therapy / C. Schultsz, S. Geerlings // Drugs. – 2012. – № 72 (1). – P. 1–16.
7. Класифікація хвороб сечостатевої системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики / М. Колесник, В. Непомнящий, І. Дудар [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 2 (26). – С. 3–12.

О.І. Чуб

ВИЯВЛЕННЯ ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНИХ ГЕННИХ МЕХАНІЗМІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ПІЕЛОНЕФРИТ

Вивчена частота виявлення плазмід-індукованих механізмів антибіотикорезистентності, пов'язаних з виробленням генів стійкості типів TEM, SHV і CTX-M у хворих на хронічний піелонефрит. Визначено, що ген типу TEM є найпоширенішим серед хворих на піелонефрит. Встановлено, що ефективність емпіричної антибіотикотерапії залежить від наявності або відсутності генів резистентності в уропатогенних штаммах, тому що 70 % пацієнтів, які мають гени стійкості, опосередковані плазмідами, потребували подовження термінів лікування і комбінованого призначення антибіотиків.

Ключові слова: інфекції сечової системи, збудники, резистентність, антибіотики, плазмиди.

O.I. Chub

FREQUENCY OF DETECTION PLASMID-MEDIATED RESISTANCE MECHANISMS IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

Data demonstrated the frequency of detection plasmid-mediated resistance mechanisms associated with development of resistance genes types TEM, SHV and CTX-M in patients with chronic pyelonephritis. The gene type TEM was the most common among patients with pyelonephritis. The efficiency of empirical antibiotic therapy depends on the presence or absence of resistance genes in uropathogenic strains as 70 % of patients with plasmid-mediated resistance genes needed to extend the treatment and combined antibiotic prescriptions.

Key words: *urinary tract infections, activators, resistance, antibiotics, plasmids.*

Поступила 11.06.13

УДК 616-074:577.1]:[616.98:578ВИЧ-06:616.24-002.5]:616-097

Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов

Запорожский государственный медицинский университет

**ИЗМЕНЕНИЯ В БЕЛКОВОМ ОБМЕНЕ
ПРИ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННОМ
ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ УГНЕТЕНИЯ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

Определяли показатели протеинограммы и перекисного окисления белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы. Выявлено снижение уровня альбумина, альбумин-глобулинового соотношения, увеличение γ -глобулинов, продуктов спонтанного и индуцированного окисления белков. Уровень продуктов дефрагментации окисленных белков при спонтанном окислении у больных с ко-инфекцией выше, чем в контроле, но ниже, чем при туберкулёзе, при индуцированном имеет обратное соотношение, особенно при количестве клеток $CD_{4+} < 200$. Эти изменения свидетельствуют о выраженности интоксикации, снижении белково-синтетической функции печени, начале срыва адаптационно-компенсаторных механизмов организма, преимущественно при снижении клеток $CD_{4+} < 200$, что требует медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД-ассоциированный впервые диагностированный туберкулёз лёгких, иммунный статус, протеинограмма, перекисное окисление белков.

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу, ВИЧ/СПИДу и ВИЧ/СПИД-ассоциированному туберкулёзу в Украине остаётся неблагоприятной [1, 2].

Дисбаланс в протеинограмме при туберкулёзе выражается в снижении уровня альбумина, повышении фракций глобулинов (в зависимости от типа, клинической формы, варианта течения туберкулёза). Исследовались параметры протеинограммы и при ВИЧ/СПИДе. Указывалось на связь показателей общего белка, альбумина, γ -глобулинов с риском смертности ВИЧ-инфицированных; снижение уровня сывороточного альбумина определено как неблагоприятный прогностический признак у ВИЧ-инфицированных лиц [3, 4]. При ВИЧ/СПИДе и ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе отмечалось снижение уровня альбумина, альбумин-глобулинового соотношения, повышение всех фракций глобулинов, при этом более выра-

женное снижение уровня общего белка, повышение α_1 - и α_2 -глобулинов определялось при ко-инфекции, а β - и γ -глобулинов – при ВИЧ-инфекции [5]. Не изученными остаются изменения в протеинограмме у больных с ко-инфекцией с различным уровнем угнетения иммунной системы.

На функциональном состоянии белков сказываются процессы перекисного окисления, которые активируются и при туберкулёзе, и при ВИЧ-инфекции. Под действием активных форм кислорода происходит окислительная модификация белков, или их перекисное окисление. В дальнейшем продукты перекисного окисления белков стимулируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительное повреждение ДНК, способствуют нарушению ферментативных процессов, функционированию ионных каналов и рецепторов клеток, оказывают прямое цитотоксическое действие. Окислительная моди-

© Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов, 2013

фикация белков связана с изменением их структурной организации и дефрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов, которые играют роль маркёров эндогенной интоксикации [6–9]. Эти показатели используются для оценки окислительного стресса и выраженности интоксикации при туберкулёзе [10]. Состояние процессов ПОЛ и уровня антиоксидантов неоднократно изучалось при туберкулёзе, ВИЧ/СПИДе и ко-инфекции [11–15], однако ПОЛ при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе остаётся мало изученным.

Целью работы было изучить состояние белкового обмена и влияние на него перекисного окисления у больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом лёгких с разным уровнем клеток CD_{4+} и у больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких.

Материал и методы. Обследовано 26 пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулёзом лёгких, которых разделили на две группы: 1-я группа – пациенты с количеством клеток CD_{4+} менее 200 (ТБ/ВИЧ<200) и 2-я – более 200 (ТБ/ВИЧ>200).

В 1-ю группу (ТБ/ВИЧ<200) вошли 16 человек, средний возраст которых составил $(35,9 \pm 1,4)$ года. Мужчин было 12 (75 %), женщин – 4 (25 %). Инфильтративный туберкулёз выявлен у 9 пациентов (56,2 %), диссеминированный – у 7 (43,8 %). У 9 больных была также внелёгочная локализация процесса (56,2 %). Деструкции в лёгких определялись у 9 пациентов (56,2 %), бактериовыделение – у 8 (50 %).

Во 2-ю группу (ТБ/ВИЧ>200) вошло 10 человек, средний возраст которых составил $(35,0 \pm 2,4)$ года. Мужчин было 6 (60 %), женщин – 4 (40 %). Инфильтративный туберкулёз выявлен у 7 (70 %) пациентов, диссеминированный – у 3 (30 %). У 5 пациентов диагностировали также внелёгочную локализацию туберкулёза (50 %). Деструкции в лёгких определялись у 5 пациентов (50 %), бактериовыделение – у 7 (70 %).

В 3-ю группу (ТБ) вошли 33 пациента с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких, средний возраст которых составил $(40,5 \pm 2,1)$ года. Мужчин было 21 (63,6 %), женщин – 12 (36,4 %). Инфильтративный

туберкулёз выявлен у 22 пациентов (66,7 %), диссеминированный – у 11 (33,3 %). Внелёгочная локализация определялась в 10 случаях (30,3 %). Деструкции выявлены у 26 пациентов (78,8 %), бактериовыделение – у 23 (69,7 %).

В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц.

Все больные находились на лечении в КУ «Запорожский областной противотуберкулёзный клинический диспансер» ЗОС и КУ «Центр СПИД» ЗОС в 2010–2012 гг.

Общий белок определяли в биуретовой реакции (1972), альбумин-глобулиновое соотношение (А/Г) и белковые фракции определяли по стандартным методикам [16]. Показатели ПОЛ: ранний альдегидфенилгидразон (АФГ) и поздний – кетонфенилгидразон (КФГ), а также продукты дефрагментации окисленных белков (Д) в УФ-области спектра при длинах волн 254, 272, 280 нм при спонтанном ($АФГ_{сп}$, $КФГ_{сп}$, $Д_{сп}$) и индуцированном железом окислении ($АФГ_{ин}$, $КФГ_{ин}$, $Д_{ин}$) проводили по методике В. Halliwell [17]. Количество клеток CD_{4+} определяли иммуноферментным анализом. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. У всех больных туберкулёзом чувствительность микобактерий туберкулёза к препаратам была сохранена.

У больных ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ достоверно были снижены уровень альбумина и альбумин-глобулиновое соотношение, повышен уровень γ -глобулинов, что свидетельствует о снижении белково-синтетической функции печени, наличии более выраженной интоксикации при ко-инфекции (табл. 1).

Уровень продуктов окислительной модификации белков при спонтанном окислении был достоверно выше у больных с ТБ/ВИЧ, чем у больных с ТБ, независимо от иммунного статуса (табл. 2). Такая же тенденция отмечена и для продуктов железомодифицированного окисления белков, а для $АФГ_{ин}$ при ТБ/ВИЧ>200 было достоверно увеличено и в сравнении с контролем, что говорит о возможном начале срыва компенсаторных возможностей у таких больных.

Уровень продуктов дефрагментации окисленных белков при спонтанном окислении

Таблица 1. Общий белок и белковые фракции при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы

Показатель	Группы			
	1-я (ТБ/ВИЧ<200)	2-я (ТБ/ВИЧ>200)	3-я (ТБ)	p<0,05
Общий белок, г/л	67,0±3,4	79,4±2,9	73,9±1,4	P1-2
A/G	0,7±0,1	0,62±0,1	1,1±0,1	P1-3 P2-3
A, %	35,2±3,7	35,0±4,3	50,3±2,1	P1-3 P2-3
α ₁ , %	5,8±1,2	3,3±0,4	4,7±0,5	P1-3
α ₂ , %	7,8±0,9	7,0±0,8	8,1±0,9	
β, %	13,8±1,8	15,6±1,2	15,2±1,4	
γ, %	30,9±6,0	36,8±4,6	21,8±1,4	P1-3 P2-3

Таблица 2. Показатели перекисного окисления белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы, (M±m) опт. пл./г белка

Показатель	Группы			
	1-я (ТБ/ВИЧ<200)	2-я (ТБ/ВИЧ>200)	3-я (ТБ)	p<0,05
AФГ _{сп}	3,8±0,3	4,1±0,97	2,9±0,1	P1-3 P2-3
AФГ _{ин}	7,0±0,3	8,3±0,8	6,6±0,3	P2-3 P2-к
KФГ _{сп}	2,5±0,2	2,9±0,6	1,8±0,1	P1-3 P2-3
KФГ _{ин}	2,6±0,3	4,1±0,6	2,6±0,3	P2-3

достоверно выше был при ТБ/ВИЧ по сравнению с контролем, но ниже, чем у больных с ТБ, возможно, за счёт того, что в формировании эндотоксикоза участвуют не окисленные олигопептиды, а другие эндотоксины, или же низкомолекулярные пептиды, участвующие в формировании эндотоксикоза, не имеют дисульфидных связей, по которым происходит окисление (табл. 3).

Уровень продуктов дефрагментации белковых молекул у больных с ко-инфекцией при индуцированном окислении не превышает такового в контрольной группе, но отмечается тенденция к его превышению в группе ТБ. В большей степени такая тенденция отмечена для пациентов группы ТБ/ВИЧ<200. Это говорит о возможном нарушении адапта-

ционных механизмов в случае развития ко-инфекции у больного, особенно при выраженном иммунодефиците.

Выводы

При ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких в сравнении с впервые диагностированным туберкулезом выявлено снижение уровня альбумина, альбумин-глобулинового соотношения, увеличение γ-глобулинов. При сравнении показателей перекисного окисления белков выявлено повышение продуктов спонтанного и индуцированного окисления. Уровень продуктов дефрагментации окисленных белков при спонтанном окислении у больных с ко-инфекцией выше, чем в контроле, но

Таблиця 3. Показатели уровня дефрагментации окисленных белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы, ($M \pm m$) усл. ед.

Показатель	Группы			p<0,05
	1-я (ТБ/ВИЧ<200)	2-я (ТБ/ВИЧ>200)	3-я (ТБ)	
Д _{сп} 254	0,34±0,03	0,26±0,03	0,40±0,01	p1-3 p2-3
Д _{сп} 272	0,23±0,02	0,26±0,06	0,31±0,03	p1-к p1-к p2-к p3-к
Д _{сп} 280	0,24±0,02	0,33±0,08	0,32±0,03	p1-к p2-к p3-к
Д _{ин} 254	3,11±0,22	2,97±0,26	2,72±0,08	p1-к p3-к
Д _{ин} 272	2,2±0,15	1,92±0,02	2,01±0,06	p1-к p2-к p3-к
Д _{ин} 280	1,78±0,12	1,53±0,01	1,64±0,07	p1-к p2-к p3-к

ниже, чем при туберкулезе, при индуцированном – ниже, чем в контроле, но выше, чем при туберкулезе, особенно у больных с количеством клеток CD₄₊<200. Эти изменения свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции, интоксикации и снижении белково-синтетической функции печени при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе, начале срыва адаптационно-компенсаторных механизмов организма, в большей степе-

ни у больных с количеством клеток CD₄₊<200, что требует соответствующей медикаментозной коррекции.

Перспективность исследований. В дальнейшем следует отразить связь выявленных изменений с другими биохимическими параметрами и клинико-рентгенологическими изменениями, а также определить состояние системы антиоксидантной защиты и динамики показателей в процессе лечения.

Список литературы

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–13.
2. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки). – К., 2012. – 98 с.
3. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients / C. Alves, J.M. Nicolas, J.M. Torres [et al.] // Eur. Respiratory J. – 2001. – Vol. 17. – P. 87–93.
4. Clinical characteristics and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected and otherwise immunosuppressed patients / S. Ewig, T. Bauer, C. Schneider [et al.] // Eur. Respiratory J. – 1995. – Vol. 8. – P. 1548–1553.
5. Shah R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population / R.P. Shah, G.B. Pawar, D.A. Bhiwade // Inter. J. Biotechnology Applications. – 2009. – Vol. 1. Issue 2. – P. 32–40.

6. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20–26.
7. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е.Е. Дубинина, М.Г. Морозова, Н.В. Леонова [и др.] // Вопросы мед. химии. – 2000. – № 4. – С. 39–45.
8. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.
9. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2003. – № 329. – P. 23–28.
10. Стрельцова Е.Н. Структурные маркеры интоксикации и средние молекулы у больных туберкулезом легких / Е.Н. Стрельцова, О.А. Рыжкова // Российск. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 33–36.
11. Волчегорский И.А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Болотов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 28–32.
12. Нагоев Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Терап. архив. – 2007. – № 12. – С. 70–72.
13. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1976. – С. 20–22.
14. Oguntibeju O.O. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // J. Med. Plants Research. – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 188–196.
15. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // Biomed. Science, Engineering and Technology. – 2012. – Vol. 1. – P. 151–164.
16. Сабанчиева Ж.Х. Клинико-прогностическое значение оценки функционально-метаболической активности лейкоцитов, среднемолекулярных пептидов, системы прооксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Ж.Х. Сабанчиева. – М., 2007. – 40 с.
17. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon press. – 1999. – 320 p.

Р.М. Ясінський, О.С. Шальмін, О.А. Растворов

ЗМІНИ В БІЛКОВОМУ ОБМІНІ ПРИ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНОМУ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З РІЗНИМ РІВНЕМ ПРИГНІЧЕННЯ ІМУНОЇ СИСТЕМИ

Визначали показники протеїнограми та перекисного окиснення білків при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі легень у хворих з різним рівнем пригнічення імунної системи. Виявлено зниження рівня альбуміну, альбумін-глобулінового співвідношення, зростання γ -глобулінів, продуктів спонтанного та індукованого окиснення білків. Рівень продуктів дефрагментації окиснених білків при спонтанному окисненні у хворих на ко-інфекцію вищий, ніж в контролі, але нижчий, ніж при туберкульозі, при індукованому має зворотне співвідношення, особливо при кількості клітин $CD_{4+} < 200$. Ці зміни свідчать про вираженість інтоксикації, зниження білково-синтетичної функції печінки, початок зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, переважно при зниженні клітин $CD_{4+} < 200$, що потребує медикаментозної корекції.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-асоційований вперше діагностований туберкульоз легень, імунологічний статус, протеїнограма, перекисне окиснення білків.

R.N. Yasinskiy, A.S. Shal'min, A.A. Rastvorov

CHANGES IN PROTEIN METABOLISM AT HIV/AIDS-ASSOCIATED PRIMARILY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF IMMUNE SYSTEM SUPPRESSION

Parameters of protein electrophoresis and protein peroxidation at HIV/AIDS-associated tuberculosis of lungs in patients with different levels of immune system suppression were defined. The decrease in the albumin level, albumin-globulin ratio level, and the increase in γ -globulin level, products of spontaneous and induced protein peroxidation levels were demonstrated. The level of protein products defragmentation in spontaneous peroxidation at co-infected was higher than the control one, but lower than tuberculosis, in induced peroxidation – was lower than in the control one, but higher than tuberculosis, especially in patients with a number of cells $CD_{4+} < 200$. These changes demonstrate the severity of intoxication, reduction of protein-synthetic function of the liver, the beginning of disruption of adaptive-compensatory mechanisms of the body, most in patients with $CD_{4+} < 200$, that requires appropriate pharmacological correction.

Key words: *HIV/AIDS-associated primarily diagnosed tuberculosis of lungs, immune status, protein electrophoresis, protein peroxidation.*

Поступила 18.06.13

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.24-008.331.1-007.17-073.432.19-074

*О.Л. Логвінова**Харківський національний медичний університет***ОЦІНКА ВИЖИВАНOSTІ ДІТЕЙ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ**

Викладені сучасні погляди на епідеміологію, діагностику та лікування легеневої гіпертензії. Визначено, що найбільш інформативними клінічними маркерами виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії є набухання шийних вен ($p < 0,05$), поява синкопе під час спокою ($p < 0,05$) та знижена «фізична здатність» при годуванні ($p < 0,05$). З використанням багатofакторного регресійного аналізу розроблений алгоритм для визначення виживаності, що дозволяє своєчасно направити дитину на доплерехокардіографію. Отримані дані дозволили створити інформативну шкалу прогностичної оцінки виживаності, в яку входять клінічні і інструментальні маркери фатального ризику легеневої гіпертензії у дітей з бронхолегеневою дисплазією, що сприяє ранній діагностиці правошлуночкової недостатності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії.

Ключові слова: *бронхолегенева дисплазія, легенева гіпертензія, набухання шийних вен, синкопе, фізична здатність, алгоритм.*

Згідно з висновками педіатричної групи Європейського суспільства кардіологів (2012 р.) пацієнти з бронхолегеневою дисплазією займають 26 % серед хворих на легеневу гіпертензію і посідають друге місце в структурі смертності дітей від ускладнень легеневої гіпертензії [1–3]. Кожна друга дитина з I–IV функціональними класами (ФК) легеневої гіпертензії і бронхолегеневою дисплазією має ризик померти на першому році життя. Згідно з даними ВООЗ (2009) виживаність хворих з IV ФК легеневої гіпертензії складає близько 6 місяців, з III ФК – 2,5 року та з I–II ФК – 6 років [4].

Протоколи діагностики та лікування легеневої гіпертензії і бронхолегеневої дисплазії в Україні відсутні. За рекомендаціями Європейських суспільств (2009), легенева гіпертензія визначається при наявності підвищення середнього тиску в легеневій артерії (mean-PAP) ≥ 25 мм рт. ст. під час спокою та mean-PAP ≥ 30 мм рт. ст. при неспокої [4].

© О.Л. Логвінова, 2012

В ранню клінічну діагностику виживаності пацієнтів з легеневою гіпертензією входить тест з навантаженням ходьбою. У дітей з бронхолегеневою дисплазією раннього віку даний тест використовувати неможна. Тому наукові пошуки в педіатрії направлені на використання альтернативних методів тестування, одним із яких є фізичне навантаження під час годування [5, 6].

Відомо, що інформативними маркерами несприятливого прогнозу легеневої гіпертензії є мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide, BNP) і N-terminal segment proBNP (NT-proBNP). Рівень BNP > 180 пг/мл і NT-proBNP < 1400 пг/мл свідчить про несприятливий прогноз. У дітей з бронхолегеневою дисплазією мозковий натрійуретичний пептид має відносно низьку інформативність. Поряд з цим, враховуючи значну роль гальмування онтогенезу в патогенезі бронхолегеневої дисплазії, прогностично значущим можна вважати судинний ендотеліаль-

ний фактор росту (VEGF, vessels endothelium grows factor), який сприяє росту судин легень і обумовлює необхідність проведення поглиблених досліджень [4–6].

Спеціалізовані дослідження – катетеризацію серця і доплерехокардіографію, які визначають наявність легеневої гіпертензії, дітям з бронхолегеневою дисплазією зазвичай проводять рідко [6, 7]. Хворі на бронхолегеневу дисплазію з легеневою гіпертензією продовжують лікуватися згідно з пульмонологічною програмою, без урахування перевантаження правих камер серця. Це сприяє розвитку необоротних змін у легених судинах і призводить до серцевої недостатності.

Отже, на тлі відсутності Національного протоколу надання медичної допомоги дітям з легеневою гіпертензією і відносно недостатньої інформативності клінічних критеріїв виявлення легеневої гіпертензії при огляді є низьким. Необхідно регулярно оцінювати виживаність дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії.

Метою дослідження було удосконалення діагностики фатального ризику легеневої гіпертензії у дітей з бронхолегеневою дисплазією шляхом оцінки тесту на «фізичну здатність», визначення біохімічних інструментальних маркерів фатального ризику та розробки шкали прогностичної оцінки виживаності.

Матеріал і методи. Обстежено 64 дитини з бронхолегеневою дисплазією, ускладненою легеневою гіпертензією у віці 1–36 місяців в періоді ремісії захворювання, які спостерігались в Центрі діагностики і лікування бронхолегеневої дисплазії КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» за період 2007–2013 рр. Діагноз бронхолегенева дисплазія встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду. На I етапі обстеження досліджували клінічні маркери легеневої гіпертензії і проводили тест на «фізичну здатність», запропонований Європейським суспільством кардіологів (2009) і адаптований до пацієнтів з бронхолегеневою дисплазією раннього віку. Ходьба була замінена 6-хвилинним годуванням. Під час проведення тесту оцінювали наявність періодів десатурації (зниження сатурації кисню в крові (SatO_2) < 94 %), диспноє та наявність відмови від їжі раніше ніж за 6 хв до годування. Результати тесту обробили статистично та методом багатфактор-

ного регресійного аналізу визначили значущі показники, що увійшли в алгоритм діагностики. На II етапі обстеження аналізували рівень VEGF в крові методом імуноферментного аналізу і проводили кореляцію даного показника з рівнем виживаності пацієнтів. III етап включав визначення доплерехокардіографічних маркерів фатального ризику у дітей з бронхолегеневою дисплазією шляхом дискримінаційного аналізу інструментальних параметрів. Аналізували наявність і ступінь дилатації правого шлуночка за кінцево-діастолічним діаметром (порівняння з таблицею процентильного розподілу кінцево-діастолічного діаметра правого шлуночка), потовщення стінки правого шлуночка (порівняння з таблицею процентильного розподілу товщини вільної стінки правого шлуночка), рівень тиску в легеневій артерії та реакцію на вазодилатаційний тест [8–10]. При проведенні вазодилатаційного тесту використовували інгібітор фосфодіестерази-5 (силденафіл), рекомендований педіатричною групою Європейського суспільства кардіологів (2012), він має «А» клас доказовості та I клас ефективності. Діти отримували силденафіл перорально, одноразово в дозі 1 мг/кг. Тиск в легеневій артерії вимірювали до прийому препарату і через 60 хв. Позитивною реакцією вважалось зниження $\text{mean-PAP} \geq 10$ мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту. На основі зіставлення інструментальних і клінічних симптомів за допомогою багатфакторного регресійного аналізу розроблено шкалу прогностичної оцінки виживаності дітей з легеневою гіпертензією.

Результати та їх обговорення. Серед 64 обстежених переважали діти до одного року. Середній вік у групі складав $(8,9 \pm 2,3)$ міс. В структурі обстежених переважали діти з легким ступенем бронхолегеневої дисплазії – 46 дітей $[(71,8 \pm 5,6) \%$]; 10 $[(15,6 \pm 4,5) \%$] – з середньотяжкою бронхолегеневою дисплазією та 8 $[(12,5 \pm 4,1) \%$] – з тяжкою.

При аналізі клінічних симптомів правошлуночкової недостатності виявлено, що близько половини дітей мали акроціаноз, 60 % – збільшену печінку (табл. 1). Разом з тим, ці симптоми достовірно не корелювали з виживаністю дітей ($p > 0,05$). Виживаність дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії корелювала з наявністю

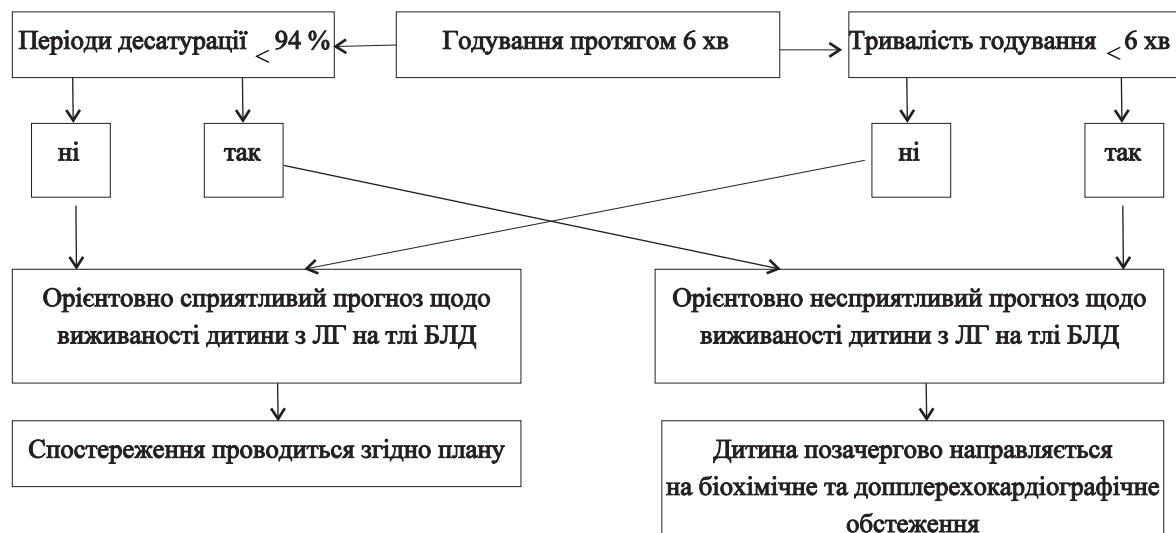
Таблиця 1. Структура клінічних ознак правошлуночкової недостатності під час спокою та множинна кореляція з виживаністю обстежених (n=64)

Клінічна ознака	Частота виявлення ознаки		Кореляція з виживаністю	p
	абс. ч	%		
Диспное	6	9,4±3,6	0,747	>0,05
Акроціаноз	31	48,4±6,2	0,443	>0,05
Набухання шийних вен, що не зменшується на вдиху	7	10,9±3,9	0,814	<0,05*
Збільшення печінки	38	59,4±6,2	0,356	>0,05
Симптом Пleshа (натискання на збільшену болочу печінку викликає набухання шийних вен)	6	9,4±3,6	0,747	>0,05
Набряки	4	6,3±3,1	0,600	>0,05
Асцит	3	4,7±2,6	0,515	>0,05
Синкопе	11	17,2±4,8	0,944	<0,05*

Примітка. * Кореляція достовірна.

набухання шийних вен, що не зменшується на вдиху [7 пацієнтів, (10,9±3,9) %; $r=0,814$; $p<0,05$], та синкопе [11 дітей, (17,2±4,8) %; $r=0,944$; $p<0,05$]. При проведенні тесту на «фізичну здатність» під час смоктання у 16 дітей [(25±5,4) %] мало місце диспное, десатурація ($\text{SatO}_2 < 94$ %) реєструвалась у 13 дітей [(20,3±5,1) %], 8 спостережених [(12,5±4,1) %] відмовлялись від їжі раніше ніж за 6 хв від початку годування. Регресійний аналіз показників тесту на «фізичну здатність» показав достовірну кореляцію з виживаністю дітей з бронхолегеневою дисплазією, наявність десатурації ($\text{SatO}_2 < 94$ %; $r=0,800$; $p<0,05$) та відмови від смоктання раніше ніж за 6 хв від початку годування ($r=0,901$; $p<0,05$).

На основі отриманих даних розроблені модифікований тест на «фізичну здатність» з урахуванням статистично значущих критеріїв і орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності дітей з легеневою дисплазією на тлі бронхолегеневої дисплазії під час оцінки «фізичної здатності» (рисунк). Згідно алгоритму «фізична здатність» у дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії визначається під час 6-хвилинного годування під спостереженням лікаря, при постійному моніторингу тривалості годування та наявності періодів десатурації. При наявності однієї із названих ознак дитині визначають орієнтовно несприятливий прогноз щодо виживаності, і вона направляє-



Орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності у дітей з легеневою гіпертензією (ЛГ) на тлі бронхолегеневої дисплазії (БЛД) під час оцінки «фізичної здатності»

ється на біохімічне і доплерехокардіографічне обстеження. Визначено високу ефективність (90 %) і специфічність методу (97,1 %).

На II етапі визначався рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у обстежених дітей. Так, він складав 98,78 [83,9; 163,57] пг/мл. Виявлено достовірно зворотну кореляцію між VEGF і несприятливим наслідком легеневої гіпертензії ($r=-0,836$; $p<0,05$), що дає підставу визначати VEGF критерієм виживаності дітей з бронхолегеневою дисплазією.

Оцінка показників доплерехокардіографічного обстеження проводилась на III етапі спостереження (табл. 2). В ході аналізу доведено, що дискримінація за виживаністю ви-

Розширення правого шлуночка ≥ 90 процентилей визначалося у 8 дітей [(12,5 \pm 4,1) %] і мало достовірно більш високу кореляцію із фатальним ризиком ($r=-0,878$; $p<0,01$). Найбільш достовірно корелювала відсутність позитивної реакції на вазодилатаційний тест ($r=-0,940$; $p<0,01$). Так, названі критерії можна вважати інформативними щодо діагностики прогнозу легеневої гіпертензії у дитини з бронхолегеневою дисплазією.

При багатомірному дискримінаційному аналізі виявлено, що найбільш інформативними маркерами щодо прогнозу легеневої гіпертензії у дитини з бронхолегеневою дисплазією вважаються наступні: наявність синкопе, ознаки правошлуночкової недостатності

Таблиця 2. Структура доплерехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності під час спокою та множинна кореляція з виживаністю обстежених ($n=64$)

Клінічна ознака	Частота виявлення ознаки		Кореляція з виживаністю	p
	абс. ч	%		
Mean-PAP > 35 мм рт. ст.	15	23,40 \pm 5,36	0,777	<0,05
Кінцево-діастолічний діаметр правого шлуночка ≥ 90 процентилей	8	12,50 \pm 4,10	0,878	<0,01
Зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту	9	14,10 \pm 4,4	0,940	<0,01*

Примітка.* Кореляція достовірна.

никала при середньому тиску в легеневій артерії mean-PAP > 35 мм рт. ст. Mean-PAP перевищував 35 мм рт. ст. у 15 хворих [(23,4 \pm 5,36) %] і достовірно корелював з несприятливим прогнозом щодо виживаності пацієнтів ($r=-0,777$; $p<0,05$).

(набухання шийних вен), оцінка модифікованого тесту «фізичної здатності», mean-PAP > 30 мм рт. ст., діастолічний діаметр правого шлуночка > 90 процентилей, зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту (табл. 3).

Таблиця 3. Шкала прогностичної оцінки виживаності у дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії ($n=64$)

Група маркерів	Маркери прогнозу	Сприятливий прогноз	Несприятливий прогноз
Клінічні	Синкопе	Немає	Є
	Клінічні ознаки правошлуночкової недостатності (набухання шийних вен)	Відсутні	Присутні
	Модифікований тест «фізичної здатності»	Негативний	Позитивний
Допплерехокардіографічні	Mean-PAP > 35 мм рт. ст.	Відсутнє	Присутнє
	Діастолічний діаметр правого шлуночка > 90 процентилей	Відсутній	Присутній
	Зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту	Відсутнє	Присутнє

Згідно з представленою шкалою при черговому огляді лікаря визначаються клінічні та інструментальні маркери за шкалою прогностичної оцінки виживаності у дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії. При наявності ≥ 1 клінічного маркера та ≥ 1 за доплерехокардіографією або ≥ 2 за доплерехокардіографією визначається несприятливий прогноз щодо виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії. Ефективність методу – 94 %, чутливість – 92 %. Для уточнення прогнозу і визначення тактики лікування рекомендований аналіз судинного ендотеліального фактора росту (VEGF).

Список літератури

1. Clinical trials in neonates and children: Report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee / I. Adatia S.G. Haworth, M. Wegner [et al.] // *Pulm. Circ.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 252–266.
2. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension / R.J. Barst, D.D. Ivy, G. Gaitan [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125 (2). – P. 324–334.
3. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings / D.D. Ivy, E.B. Rosenzweig, J.C. Lemarié [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106 (9). – P. 1332–1338.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
5. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults / R.J. Barst, S.I. Ertel, M. Beghetti, D.D. Ivy // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37 (3). – P. 665–677.
6. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management / R.J. Barst, M.D. McGoon, C.G. Elliott [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125 (1). – P. 113–122.
7. Волосовец А.П. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка.* – 2010. – Т. 2 (23). – С. 147–150.
8. Агапитов Л.И. Диагностика легочной гипертензии у детей / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров // *Педиатрия и детская хирургия.* – 2010. – Т. 1. – С. 87–90.
9. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension / R.J. Barst, G. Agnoletti, A. Fraisse [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. – Vol. 31 (5). – P. 598–606.
10. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study / M. Beghetti, S.G. Haworth, D. Bonnet [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 68 (6). – P. 948–955.

О.Л. Логвинова

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Изложены современные взгляды на эпидемиологию, диагностику и лечение лёгочной гипертензии. Определено, что наиболее информативными клиническими маркерами выживаемости детей с лёгочной гипертензией на фоне бронхолёгочной дисплазии является набухание шейных вен ($p < 0,05$), появление синкопе в покое ($p < 0,05$), а также сниженная «физическая толерантность»

Висновки

1. Найбільш інформативними клінічними маркерами виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії є набухання шийних вен ($p < 0,05$), поява синкопе під час спокою ($p < 0,05$) та знижена «фізична здатність» під час годування ($p < 0,05$).

2. Амбулаторне обстеження дитини з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії повинно включати орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності та в разі необхідності аналіз за шкалою прогностичної оцінки виживаності, що сприяє ранній діагностиці правошлуночкової недостатності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії.

при кормлении ($p < 0,05$). С использованием многофакторного регрессионного анализа разработан алгоритм для определения выживаемости, что позволяет своевременно направить ребенка на доплероэхокардиографию. Полученные данные позволили создать информативную шкалу прогностической оценки выживаемости, в которую входят клинические и инструментальные маркеры летального риска лёгочной гипертензии у детей с бронхолёгочной дисплазией, что способствует ранней диагностике правожелудочковой недостаточности детей с лёгочной гипертензией на фоне бронхолёгочной дисплазии.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, лёгочная гипертензия, набухание шейных вен, синкопе, физическая толерантность, алгоритм.

O.L. Logvinova

ASSESSMENT OF SURVIVAL OF CHILDREN WITH PULMONARY HYPERTENSION AGAINST BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

The modern views on epidemiology, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Determined that the most informative clinical markers of survival for children with pulmonary hypertension against bronchopulmonary dysplasia is a swelling of the neck veins ($p < 0.05$), the appearance syncope at rest ($p < 0.05$) and reduced «physical ability» feeding ($p < 0.05$). Amid multivariate regression analysis developed algorithm for determining survival, allowing time to send a child to electrocardiography. The findings helped to create an informative prognostic assessment scale survival, which includes clinical and instrumental markers fatal risk of pulmonary hypertension in children with BPD that promotes early detection of children with right ventricular failure pulmonary hypertension against bronchopulmonary dysplasia.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, swelling of neck viens, syncope, physical ability, algorhytm.

Поступила 15.08.13.

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-056.52

Т.В. Чайченко

Харківський національний медичний університет

СИСТЕМА ІНТЕГРАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ОЖИРІННЯМ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Проаналізовано ефективність лікування дитячого ожиріння, висвітлені фактори, що обмежують редукцію маси тіла, та запропонована система інтегральної допомоги з точки зору редукції кардіоваскулярного ризику, що базується на результатах власних досліджень і враховує сучасні світові та вітчизняні рекомендації. Наведений детальний клінічний приклад, що демонструє необхідність стандартизації оцінки кардіоваскулярного метаболічного ризику, чіткої регламентації корекційних заходів, а також ефективність етапного клінічного моніторингу в умовах спеціалізованих мультидисциплінарних центрів.

Ключові слова: діти, ожиріння, метаболічний синдром, лікування, етапний клінічний моніторинг.

Ожиріння уже в дитячому віці асоціюється з інсулінорезистентністю та інтолерантністю до вуглеводів аж до формування цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ремоделюванням серця і великих судин [1]. Дуже часто особи, які страждали на ожиріння в дитинстві, демонструють його в подальшому дорослому житті та страждають на коронарну хворобу серця з більш раннього віку порівняно із загальною популяцією [2, 3]. Тому фокусування уваги на профілактиці та лікуванні дитячого ожиріння є перспективним з точки зору поліпшення стану здоров'я дорослого населення.

Розділяють нефармакологічне і фармакологічне лікування ожиріння. Близько 90 % інтервенцій, що проводять у дітей, є нефармакологічними [4], до них відносять насамперед дієтотерапію та фізичні навантаження. У той же час більшість науковців вважає вкрай низькою ефективність редукції маси тіла [5, 6], що також було підтверджено при проведенні нами власного дослідження [7], а саме встановлено, що незалежно від вихідного індексу маси тіла під час використання базисної схеми лікування ожиріння зниження

маси тіла відмічено лише у (11,34±2,67) % (95%-вий інтервал) обстежених.

Найсуттєвішими факторами (25%-вий інтервал), що обмежують дотримання рекомендацій, є психосоціальні, а саме низький комплайєнс з боку родини [(31,22±3,90) %], негативне ставлення однолітків [(70,21±4,71) %], доступність «здорових» продуктів харчування [(19,15±4,05) %] та кількість соціальних закладів для занять фізкультурою та спортом [(31,91±4,75) %] [7]. До того ж більшість дітей з ожирінням при первинному надходженні мають незадовільну [(58,00±8,31) %] і низьку [(38,19±8,17) %] якість життя без достовірної ($p > 0,05$) переваги за соціальним або психологічним компонентом і лише (4,00±3,31) % – задовільну [8]. Проблема полягає у стилі життя. Загальна популяція школярів, за нашими даними, характеризується тривалим перебуванням біля комп'ютерів і телевізорів у вільний від шкільних занять час [(2,93±0,08) год на добу] і регулярним харчуванням у (81,16±1,96) % респондентів. Стиль життя дітей з ожирінням достовірно відрізняється більш тривалою «сидячою» діяльністю [(4,50±1,11) год на добу; $p < 0,001$], менш регулярним харчу-

© Т.В. Чайченко, 2013

ванням [(60,77±3,38) %; $p < 0,001$] із нехтуванням сніданками [(53,54±3,61) % проти (9,43±2,11) % в популяції; $p < 0,001$], обідами [(40,95±3,56) % проти (17,59±2,76) % в популяції; $p < 0,001$] при збереженій вечері [(84,25±3,23) % проти (95,4±1,99) %; $p=0,005$], наявності пізньої вечері (після 21.00) [(79,53±4,11) % проти (61,40±2,17) %; $p=0,006$] та схильності до споживання солодощів і випічки [(85,03±3,16) % проти (29,31±4,67) % в популяції; $p < 0,001$], що поглиблюється на тлі психоемоційного стресу [(50,03±7,00) % проти (11,51±2,31) % в популяції; $p < 0,001$] [9]. Отже, існуючі в популяції тенденції лише поглиблюються у осіб з ожирінням, що потребує чіткої системи корекційних заходів.

Аналіз більшості сучасних рекомендацій показав, що основними недоліками існуючих протоколів є відсутність чітких вказівок щодо нормативів споживання енергії дитиною з ожирінням, конкретних режимів фізичних навантажень, не враховується рівень толерантності до них, не регламентовані ступінь кардіоваскулярного ризику та вплив психосоціальних факторів.

З метою підвищення ефективності лікування ожиріння у дітей нами була розроблена система інтегральної допомоги їм, що полягає в корекції стилю життя по кількох основних напрямках: дієта, режим фізичних навантажень, психосоціальна підтримка, медикаментозна корекція (у разі необхідності), етапний клінічний моніторинг [10, 11]. При діагностиці інших ендокринопатій, неврологічних, психічних розладів призначають патогенетичне лікування згідно з діючими протоколами.

Отже, ми вважаємо найбільш доцільним аналізувати раціон дитини згідно з рекомендаціями American Heart Association [12], рівень фізичної активності – за SCOTT згідно із загальним часом тривалості «сидячої» діяльності у вільний від шкільних занять час [13]. Проведені нами дослідження показали, що більшість пацієнтів з ожирінням мають кардіоваскулярні розлади [14], що є суттєвим обмеженням для призначення режимів фізичних навантажень [15]. Отже, перед наданням рекомендацій щодо рівня фізичної активності всім дітям з ожирінням проводять тест толерантності до фізичних навантажень (залежно від доступності – проба Руф'є, степ-тест, вело-

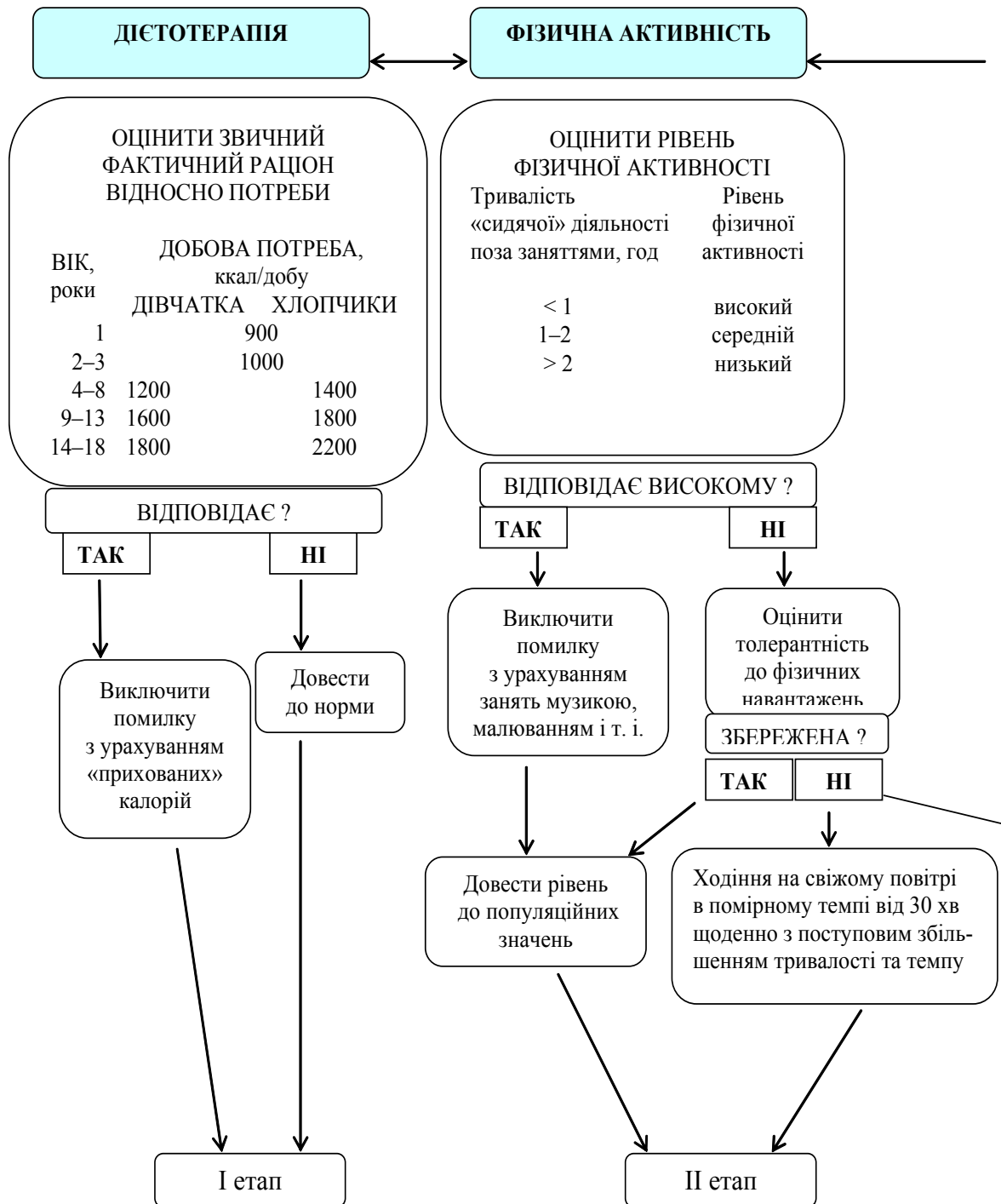
ергометрия і т. і.). При збереженій толерантності за умови відсутності ремоделювання серця і міокардіальної дисфункції підвищують активність до популяційних значень згідно з рекомендаціями ВООЗ [16]. У разі низької толерантності або за відсутності можливості її оцінки пропонують помірні навантаження середньої інтенсивності тривалістю від 30 хв/добу (може бути рекомендовано ходіння на свіжому повітрі в помірному темпі) з поступовим збільшенням тривалості.

Визначення сімейного анамнезу і ступеня кардіоваскулярного метаболічного ризику є обов'язковим для кожного пацієнта, причому діагностовані зміни є підґрунтям для призначення медикаментозної корекції. Так, якщо є порушення толерантності до глюкози, підвищення глікемії натще, цукровий діабет 2-го типу та/або реєструється гіперінсулінізм та/або інсулінорезистентність, призначають препарати метформіну у віковому дозуванні (згідно з наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006). Якщо дисглікемія відсутня, медикаментозна корекція не призначається. Оскільки дисліпідемію при ожирінні вважають вторинною, на ініціальному етапі гіполіпідемічні препарати не призначають, а надалі питання вирішують індивідуально. У той же час доцільно мати на увазі високу частоту сімейних форм дисліпідемій з раннім ураженням судин у пацієнтів з ожирінням (The Helsinki Heart Study, 1987), що додатково доводить доцільність аналізу ліпідограми у даного контингенту.

У разі діагностики артеріальної гіпертензії додатково призначають антигіпертензивні засоби згідно із міжнародним протоколом [17] і вітчизняними рекомендаціями [18, 19].

У разі діагностики психологічних змін призначають психокорекцію, суть якої полягає в стимуляції вольових якостей і самоконтролю в сполученні з соціальною і сімейною корекцією. Причому виразність і тип психосоціальної дисфункції та необхідність залучення відповідного фахівця може бути визначена за розробленим нами способом по результатах оцінки якості життя [8].

Для підвищення ефективності лікування нами запропонований етапний клінічний моніторинг за єдиною схемою (рисунок). Дитині пропонують проводити письмову самооцінку денного раціону та фізичної актив-



Етапний клінічний

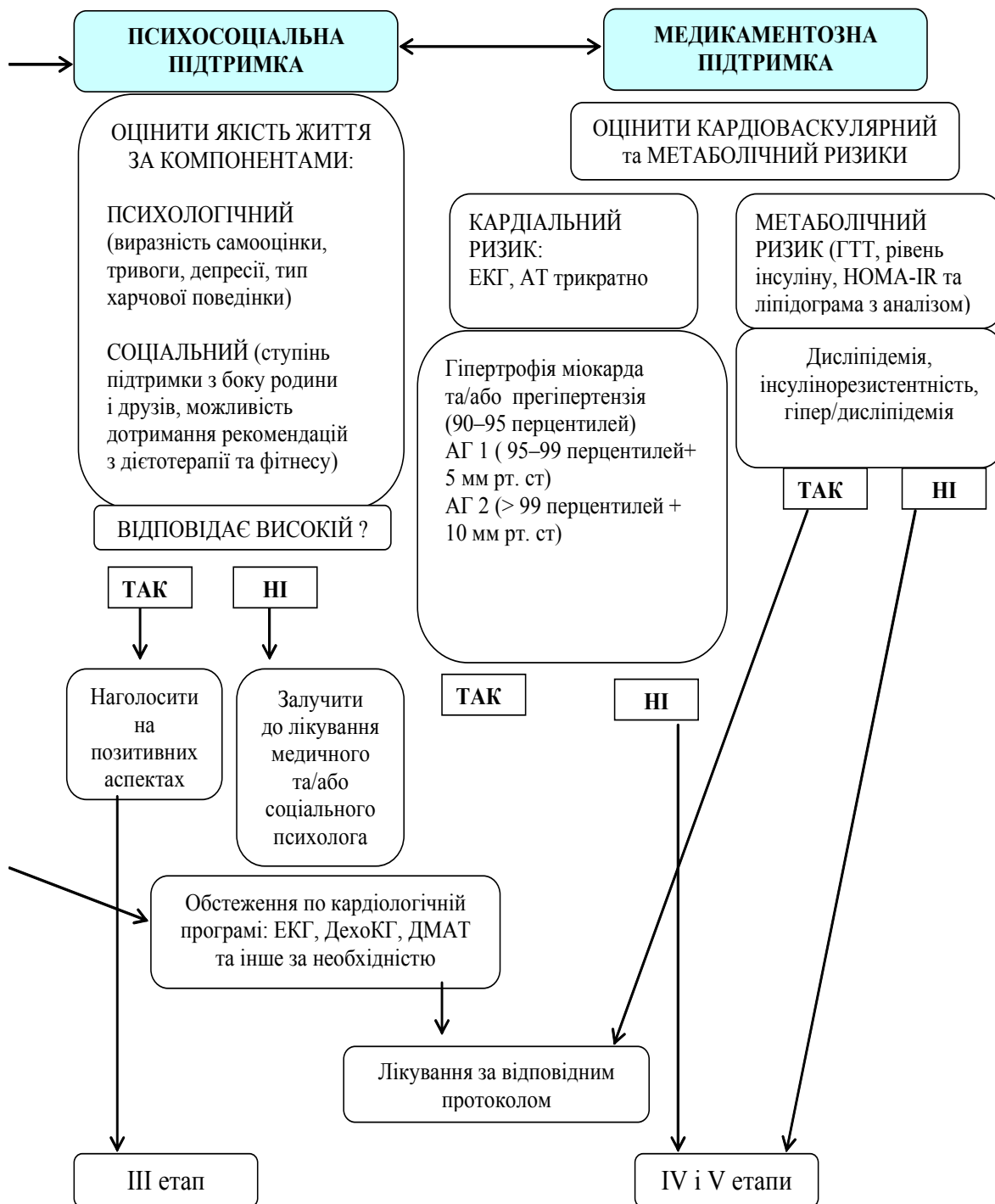
ності у вигляді записів, а лікарський контроль виконують поетапно:

I етап (ініціальний) – лікар рекомендує зразок записів;

II етап (контрольний-1, через 1 місяць) – лікар перевіряє здібність дитини до аналізу

власного режиму та ведення записів і вносить корективи з поясненнями;

III етап (контрольний-2, через 2 місяці при ефективному веденні записів і через 1 місяць при неефективному) – лікар проводить рольову гру з моделюванням найбільш вірогідних



моніторинг

варіантів поведінки без спричинення соціально-психологічного дискомфорту;

ІV етап (підтримуючий-1, кожні 3 місяці першого року);

V етап (підтримуючий-2, кожні 6 місяців у наступному) – офісний контроль до стійкої нормалізації маси тіла.

При неефективному результаті (відсутності комплайєнсу, нехтуванні рекомендаціями і т. і.) повертаються на крок назад.

Наведена система корекції була впроваджена в роботу закладів практичної охорони здоров'я та отримала позитивні відгуки. Для ілюстрації практичного використання

розробленої нами системи «Ефекти» наводимо клінічний приклад.

Клінічний приклад

Дівчина 15 років, госпіталізована в ендокринологічне відділення із скаргами на поліфагію, надлишкову масу тіла, неможливість обмеження в харчуванні, періодичний головний біль, проблеми у спілкуванні з однолітками.

Дівчина гіперстенічної тілобудови, з різко дисгармонійним фізичним розвитком за рахунок перевищення показника маси (маса = 111 кг, зріст = 1,73 м, ІМТ = 37,09 кг/м², що значно перевищує 97 перцентилей для даного віку і статі), ОТ/ОС=0,97 та ОТ/зріст = 0,62, що свідчить про абдомінальне жировідкладення. *Habitus* «матроноподібний», виразні шкірно-трофічні порушення у вигляді стріарного синдрому та *acanthosis nigricans* у пахових ямках і під грудьми. Приглушеність серцевих тонів, ЧСС = 76 уд/хв, АТ = 140/90 мм рт. ст. Перкуторно над легеньми ясний легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання. Під час фізичного навантаження виникає задишка. При пальпації живіт м'який, безболісний. Край печінки пальпується на 2 см нижче реберної дуги, безболісний. Селезінка не збільшена. Тенденція до закріпів. Дизурії немає. Симптом Пастернацького негативний.

Під час лабораторного обстеження інші ендокринопатії, патологію ЦНС, генетичні синдроми було виключено. Під час глюкозотолерантного тесту (ГТТ) – порушення толерантності до глюкози. Інсулінорезистентність і гіперінсулінізм натще (НОМА-IR = 14,11 при рівні інсуліну 55,7 мкМО/мл). Дисліпідемія у вигляді збільшення рівня ТГ і ЛПНЩ та зменшення рівня ЛПВЩ (вище 97 перцентилей за усіма показниками) при помірному підвищенні рівня загального холестерину (85–97 перцентилей). Офісний АТ 130–145/80–90 мм рт. ст. Отже, метаболічний синдром може бути діагностований як за IDF критеріями, так і за розробленими нами базисними, що вимагало прогностичної оцінки кардіоваскулярного метаболічного ризику. При оцінці метаболічного компонента додатково встановлено збільшення рівня лептину крові (55,0 нмоль/л), вільних жирних кислот (0,83 ммоль/л), TNF- α (47,5 пмоль/л), зменшення рівня адипонектину (9,7 нмоль/л), що

у сукупності дає 3 бали. Кардіальний компонент представлений ексцентричною гіпертрофією міокарда (ІММ = 49,17 г/м^{2,7}, відносна товщина стінок = 0,37, що менше 0,40) із систолодіастолічною дисфункцією міокарда лівого шлуночка серця (3 бали). На ЕКГ – ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації міокарда. Під час ДМАТ встановлено стабільну форму артеріальної гіпертензії із профілем non-dipper. Товщина комплексу «інтіма-медіа» в каротидному басейні перевищує нормальні значення (8 мм зліва та 9 мм справа). У дівчини також діагностовано стеатоз печінки, мікроальбумінурію (46,2 мг/добу) при виключенні ренальної патології та підвищення ШКФ до 154,05 мл/м^{1,27} (3 бали).

Нервово-психічний розвиток відповідає віку. Звертає на себе увагу значна емоційна лабільність, плаксивість, нездатність контролювати харчову поведінку. В сім'ї не дотримуються правил харчування: часто споживають висококалорійні продукти, їдять на ніч, не звертають увагу на те, що дівчинці складно відмовитися від їжі. Як наслідок, вона не спроможна відмовитися від надлишкового харчування, хоча дуже страждає з цього приводу. Під час психологічного тестування було виявлено виразне зниження самооцінки, високий рівень тривоги (71 бал за Beck Youth), високий рівень депресії (63 бали) без ознак гнівливості і схильності до девіантної поведінки.

Щоденна потреба дівчини 14 років становить 1800 ккал/добу. При аналізі харчового раціону за попередній тиждень встановлено його перевищення за енергетичними потребами (у середньому споживає близько 4000 ккал/добу).

Рівень фізичної активності за SCOTT – низький. Суб'єктивна оцінка переносимості фізичних навантажень низька (задишка, серцебиття та «тяжкість в усьому тілі»). Толерантність до фізичного навантаження за результатами велоергометрії незадовільна – проба була перервана на II етапі із-за незадовільного самопочуття, перевищення рівня максимального АТ, виникнення порушень процесів реполяризації на ЕКГ.

Таким чином, генез ожиріння у дівчини переважно аліментарний (суттєва перевага споживаної енергії над її витратами при низь-

кому рівні фізичних навантажень) із значною психологічною дисфункцією на тлі соціального неблагополуччя. Метаболічним наслідком ожиріння є формування інсулінорезистентності з порушенням толерантності до глюкози на тлі адипоцитарної дисфункції з підвищенням рівня вільних жирних кислот і TNF- α . Концентрація адипонектину знижена, що є додатковим фактором ризику щодо формування дисфункції ендотелію у пацієнтки із стабільною артеріальною гіпертензією та гіпертрофією міокарда із систолодіастолічною дисфункцією лівого шлуночка серця.

Отже, загальна сума балів дорівнює 12 і відносить пацієнта до групи високого потенційного ризику. Клінічний моніторинг був наступним.

I етап (ініціальний)

- Дієта: зниження фактичного раціону до 1800 ккал на добу (денна потреба за American Heart Association, 2010). Надана листівка з указанням дозволених до споживання продуктів харчування і проведена пояснювальна бесіда щодо режимних моментів.

- Фізична активність: з урахуванням проби на толерантність до фізичного навантаження рекомендовано змінити профіль фізичної активності із поступовим підвищенням її рівня, а саме щоденно ходити не менше 30 хв у помірному темпі на свіжому повітрі.

- Психосоціальна корекція – дівчинці та її батькам пояснено суть патології та можливі ускладнення, необхідність зміни харчового раціону та самоконтролю (наголошено на важливості особистої участі в лікуванні); наданий щоденник харчування. Рекомендована консультація психолога, від якої мати дитини відмовилась.

- Медикаментозна корекція: від запропонованої госпіталізації батьки відмовились. Для корекції метаболічних змін призначені препарати у віковому дозуванні згідно з діючим протоколом. У зв'язку з тим, що дисліпідемія при ожирінні носить вторинний характер, на цьому етапі гіполіпідемічні засоби призначати недоцільно. В якості додаткових засобів метаболічної корекції у дитини з адипоцитарною дисфункцією, дисглікемією, дисліпідемією, стеатозом печінки та кардіоваскулярними розладами призначені метіонін (в якості донатора метильних груп для корекції ліпідного метаболізму в печінці),

пентоксифілін (в якості неспецифічного інгібітора фосфодіестерази із зниженням в'язкості крові, поліпшенням мікроциркуляції, підвищенням еластичності еритроцитів, зниженням адгезії та агрегації тромбоцитів, підвищенням споживання кисню тканинами та інгібіцією TNF- α). У зв'язку з існуванням стабільної форми артеріальної гіпертензії у дитини з ендотеліальною дисфункцією та мікроальбумінурією призначені фітоседативні засоби та інгібітори АПФ у віковому дозуванні (з гіпотензивною та мембранопротекторною властивостями).

II етап (контрольний-1)

Через один місяць від ініціального візиту маса тіла і індекс маси тіла без змін. Медикаментозна терапія не розпочата (із слів матері «ніколи було»). Щоденник наявний, але записи зроблені поодинокі починаючи з другого тижня після ініціального візиту. Цей факт дівчина пояснювала забутливістю. Але, як було встановлено з подальшої бесіди, дитина суттєво збільшувала запропонований раціон, тому їй було незручно вести неправдиві записи. До того ж вона не вірила в можливість зменшення власної маси. З урахуванням виразності ожиріння та високого рівня кардіоваскулярного ризику було прийнято рішення госпіталізувати дитину в ендокринологічне відділення, на що була отримана згода батьків і дитини.

Весь період знаходження дівчини у відділенні з нею щоденно проводились бесіди про необхідність дотримання режиму харчування із обмеженням калоражу. Дівчина стала регулярно вносити записи в щоденник. Робити це в умовах стаціонара з обмеженим доступом до висококалорійних продуктів стало набагато легше психологічно, оскільки не було необхідності надавати неправдиву інформацію про власний раціон. Таким чином, дівчина набула навичок по заповненню щоденника харчування, звикла до необхідності вносити дані про найнезначніші «перекуси». Медикаментозна корекція розпочата у повному об'ємі згідно із наведеним для I етапу принципом.

III етап (контрольний-2)

Через один місяць (два місяці від ініціального візиту) маса тіла і індекс маси тіла без змін. АТ вдома не вимірювали, під час офісного візиту середній АТ дорівнював 125/70 мм рт. ст. Всі рекомендовані меди-

каменти вживалися згідно із наданою випискою. Під час аналізу ведення щоденника виникли підозри, що не всі споживані продукти вносилися ретельно. Після бесіди з матір'ю було встановлено, що інші члени родини не підтримують дівчину в її намаганнях скинути зайву масу і продовжують активно споживати висококалорійну жирну їжу переважно у пізні вечірні години.

Під час роботи з дівчинкою проводилася гра, в межах якої лікар запропонував змодельовувати звичайну та святкову вечерю в сім'ї. Дівчині запропонували відмітити, скільки і яких страв вона б з'їла з охотою в таких умовах, і підрахувати загальну кількість калорій. Після цього відібрали ті продукти, що можуть бути споживані без формування психологічного дискомфорту в такій ситуації, а також проаналізували можливу реакцію оточуючих на факт зміни. В результаті дівчина зрозуміла можливість і необхідність самоконтролю за обмеженням раціону харчування. Це суттєво вплинуло на психологічну складову збоченої харчової поведінки даної пацієнтки. Було проведено бесіду з батьком і молодшою сестрою, протягом якої була пояснена необхідність дотримання сімейного режиму харчування. До лікувального процесу був залучений психолог і проводилася сімейна психосоціальна корекція в цьому напрямку.

IV етап (контрольний-2) – повторення заходів у зв'язку з неефективним первинним проходженням.

Через один місяць (три місяці від ініціального візиту) маса тіла зменшилася на 2 кг (–2 кг від початкової маси). ІМТ = 36,45 кг/м² (–0,64 кг/м²). В щоденнику наявні всі необхідні відмітки, у тому числі про незначні «перекуси». Мати повідомила, що після попередньо проведеної бесіди батько й молодша сестра стали підтримувати пацієнтку. Батько змінив власний режим харчування – став обідати на роботі, що привело до зменшення споживання їжі за вечерею. Молодша сестра змінила власний режим харчування разом з усією родиною. Таким чином, вдалося вплинути на сімейний фактор формування харчової поведінки. Пацієнтка щоденно намагається ходити пішки, але відмічає, що при збільшенні темпу ходи виникає задишка. АТ підвищується до 140/90 мм рт. ст. після емоційного або фізичного навантаження. Ре-

комендовано підтримувати дієтичний режим, не знижувати рівень фізичних навантажень, вживати антигіпертензивні засоби, а також зберігати досягнутий рівень співвідносин в родині та продовжувати відвідання психолога за розробленою схемою.

V етап (підтримуючий-1)

Через три місяці (п'ять місяців від ініціального візиту) маса тіла зменшилася ще на 5 кг (–7 кг від початкової маси). ІМТ = 34,78 кг/м² (–2,31 кг/м²). Щоденник харчування ведеться регулярно і правильно, члени родини продовжують підтримувати новий режим харчування. Дівчина відчуває соціально-психологічний комфорт. Щоденно ходить пішки не менше однієї години, а також розпочала виконувати гімнастику вдома. АТ стабільний, але виникають епізоди його підвищення внаслідок шкільних стресів.

Через три місяці (вісім місяців від ініціального візиту) маса зменшилась ще на 5 кг (–12 кг від початкової маси). ІМТ = 33,11 кг/м² (–3,98 кг/м²). Щоденник харчування ведеться регулярно і правильно, члени родини продовжують підтримувати новий режим харчування. Дівчина не відчуває дискомфорту при виконанні рекомендацій. Щоденно ходить пішки не менше двох годин, виконує гімнастику вдома. Задишки під час фізичних навантажень не відчуває. АТ стабільний.

Через три місяці (11 місяців від ініціального візиту) маса зменшилась ще на 2 кг (–14 кг від початкової маси). ІМТ = 32,44 кг/м² (–4,65 кг/м²). Щоденник харчування ведеться регулярно і правильно, члени родини продовжують підтримувати новий режим харчування. Дівчина не відчуває дискомфорту при виконанні рекомендацій. Щоденно ходить пішки не менше двох годин, виконує гімнастику вдома. Суб'єктивна переносимість фізичних навантажень задовільна.

За результатами ГТТ ознак дисглікемії не виявлено. Інсулінорезистентність і гіперінсулінізм натще зберігаються, але менш виразні (НОМА-IR = 7,67 при рівні інсуліну 35,2 мкМО/мл). Дисліпідемія з позитивною динамікою – зменшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ до 85–97 перцентилей, зменшення ЛПВЩ зберігається на рівні 97 перцентилей. Зберігається підвищений рівень лептину крові (39,1 нмоль/л), дещо знижений рівень віль-

них жирних кислот (641,7 ммоль/л) і TNF- α (33,5 ммоль/л), рівень адипонектину зберігається низьким (10,4 нмоль/л).

При обстеженні за кардіологічною програмою встановлено, що виразність гіпертрофії міокарда зменшилась (динаміка за ІММ/зріст^{2,7} від 49,17 до 44,15 кг/м^{2,7}), але не досягла діапазону нормальних значень, ВТС = 0,41, діастолічна дисфункція міокарда лівого шлуночка по типу псевдонормалізації. ДМАТ – підвищена варіабельність АТ, *dipper*. Товщина КІМ 6 мм справа і зліва (зменшення в порівнянні з попереднім вимірюванням). Мікроальбумінурія в межах нормальних значень. Виразність стеатозу печінки за ехоскопічними ознаками зменшилась. За результатами проведеного психологічного тестування, рівень самооцінки підвищився (від значно низького до помірного), ознаки депресії відсутні, рівень тривоги знизився до помірного.

Сумарно виразність кардіоваскулярного метаболічного ризику дорівнює 8. Отже, було зроблено висновок про суттєву позитивну динаміку в перебігу захворювання як клінічно, так і прогностично. Слід зауважити, що зниження маси тіла призвело до зменшення виразності інсулінорезистентності та адипоцитарної дисфункції, однак воно супроводжувалось ексцентричною гіпертрофією міокарда і нестабільністю АТ і вимагало продовження корекційних заходів. Було рекомендовано не переривати індивідуальні консультації психолога.

Наведений клінічний приклад демонструє варіант типової клінічної ситуації. Він свідчить, що більшість діагностичних процедур не регламентована в клінічних протоколах надання медичної допомоги дітям з ожирінням і що необхідні стандартизація оцінки кардіоваскулярного метаболічного ризику, чітка регламентація схеми корекції із додатковим залученням психолога та етапний клінічний моніторинг. Причому доцільно мати на увазі, що збільшення якості життя асоціюється з редукцією маси тіла, а погіршення – з додатковим її накопиченням (незалежно від вихідного рівня показників).

Таким чином, ураховуючи першопричинність соціального впливу на результати зниження маси тіла у підлітків, необхідно створювати умови для здорового способу життя (організація харчування та фізичної активності в навчальних закладах), модифікувати роботу шкільних психологів. Психосоціальний вплив доцільно розпочинати з просвітницької роботи серед дітей в навчальних закладах та дорослих із проведення лекцій, надання листівок, які містять інформацію про причини та наслідки ожиріння, правила життя та харчування.

Для вирішення проблеми у глобальному масштабі нам вважається доцільним відкриття спеціалізованих мультидисциплінарних центрів для спостереження та лікування дітей з надлишковою масою та ожирінням, що змінить ставлення до проблеми і стане основою поліпшення стану здоров'я дорослого населення у майбутньому.

Список літератури

1. *Weiss R.* Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk / R. Weiss, F.R. Kaufman // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31 (Suppl 2). – P. 310–316.
2. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / ed. by F. Branka, H. Nikogosian, T. Lobstein. – WHO Library Catalogue in Publication Data: Copenhagen, Denmark, 2009.
3. *Baker J.L.* Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2329–2337.
4. Presentation of joint protocol on management and follow up on juvenile morbid obesity // *Horm. Res.* – 2007. – Vol. 68 (Suppl 1). – P. 17.
5. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome / D.E. Laaksonen, H.M. Lakka, J.T. Salonen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25 (9). – P. 1612–1618.
6. *James J.* Preventing childhood obesity: two year follow-up results from the Christchurch obesity prevention programme in schools (CHOPPS) / J. James, P. Thomas, D. Kerr // *Br. Med. J.* – 2007. – Vol. 335 (7623). – 762–765.

7. Ефективність базисного лікування ожиріння у підлітків: проблемні питання / Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Л.Г. Тельнова, Т.В. Лутай // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2. – С. 65–71.
8. Пат. України на корисну модель № 70910, МПК А61В 10/00. Спосіб оцінки якості життя у підлітків з простим ожирінням / Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.В. Георгієвська (UA); заявка № u 201115344; заяв. 26.12.2011; опубл. 25.06.2012, Бюл. № 12/12.
9. Чайченко Т.В. Психосоціальні аспекти порушень поведінки харчування та фізичної активності школярів Харківського регіону / Т.В. Чайченко // Міжнародн. мед. журн. – 2012. – № 2 (70). – С. 20–24.
10. Пат. України на винахід № 98255, МПК А23L 1/29; А23L 1/308; G01G 1/00. Спосіб лікування ожиріння у дітей / Чайченко Т.В., Сенаторова Г.С. (UA); заявка № а 2011 03190; заяв. 18.03.2011; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8.
11. Особливості діагностики та лікування метаболічного синдрому у дітей: методичні рекомендації / Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Укрмедпатентінформ; уклад. Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко. – К., 2012. – 31 с.
12. American Heart Association. Scientific Statement. Dietary Recommendations for healthy children / endorsed American Academy of Pediatrics / S. Gidding, B.A. Dennison, L.L. Birch [et al.] // Circulation – 2005. – Vol. 112. – P. 2061–2075.
13. Randomized, controlled trial of a best-practice individualized behavioral program for treatment of childhood overweight: Scottish Childhood Overweight Treatment Trial (SCOTT) / A.R. Hughes, L. Stewart, J. Chapple [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121 (3). – P. 539–546.
14. Сенаторова Г.С. Метаболічні та гемодинамічні аспекти кардіоваскулярного ризику у підлітків з надлишковою вагою та ожирінням / Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко // Перинатологія і педіатрія. – 2012. – № 2. – С. 101–106.
15. Толерантність до фізичного навантаження у підлітків з різним ступенем надлишку маси / Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.К. Мацієвська, Н.Р. Бужинська // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – № 3. – С. 71–75.
16. A guide for population-based approaches to increasing levels of physical activity: implementation of the WHO global strategy on diet, physical activity and health // Geneva, World Health Organization, 2007.
17. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 555–576.
18. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / за ред. В.Г. Майданника, В.Ф. Москаленка. – К., 2007. – 389 с.
19. Волосовец А.П. Артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків: сучасні підходи до діагностики і лікування / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, Т.С. Мороз // Therapia. – 2010. – № 2 (44). – С. 25–27.

Т.В. Чайченко

СИСТЕМА ІНТЕГРАЛЬНОЇ ПОМОЦІ ДЕТЯМ С ОЖИРЕННЯМ І МЕТАБОЛІЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Виконано аналіз ефективності лікування дитячого ожиріння, освітлено фактори, що обмежують редукцію маси тіла, і запропоновано систему інтегральної допомоги з точки зору редукції кардіоваскулярного ризику, засновану на результатах власних досліджень і враховуючу сучасні міжнародні та національні рекомендації. Приведено детальний клінічний приклад, що демонструє необхідність стандартизації оцінки кардіоваскулярного метаболічного ризику, чіткої регламентації корекційних заходів, а також ефективність етапного клінічного моніторингу в умовах спеціалізованих мультидисциплінарних центрів.

Ключові слова: діти, ожиріння, метаболічний синдром, лікування, етапний клінічний моніторинг.

T.V. Chaychenko

THE SYSTEM OF INTEGRATED CARE FOR CHILDREN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

In the article is shown analysis of the effectiveness of treatment of childhood obesity, highlights the factors that limit the reduction of body weight and the system of integrated care in terms of reduction of cardiovascular risk is proposed. This system is based on the results of our research and completely corresponded to the current international and national guidelines. The detailed clinical example demonstrates the necessity of standardization of cardiometabolic risk assessment as well as accurate regulation of correction and the effectiveness of clinical monitoring landmark in specialized multidisciplinary centers.

Key words: *children, obesity, metabolic syndrome, treatment, landmark clinical monitoring.*

Поступила 06.08.13

УДК 616.248-053.2/.5

В.Г. Чернуский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

РОЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

На достоверном материале показана роль сенсibilизации различными аллергенами в формировании клинических форм бронхиальной астмы у детей. Наибольший уровень сенсibilизации к неинфекционным аллергенам наблюдается у детей с атопической бронхиальной астмой, а наименьший – в группе детей с неаллергической бронхиальной астмой. Показана частота встречаемости различных групп аллергенов у исследуемых больных.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергены, сенсibilизация.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространённых заболеваний, которым страдает от 5 до 10 % детского населения, и характеризуется тенденцией к увеличению частоты заболеваемости и утяжелению течения [1, 2].

В хроническом аллергическом воспалении дыхательных путей у детей, больных персистирующей формой БА, особое место принадлежит сенсibilизации организма различными аллергенами. Сенсibilизация включает не только повышение чувствительности к экзогенным или эндогенным аллергенам (антигенам), но и реализацию этой повышенной чувствительности в виде аллергической реакции в органах-мишенях, в том числе и бронхолёгочной. Вначале повышается чувствительность к антигену и только потом, если антиген остаётся в организме или попадает в него вновь, развивается аллергическая реакция. Этот процесс может быть разделён во времени на две составляющие части. Первая – подготовка, повышение чувствительности организма к антигену, или иначе сенсibilизация, а вторая – возможность реализации этого состояния в виде аллергической реакции на клеточно-тканевых структурах бронхолёгочной системы [3].

У детей, больных БА, сенсibilизация может быть моновалентной при повышении чувствительности к одному аллергену, поливалентной при сенсibilизации ко многим аллергенам и перекрёстной к антигенам, имеющим общие детерминанты с аллергеном, вызывающим сенсibilизацию [4, 5].

По характеру механизмов, участвующих в развитии аллергии, выделяют три следующие стадии:

1) иммунологическую, охватывает все изменения в иммунной системе, возникающие с момента поступления аллергена в организм, образование антител и/или сенсibilизированных лимфоцитов и соединение их с повторно поступившим или персистирующим в организме аллергеном;

2) патохимическую, её суть заключается в образовании биологически активных медиаторов, стимулом к возникновению которых является соединение аллергена с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами в конце иммунологической стадии;

3) патофизиологическую, или стадию клинических проявлений, характеризующуюся патогенным действием образовавшихся медиаторов на клетки, органы и ткани организма. Специфичность аллергической реак-

© В.Г. Чернуский, 2013

ции определяется свойствами антигенов (макромолекулярность, химическая природа, чужеродность для данного организма и др.).

Следует отметить, что аллергические реакции могут вызывать вещества не только антигенной природы, но и не обладающие этими свойствами. К ним относятся многие микромолекулярные соединения, например лекарственные препараты, простые химические вещества (бром, йод, хром, никель и др.), а также более сложные продукты небелковой природы (некоторые микробные продукты, полисахариды и др.). Эти вещества относятся к гаптенам. При попадании в организм они не включают иммунные механизмы и становятся антигенами (аллергенами) только после соединения с белками тканей организма. При этом образуются так называемые конъюгированные, или комплексные, антигены, которые и сенсибилизируют организм. При повторном поступлении в организм эти гаптены (аллергены) часто могут соединяться с образовавшимися антителами и/или сенсибилизированными лимфоцитами уже самостоятельно, без предварительного связывания с белками [2].

Специфичность комплексного антигена определяется специфичностью гаптена. При этом изменения свойств белка (носителя) могут быть различными. В одних случаях его конформация, то есть пространственная конфигурация, не меняется или мало меняется, поэтому сенсибилизация идёт только к гаптenu. В других случаях присоединение гаптена вызывает значительные изменения конформации белкового носителя. Происходит денатурация белковых молекул. Это наблюдается при присоединении галогена, нитрировании, ацетилировании, диазотировании белков, присоединении хрома и др. В таких случаях развивается сенсибилизация не только к гаптенной детерминанте, но и к изменённым участкам белковой молекулы [3–5].

Роль гаптена может выполнять не всё химическое вещество, а определённая его часть, группировка. Одинаковые группировки могут находиться в составе различных химических веществ, поэтому при сенсибилизации к одному химическому веществу возможны аллергические реакции и на другие химические вещества, имеющие аналогичные группировки.

Все аллергены принято делить на две группы: экзо- и эндоаллергены (или аутоаллергены). Экзоаллергены попадают в организм извне, эндоаллергены образуются в самом организме. Из этих особенностей комплексных аллергенов вытекает следующее важное положение: если конформация носителя не изменяется, то результатом действия комплексных аллергенов может быть развитие аллергических реакций, протекающих по типу реакций на экзогенный аллерген, то есть с развитием аллергических реакций немедленного типа; при изменении конформации носителя добавляются аутоаллергические реакции, которые переводят патологический процесс на аутоиммунную основу, что и наблюдается при тяжёлом течении БА у детей [2, 5].

Материал и методы. В исследование включены 136 детей, больных БА в периоде ремиссии заболевания, в возрасте от 5 до 14 лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утверждённой Приказом МЗ Украины № 04.01.12.-8-1178 от 14.12.2009 г.

Для выявления специфической сенсибилизации у 136 больных детей использовали метод кожного тестирования (прик-тест) с набором бытовых пылевых, эпидермальных, пищевых аллергенов, произведённых ТОВ «Имунолог» (Винница), в периоде клинической ремиссии заболевания. Прик-тест технически прост и имеет ряд преимуществ перед другими кожными пробами. Он менее травматичен, занимает меньшую поверхность кожи, что позволяет одновременно ставить больше проб, а в организм ребенка поступает минимальное количество аллергенов [2]. Реакцию оценивали через 15–20 мин по количеству крестов.

Отрицательная реакция (–) – нет изменений на коже; сомнительная реакция (±) – гиперемия без волдыря на месте укола; слабоположительная (+) – волдырь 2–3 мм с гиперемией; положительная (++) – волдырь более 5 мм, окружён гиперемией; резко положительная (+++) – волдырь не более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями; очень резко положительная (++++) – волдырь более 10 мм в диаметре и с гиперемией к псевдоподиям. Прик-тест значительно реже даёт ложноположительные реакции, чем скарификационные пробы, и позволяет унифицировать оценку аллергопроб.

Результаты и их обсуждение. В период ремиссии заболевания у 51 (37,5 %) ребёнка была атопическая форма БА (АТБА); у 45 (33,1 %) детей – неаллергическая форма БА (НАБА) и у 40 (29,4 %) детей – смешанная (СМБА) в период ремиссии заболевания.

Анализ данных аллергопроб показал, что наиболее часто положительные реакции на эпидермальные аллергены отмечались у больных с АТБА на шерсть собаки – 44 [(86,30±4,2) %] случая, домашнюю пыль – 41 [(80,4±4,5) %], шерсть кошки – 36 [(70,6±3,9) %] случаев, реже на перхоть – 18 [(35,3±4,4) %] случаев. На пищевые аллергены: на апельсины – 40 [(78,4±3,9) %] случаев, яйца – 38 [(74,5±4,3) %], рыбу – 38 [(74,5±4,3) %], курицу – 37 [(72,5±3,6) %], шоколад – 35 [(68,6±5,4) %], мёд – 33 [(64,7±3,8) %], томаты – 32 [(62,7±5,2) %] случая (табл. 1).

5 [(11,1±2,8) %], апельсины – 5 [(11,1±2,8) %] (табл. 2).

У детей с СМБА положительные реакции на эпидермальные аллергены отмечались с наибольшей частотой на шерсть собаки – 15 [(37,5±4,1) %] случаев, домашнюю пыль – 10 [(25,0±3,9) %]. На пищевые аллергены: на яйца – 15 [(37,5±4,1) %], томаты – 11 [(27,5±4,7) %], апельсины – 9 [(22,5±4,3) %], курицу – 8 [(20,0±3,7) %], шоколад и рыбу – по 7 [(17,5±2,9) %] случаев.

Наименьшая частота реакции на эпидермальные аллергены отмечалась: на перхоть собаки – 7 [(17,5±2,9) %], шерсть кошки – 8 [(20,0±3,7) %] случаев. На пищевые аллергены: на коровье молоко – 2 [(5,0±1,2) %] кролика – 1 [(2,5±0,6) %] случай (табл. 3).

Анализ проведённых аллергологических исследований указывает на высокий уровень

Таблица 1. Аллергологические пробы у обследованных детей с атопической формой БА в периоде ремиссии

Аллерген	Реакции					
	отрицательная		сомнительная		положительная	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Эпидермальные</i>						
Домашняя пыль	0	0±3	10	31,4±5,8	41	80,4±4,5
Шерсть собаки	3	5,9±1,2	4	7,8±2,3	44	86,3±4,2
Шерсть кошки	4	7,8±2,3	11	21,6±4,1	36	70,6±3,9
Перхоть собаки	16	31,4±5,8	17	33,3±5,4	18	35,3±4,4
<i>Пищевые</i>						
Коровье молоко	19	37,3±6,1	15	29,4±3,8	17	33,3±2,7
Говядина	21	41,2±5,6	19	37,3±4,6	11	21,6±2,2
Рыба	6	11,8±2,7	7	13,7±2,2	38	74,5±4,3
Курица	5	9,8±1,9	9	17,6±2,6	37	72,5±3,6
Кролик	32	62,7±6,5	14	27,5±4,2	5	9,8±2,4
Апельсин	5	9,8±2,1	6	11,8±3,3	40	78,4±3,9
Шоколад	7	13,7±2,8	9	17,6±3,6	35	68,6±5,4
Томаты	8	15,7±4,7	11	21,6±4,1	32	62,7±5,2
Яйцо	3	5,9±1,2	10	19,6±3,2	38	74,5±4,3
Мёд	6	11,8±2,7	12	23,5±4,3	33	64,7±3,8

У детей с НАБА положительные реакции на эпидермальные аллергены отмечались с наибольшей частотой на перхоть – 6 [(13,3±3,2) %] случаев, шерсть собаки – 5 [(11,1±2,8) %]. На пищевые аллергены: на томаты – 7 [(15,6±2,6) %] случаев, яйцо – 6 [(13,3±3,2) %], шоколад – 6 [(13,3±3,2) %], курицу –

сенсibilизации, что даже при незначительной аллергенной нагрузке может приводить к повышенной дегрануляционной активности эффекторных клеток по выбросу биологически активных веществ, развитию бронхоспазма, гиперсекреции слизи и отёка у данного контингента детей.

Таблица 2. Аллергологические пробы у обследованных детей с неаллергической формой БА в периоде ремиссии

Аллерген	Реакции					
	отрицательная		сомнительная		положительная	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Эпидермальные</i>						
Домашняя пыль	34	75,6±4,2	11	24,4±3,6	3	6,7±2,1
Шерсть собаки	37	82,2±6,7	8	17,8±3,3	5	11,1±2,8
Шерсть кошки	36	80,0±7,4	9	20,0±4,1	4	8,9±2,3
Перхоть собаки	35	77,8±5,8	10	22,2±3,9	6	13,3±3,2
<i>Пищевые</i>						
Коровье молоко	37	82,2±8,3	8	17,8±3,3	3	6,7±2,1
Говядина	38	84,4±8,6	7	15,6±2,8	2	4,4±1,7
Рыба	35	77,8±7,7	10	22,2±3,9	4	8,9±2,3
Курица	34	75,6±6,9	11	24,4±3,6	5	11,1±2,8
Кролик	39	86,7±9,2	6	13,3±2,7	1	2,2±0,6
Апельсин	33	73,3±5,6	12	26,7±4,1	5	11,1±2,8
Шоколад	32	71,1±6,7	13	26,7±4,1	6	13,3±3,2
Томаты	31	68,9±6,9	14	31,1±4,2	7	15,6±2,6
Яйцо	36	80,0±8,1	9	20,0±4,1	6	13,3±3,2
Мёд	34	75,6±6,9	11	24,4±3,5	3	6,7±2,1

Таблица 3. Аллергологические пробы у обследованных детей со смешанной формой БА в периоде ремиссии

Аллерген	Реакции					
	отрицательная		сомнительная		положительная	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Эпидермальные</i>						
Домашняя пыль	16	40,0±5,2	14	35,0±4,2	10	25,0±3,9
Шерсть собаки	13	32,5±4,6	12	30,0±3,8	15	37,5±4,1
Шерсть кошки	15	37,5±4,8	17	42,5±4,4	8	20,0±3,6
Перхоть собаки	17	42,5±5,3	16	40,0±5,1	7	17,5±2,9
<i>Пищевые</i>						
Коровье молоко	23	57,5±6,1	15	37,5±5,3	2	5,0±1,2
Говядина	22	55,0±5,7	14	35,0±4,2	4	10,0±2,5
Рыба	20	50,0±6,2	13	32,5±4,6	7	17,5±2,9
Курица	24	62,5±6,6	8	20,0±3,9	8	20,0±3,7
Кролик	30	75,0±7,2	9	22,5±3,7	1	2,5±0,6
Апельсин	13	32,5±4,6	18	45,0±5,6	9	22,5±4,3
Шоколад	17	42,5±5,3	16	47,5±5,1	7	17,5±2,9
Томаты	19	47,5±4,4	10	25,0±4,3	11	27,5±4,7
Яйцо	12	30,0±3,3	13	32,5±4,6	15	37,5±4,1
Мёд	19	47,5±4,4	16	40,0±5,1	5	12,5±2,2

Таким образом, у исследуемых детей, больных БА, отмечается поливалентная сенсibilизация к различным аллергенам неинфекционной природы. Аллергены, давшие положительные кожные пробы, можно с большой вероятностью считать причиной заболевания при совпадении результатов пробы с данными анамнеза. Время появления кожной реакции после воздействия аллергена и её характер зависят от типа аллергической реакции. При реактивном типе реакция проявлялась в первые 15–20 мин, это был волдырь округлой или неправильной формы с псевдоподиями. Цвет волдыря розовый либо бледный, с зоной артериальной гиперемии вокруг. Ограниченный отёк сосочкового слоя кожи остро развивается в связи с повышением проницаемости сосудов. Эта реакция получила название реакции волдырного, уртикарного или немедленного типа. В зависимости от химической природы аллергена и его количества может развиваться аллергическая реакция III и IV типов. Кожная реакция представляет собой острое воспаление со всеми его признаками – краснотой,

припухлостью, повышением температуры в зоне воспаления и болезненностью. Разница между III и IV типами заключается во времени развития и интенсивности воспаления: при III типе кожная реакция развивается через 12–24 ч, при IV – через 24–48 ч, что даёт возможность определить тип аллергической реакции на аллерген у каждого конкретного больного.

Выводы

1. У исследуемых детей, больных БА, отмечается высокий уровень сенсibilизации к различным группам неинфекционных аллергенов.

2. Наибольший уровень сенсibilизации к неинфекционным аллергенам наблюдается у детей с atopической БА, а наименьший – в группе детей с неаллергической БА.

3. Высокий уровень сенсibilизации не только приводит к повышенной дегрануляционной активности эффекторных клеток, но и переключает иммунологический ответ по III и IV типам, что приводит к утяжелению течения заболевания у данного контингента больных.

Список литературы

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких, крови (США) и ВОЗ // Пульмонология (приложение). – 1996. – № 3. – 165 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
3. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл. – М.: Логосфера, 2007. – 549 с.
4. Паттерсон Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / пер. с англ. Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П. Гринберген. – М.: Гэотар-Медицина, 2000. – 734 с.
5. Федосеев Г.Б. Аллергология / Г.Б. Федосеев. – СПб.: Нордмедиздат, 2001. – Т. 1–2. – 815 с.

В.Г. Чернуський

РОЛЬ СЕНСIBILІЗАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

На достовірному фактичному матеріалі показана роль сенсibilізації різними алергенами у формуванні клінічних форм бронхіальної астми у дітей. Найбільший рівень сенсibilізації до неінфекційних алергенів спостерігається у дітей з atopічною бронхіальною астмою, а найменший – у дітей з неалергічною бронхіальною астмою. Показана частота зустрічальності різних груп алергенів у досліджених хворих.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, алергени, сенсibilізація.

V.G. Chernuskiy

ROLE OF SENSITIZATION IN THE PATHOGENESIS OF ASTHMA IN CHILDREN

Sufficient number of samples was investigated to show the role of sensitization by different allergens in clinical development of asthma and its severity level in children. The greatest level of a sensitization to noninfectious allergens is observed at children with atopical bronchial asthma, and the smallest – in group of children with not allergic bronchial asthma. Diversity of allergens as well as frequency of their occurrence were shown in patients under the investigation.

Key words: children, asthma, allergens, sensitization.

Поступила 09.07.13.

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:579.881.34]-085.276-0.85.33

А.В. Бондаренко, И.Н. Максименко, М.Г. Гвоздецкая***Харьковский национальный медицинский университет***Областная клиническая инфекционная больница, г. Харьков***КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДОКСИЦИКЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ОТ КОШАЧЬИХ ЦАРАПИН**

Клиническое исследование эффективности применения доксициклина у больных с болезнью от кошачьих царапин показало значительное сокращение продолжительности синдрома лимфаденопатии, что, вероятно, обусловлено имеющимся у препарата противовоспалительным эффектом. Применение доксициклина у таких больных рекомендовано при выраженном синдроме лимфаденопатии, атипичных формах болезни и наличии осложнений.

Ключевые слова: *болезнь от кошачьих царапин, лимфаденопатия, доксициклин, противовоспалительный эффект.*

Болезнь от кошачьих царапин (БКЦ) – зоонозное доброкачественное инфекционное заболевание, относящееся к бартонеллёзам и вызываемое *Bartonella henselae*, характеризуется наличием первичного аффекта и доброкачественного лимфаденита. Заболевание имеет широкое географическое распространение и встречается в местах обитания человека и кошек. БКЦ чаще регистрируется у детей и в большинстве случаев протекает в типичной форме. У взрослых течение, как правило, атипичное, с длительной лихорадкой, выраженной общей слабостью, миалгиями и артралгиями, потерей веса, гепатоспленомегалией, энцефалитом и т. д. Общие принятых схем лечения данного заболевания на сегодняшний день нет, и подходы к антибактериальной терапии бартонеллёзов находятся на этапе разработки [1, 2].

По результатам ранее проведённого нами исследования чувствительности к антибактериальным препаратам типового штамма *Bartonella henselae* CCUG 30454 BT (Culture

Collection, Department of Clinical Bacteriology, University of Göteborg, Sweden) и культур *Bartonella spp.*, выделенных от больных с типичной БКЦ, проходивших лечение в Областной клинической инфекционной больнице (ОКИБ), отмечена резистентность бартонелл к цефотаксиму в 71 % случаев, эритромицину – в 57 %, кларитромицину – в 29 %, азитромицину – в 43 %, тетрациклину – в 14 %, то есть именно к тем препаратам, что традиционно применяются для лечения бартонеллёзов. Также было установлено, что изученные штаммы оказались чувствительными к доксициклину в 100 % случаев [3].

Целью данного исследования было изучение клинической эффективности применения доксициклина у больных с БКЦ.

Материал и методы. Работа выполнена в ОКИБ – клинической базе кафедры инфекционных болезней ХНМУ. Объектом исследования был 31 больной (18 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст составил $(30,3 \pm 1,6)$ года, с медианой в

© А.В. Бондаренко, И.Н. Максименко, М.Г. Гвоздецкая, 2013

26 лет, проходившие лечение по поводу бартонеллёза, протекавшего в виде типичной БКЦ. В возрастной структуре преобладали лица младше 30 лет – 57,7 %. Статистически достоверных возрастных отличий в зависимости от пола не было выявлено ($p > 0,05$).

Критериями включения в исследование послужили:

- эпидемиологические данные: «травматический контакт» с кошкой, предшествовавший заболеванию;

- клинические: наличие царапин или укусов, нанесённых кошкой; наличие первичного аффекта через 3–10 дней после «травматического контакта» с кошкой; развитие лимфаденита (через 14–28 дней после «травматического контакта»), который характеризовался увеличением одного лимфоузла, его болезненностью, гиперемией кожи над ним, нагноением, отсутствием лимфангита, длительным сохранением (до 4 недель и больше); отсутствие синдрома интоксикации или умеренная его выраженность;

- иммунологические: наличие суммарных специфических антибартонеллёзных антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции.

Были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по возрасту и полу, клиническому варианту и степени тяжести заболевания. Основная группа состояла из 15 пациентов, получавших в комплексном лечении антибактериальную терапию доксициклином (200 мг в первые сутки, затем по 100 мг в последующие 4 дня, а при сохранении лихорадочного синдрома – до 10 дней). Контрольную группу составили 16 больных, получавших только симптоматическую терапию.

Полученные данные обработали методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинической симптоматики при БКЦ показал, что длительность лихорадки в основной группе составила ($9,4 \pm 2,0$) дня, в контрольной группе – ($11,6 \pm 2,3$) дня ($p > 0,05$), общей слабости – ($10,1 \pm 1,6$) и ($11,9 \pm 2,7$) дня ($p > 0,05$), анорексии – ($7,2 \pm 1,3$) и ($7,6 \pm 1,6$) дня ($p > 0,05$), головной боли – ($7,6 \pm 2,5$) и ($8,7 \pm 1,6$) дня ($p > 0,05$), таблица. Достоверных различий по длительности большинства симптомов не выявлено. Однако отмечено существенное влияние этиотропного лечения с применением доксициклина на длительность синдрома лимфаденопатии. Так, в основной группе пациентов длительность лимфаденопатии наблюдалась в течение ($21,5 \pm 1,6$) дня, а в контрольной группе – ($49,4 \pm 2,0$) дня ($p < 0,05$). Вероятнее всего, значительное сокращение срока лимфаденопатии у пациентов, получавших доксициклин (основная группа), обусловлено наличием у препарата не столько антимикробного, сколько иммуномодулирующего эффекта.

В ходе анализа экспериментальных и клинических исследований зарубежных авторов нами установлено, что представитель группы тетрациклинов доксициклин, кроме антимикробного действия, обладает противовоспалительным эффектом в результате ингибирования активности матриксных металлопротеиназ различных клеток (нейтрофилов, макрофагов, эпителиоцитов) [3]. Также производные тетрациклина подавляют в очаге воспаления активность фосфолипазы А-2, NO-синтетазы, продукцию интерлейкинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β), что в свою очередь способствует миграции активированных нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления.

Сравнительная характеристика длительности клинической симптоматики у больных болезнью от кошачьих царапин в зависимости от терапии

Симптомы	Основная группа		Контрольная группа	
	n	(M \pm m) дней	n	(M \pm m) дней
Лихорадка	8	9,38 \pm 1,97	7	11,57 \pm 2,23
Слабость	10	10,10 \pm 1,56	8	11,88 \pm 2,64
Анорексия	6	7,17 \pm 1,31	4	7,75 \pm 1,59
Головная боль	7	7,60 \pm 2,50	6	8,67 \pm 1,59
Лимфаденопатия	15	21,47 \pm 1,53	16	49,44 \pm 2,04*

Примечание. * $p < 0,05$.

Даже низкие дозы доксициклина способны снижать уровень таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли (ФНО)- α , антагонисты рецепторов ИЛ-1, колониестимулирующий фактор, γ -интерферон и хемотаксические белки моноцитов и макрофагов. Полное же подавление продукции хемотаксического протеина моноцитов и γ -интерферона наблюдалось при концентрации доксициклина 50 мкл. Воздействие препарата в данной концентрации приводило также к снижению выработки ИЛ-1 β на 15–22 %, ИЛ-6 на 37–41 %, ФНО- α на 21–25 % и макрофагальных хемотаксических белков на 59–61 %. Названные цитокины являются ключевыми медиаторами, стимулирующими иммуновоспалительный ответ, имеющий место в лимфоидной системе при БКЦ [4, 5]. В условиях *in vitro* обнаружено, что доксициклин среди других производных тетрациклина является наиболее мощным ингибитором дегрануляции нейтрофилов, а также проявляет антиоксидантное действие в результате снижения активных форм кислорода [6, 7].

У больных с БКЦ воспалительный процесс в лимфатических узлах обусловлен клеточными элементами макрофагально-моноцитарного звена. Стандартная антибактериальная терапия бактериальных лимфаденитов, часто применяемая при БКЦ, не эф-

фективна в силу того, что в патогенезе заболевания ведущим звеном является иммунопатологический процесс. Антибактериальная терапия при типичных формах БКЦ уступает место противовоспалительному лечению ввиду того, что приём антибактериальных средств незначительно влияет на сокращение сроков выздоровления и регрессию основных клинических симптомов.

Эффективность применения антибиотиков у иммунокомпетентных пациентов с БКЦ не доказана, а учитывая риск возникновения побочных реакций и развития устойчивой флоры, больным с лёгкой и средней степенью тяжести БКЦ не следует проводить антибиотикотерапию. Для лечения пациентов с выраженным синдромом лимфаденопатии, а также осложнённым течением БКЦ показано применение доксициклина в связи с наличием у него иммуномодулирующего эффекта.

Таким образом, показано, что доксициклин является препаратом выбора при лечении БКЦ, что обусловлено не только его бактериостатическим действием, но и противовоспалительным эффектом. Перспективным в терапии БКЦ является поиск антибиотиков, действующих на микроорганизмы внутриклеточно и имеющих выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты.

Список литературы

1. Cat-scratch disease with lymphadenitis, vertebral osteomyelitis, and spleen abscesses / J.M. Rolain, V. Chanet, H. Laurichesse [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – № 990. – P. 397–403.
2. Chomel B.B. Bartonellosis, an increasingly recognized zoonosis / B.B. Chomel, R.W. Kasten // *J. Appl. Microbiol.* – 2010. – № 109 (3). – P. 743–750.
3. Бондаренко А.В. Вивчення чутливості збудників бартонельозу до антибактерійних препаратів / А.В. Бондаренко // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2010. – № 3. – С. 45–48. – Режим доступу до журн.: www.imiamn.org.ua/journal.htm
4. Kordick D.L. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats / D.L. Kordick, M.G. Papich, E.B. Breitschwerdt // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 1997. – № 41 (11). – P. 2448–2455.
5. Joshi M. Doxycycline revisited / M. Joshi, D.Q. Miller // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1421–1428.
6. Krakauer T. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines / T. Krakauer, M. Buckley // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 2003. – Vol. 47 (11). – P. 3630–3633.
7. Shlopov B.V. Differential patterns of response to doxycycline and TGF-beta1 in down-regulation of collagenases in osteoarthritic and normal human chondrocytes / B.V. Shlopov, G.N. Smith, A.A. Cole // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – 719 p.

А.В. Бондаренко, І.М. Максименко, М.Г. Гвоздецька

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДОКСИЦИКЛІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ВІД КОТЯЧИХ ПОДРЯПИН

Клінічне дослідження ефективності доксицикліну у хворих на хворобу від котячих подряпин показало значне скорочення термінів синдрому лімфаденопатії, що, ймовірно, обумовлено протизапальним ефектом препарату. Застосування доксицикліну у хворих з хворобою від котячих подряпин рекомендовано при вираженому синдромі лімфаденопатії, атипичних формах хвороби і наявності ускладнень.

Ключові слова: хвороба від котячих подряпин, лімфаденопатія, доксициклін, протизапальний ефект.

A.V. Bondarenko, I.N. Maksimenko, M.G. Hvozdet'skaya

CLINICAL EFFECTIVENESS OF DOXYCYCLINE IN THE TREATMENT OF CAT-SCRATCH DISEASE

Clinical research of doxycycline effectiveness in patients with cat-scratch disease showed considerable reduction of lymphadenopathy syndrome terms, which is probably conditioned by anti-inflammatory effect present at the drug. Administration of doxycycline for patients with cat-scratch disease is recommended at the expressed lymphadenopathy syndrome, atypical forms of disease and presence of complications.

Key words: cat-scratch disease, lymphadenopathy, doxycycline, anti-inflammatory effect.

Поступила 03.07.13

УДК 616.98:578.891]-008.83:547.915

А.О. Соломенник

Харьковский национальный медицинский университет

СЛОЖНЫЕ ЛИПИДЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Обследовано 45 больных хроническим гепатитом С. Показано, что у большинства из них имеют место выраженные нарушения липидного обмена. Отдельные его показатели коррелируют с генотипом вируса, вирусной нагрузкой, биохимической активностью процесса, возрастом больных.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липидный обмен, стеатоз.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (НСV), характеризуется длительной персистенцией возбудителя в организме человека и многолетним бессимптомным течением [1]. Однако патологические процессы, происходящие в печени, рано или поздно ведут к нарушению её функций, одной из которых является участие в жировом обмене [2–4]. Доказано, что непосредственно сам НСV способен изменять гены клетки, в том числе и те, которые отвечают за метаболизм липидов [5].

Липиды – это жирные кислоты и их производные. Жирные кислоты (ЖК) относят к простым липидам, содержащим одну углеводородную цепь с функциональной карбоксильной группой. В настоящее время известно более 800 ЖК, из которых выделяют 10 главных. Они в свою очередь подразделяются на насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные. Некоторые из последних называют незаменимыми или эссенциальными (линолевая, линоленовая, арахидоновая), так как они практически не синтезируются в организме и должны поступать с пищей. ЖК являются структурным компонентом сложных липидов и предшественниками оксипинов или эйкозаноидов (в том числе простагландинов). Сложные липиды подразделяют на нейтральные (триглицериды, холестерин и др.) и полярные (фосфолипиды и др.).

Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры, в которых три остатка ЖК связаны со спиртом и глицерином, выполняют в организме энергетическую роль. Холестерин входит в состав клеточных и субклеточных мембран, является структурным компонентом клеток головного мозга и нервных волокон, предшественником стероидных гормонов, витамина Д3, жёлчных кислот (ЖЧК). Фосфолипиды по своей химической структуре отличаются от ТГ наличием вместо одной ЖК остатка фосфорной кислоты, который в свою очередь имеет эфирную связь с аминоспиртом. В качестве аминоспирта может выступать холин (соединение носит название фосфатидилхолин или лецитин), этаноламин (фосфатидилэтанолламин, кефалин), серин (фосфатидилсерин), глицерин (фосфатидилглицерин). Фосфатидилхолин – главный фосфолипид человеческого организма. Его содержание составляет не менее 50 % суммы всех фосфолипидов. Из-за того, что фракция фосфатидилхолина богата полиненасыщенными (эссенциальными) ЖК, особенно линолевой и линоленовой, она получила название фракции «эссенциальных фосфолипидов». Основная роль фосфолипидов – структурная, так как все без исключения мембраны состоят в основном из фосфолипидов, которые обеспечивают их нормальное состояние и функционирование, в том числе рецепторные функции

© А.О. Соломенник, 2013

клетки (фосфолипиды являются активаторами мембранных белков-рецепторов). Кроме того, фосфолипиды содержат легко отщепляемые метильные радикалы, необходимые для многих биосинтетических процессов, активно участвуют в проведении нервного импульса, активизируют мембранные и лизосомальные ферменты, принимают участие в свертывании крови, реакциях иммунитета, регенерации тканей, переносе электронов по цепи дыхательных ферментов, «помогают» белкам транспортировать нейтральные жиры в составе липопротеинов [2, 6].

Поскольку липиды – вещества, не растворимые в воде, в крови они циркулируют в соединении с белками. Такие транспортные формы жиров называют липопротеинами. Схематически они состоят из липидного комплекса (ядра) и оболочки, представленной фосфолипидами и белками – апопротеинами. В настоящее время известно несколько типов апопротеинов – А1, А2, В, С1, С2, С3 и др. В зависимости от состава и относительной плотности выделяют несколько классов липопротеинов. Липопротеины очень высокой плотности (ЛПОВП) представлены в основном свободными ЖК. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, α -ЛП) содержат относительно небольшое количество холестерина и много фосфолипидов; захватывают холестерин из тканей и транспортируют в виде его эфиров в печень. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре β -ЛП) – форма транспорта ТГ из печени к тканям. Синтез ЛПОНП печенью – основной путь выведения из неё нейтральных жиров. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП, β -ЛП) содержат значительное количество холестерина и немного фосфолипидов. Основная их масса образуется в крови из ЛПОНП путём отщепления ТГ под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая активируется апопротеином С2, входящим в оболочку ЛПОНП. Липопротеины переходной плотности (ЛППП) – промежуточная форма между ЛПОНП и ЛПНП, содержат эфиры холестерина [2].

Ферментные системы печени катализируют большинство реакций метаболизма липидов. Совокупность этих реакций лежит в основе таких процессов, как синтез ЖК (липогенез), окисление ЖК, синтез фосфолипидов («для себя и на экспорт»), ТГ,

холестерина и его эфиров, аполипопротеинов, ЛПОНП, дегидрохолестерина (предшественника витамина Д3), лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), синтез жёлчных кислот из холестерина, захват ЛПВП, липолиз (распад ТГ, фосфолипидов и т. д.) [2, 3].

ЛХАТ – фермент, катализирующий реакцию этерификации холестерина ЖК с длинной цепью с образованием его эфиров, которые являются ещё менее полярными, чем свободный холестерин, и ещё менее растворимы в воде. Активность ЛХАТ регулируется апопротеином А1, входящим в состав ЛПВП, а также зависит от функционального состояния печени [2, 3].

Примечательным является то, что ЛПНП – основные переносчики холестерина, удаляются из организма преимущественно посредством специфических рецепторов, которые находятся на поверхности гепатоцитов. Такие же рецепторы имеются на клетках Купфера и других клетках [2]. В них холестерин не может метаболизироваться из-за отсутствия соответствующих ферментных систем и, как следствие, накапливается, приводя в конечном итоге к гибели клетки.

Синтез ТГ регулируется количеством свободных ЖК. Недостаток ЖК приводит к липолизу ТГ, избыток – к повышенному его синтезу. Сами ЖК либо поступают в печень с кровью (связанные с альбумином в виде ЛПОВП из пищи), либо синтезируются непосредственно в печени. Нарушение выведения ТГ из печени лежит в основе жировой инфильтрации печени с последующим переходом в жировую дистрофию, стеатогепатит, стеатоз и т. д. Существенная роль при этом принадлежит и фосфолипидам, так как их недостаток способствует задержке нейтрального жира в гепатоцитах [2].

Целью данного исследования явилась оценка показателей обмена липидов у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, биохимической активности процесса, вирусной нагрузки и генотипа вируса.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 45 больных ХГС, из них 29 (64,4 %) мужчин и 16 (35,6 %) женщин. Средний возраст пациентов – (36,26±1,65) года. Генотипирование вируса проводилось 40 больным, из них у 24 определялась вирусная нагрузка методом полимеразной цепной

реакции. Помимо рутинных показателей, всем больным определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ТГ, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «BioSystems» с помощью диагностических наборов фирмы «BioSystems» (Испания). Контрольную группу составили 26 здоровых доноров.

Полученные данные статистически обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции r , в том числе для «малых выборок».

Результаты и их обсуждение. В клинической картине у обследованных больных преобладали проявления астеновегетативного (64,4 %), абдоминально-болевого (60 %), диспептического (33,3 %) синдромов, гепатомегалия (91,1 %), спленомегалия (46,7 %). Несколько реже встречались желтушный (28,9 %), лихорадочный (17,8 %), артралгический (11,1 %) синдромы.

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови составила $(1,65 \pm 0,18)$ ммоль/(л·ч) при диапазоне значений от 0,22 до 4,9 ммоль/(л·ч), при этом нормальная активность АлАТ отмечалась у 11 (24,44 %) человек. Генотип вируса 1в встречался у 24 (60 %), 3а – у 13 (32,5 %), вируса 2 – у 3 (7,5 %) пациентов.

У обследованных больных выявлено снижение содержания в сыворотке крови ТГ и ЛПВП ($p < 0,01$). Средние значения ОХС, ЛПНП и ЛПОНП не отличались от контрольных значений (табл. 1). При этом нормальное содержание ТГ и ЛПВП в сыворотке крови наблюдалось у 8 (17,78 %) и 11 (24,44 %) пациентов соответственно, а значительное повышение этих показателей отмечено у 4 (8,9 %). ОХС, ЛПНП и ЛПОНП были повышены у 7 (15,5 %), 6 (13,3 %) и 4 (8,9 %), снижены – у 9 (20 %), 11 (24,4 %) и 5 (11,1 %) больных соответственно.

Проведение корреляционного анализа показало наличие следующих связей: обратной между содержанием ЛПВП и активностью АлАТ в сыворотке крови ($r = -0,51$; $p < 0,01$), прямой между содержанием ЛПНП и вирусной нагрузкой ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ОХС и ЛПНП ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ТГ и ЛПОНП ($r = 0,97$; $p < 0,01$), ТГ, ЛПОНП и возрастом больных ($r = 0,38$; $p < 0,02$). Зависимости между изучаемыми показателями липидного спектра и полом пациентов не установлено. У больных ХГС с генотипом 3а содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови было ниже, чем у больных с генотипом 1в (табл. 2).

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других исследователей [6–9]. Гипотриглицеридемию у больных ХГС

Таблица 1. Показатели липидного обмена у больных ХГС, ($M \pm m$) ммоль/л

Показатель	Больные ХГС (n=45)	Контроль (n=26)	p
ОХС	$4,01 \pm 0,21$	$3,69 \pm 0,07$	$> 0,05$
ТГ	$1,03 \pm 0,07$	$1,29 \pm 0,06$	$< 0,01$
ЛПВП	$1,21 \pm 0,07$	$1,43 \pm 0,04$	$< 0,01$
ЛПНП	$2,28 \pm 0,19$	$2,18 \pm 0,07$	$> 0,05$
ЛПОНП	$0,50 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,03$	$> 0,05$

Таблица 2. Содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса, ($M \pm m$) ммоль/л

Показатель	Генотип HCV		Контроль (n=26)
	1в (n=24)	3а (n=13)	
ТГ	$1,19 \pm 0,09^{*v}$	$0,86 \pm 0,1^{* \infty}$	$1,29 \pm 0,06$
ЛПОНП	$0,54 \pm 0,04^{*v}$	$0,39 \pm 0,05^{* \infty}$	$0,61 \pm 0,03$

Примечание. * $p < 0,02$ и # $p < 0,05$ – достоверность различий между группами больных ХГС; v $p > 0,05$ – между больными ХГС с генотипом 1в и контролем; ∞ p – между больными с генотипом 3а и контролем.

выявили также О.И. Комарица и М.В. Панчишин [7]. Можно предположить, что это является следствием нарушения образования и выведения липидов из печени, вероятно, в результате снижения синтеза апопротеинов и свидетельствует о накоплении жира в гепатоцитах [2].

Выявленное нами снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови у большинства обследованных больных может быть связано с нарушением превращения холестерина в его эфиры в результате дефицита фермента ЛХАТ, которое закономерно возникает при печёночно-клеточном поражении. Это вполне согласуется с установленным нами фактом обратной зависимости между содержанием ЛПВП и активностью АлАТ в сыворотке крови больных ХГС: чем более выражен воспалительный процесс в печени, тем, по-видимому, сильнее нарушена её холестеринэстерифицирующая функция. Кроме того, снижение ЛПВП может быть вызвано недостатком фосфолипидов в организме и нарушением их синтеза печенью [2, 3].

Наличие прямой зависимости между содержанием ЛПНП у обследованных больных и вирусной нагрузкой, по нашему мнению, объясняется доказанным фактом проникновения HCV в клетку через ЛПНП-рецепторы, экспрессия которых регулируется количеством внеклеточных ЛПНП по принципу обратной связи [8].

Снижение ЛПНП у части больных (24,4%), по-видимому, свидетельствует об активации у них клеток Купфера и повышении захвата ими ЛПНП из крови, что создаёт условия для более активного проникновения вируса в клетки печени и характерно для относительно ранних этапов патологического процесса [2, 9]. В то же время сочетание снижения ЛПНП с нормальными или повышенными значениями ЛПОНП свидетельствует о нарушении процессов их превращения вследствие дефицита фермента ЛПЛ [7].

Можно предположить, что более низкое содержание ТГ и ЛПОНП у больных с генотипом 3а отражает наличие у них выраженного нарушения выведения липидов из гепатоцитов, что лежит в основе возникновения стеатоза, являющегося закономерным спутником ХГС, вызванного этим генотипом. Речь идёт, по-видимому, о способ-

ности 3а генотипа HCV подавлять связывание апопротеина с ТГ либо его синтез. Наличие же стеатоза само по себе ухудшает прогноз заболевания и негативно сказывается на эффективности противовирусной терапии, хотя и встречается при ХГС далеко не всегда [2, 9].

Кроме того, полученные нами результаты позволяют считать, что холестеринемия у обследованных больных в значительной степени обусловлена ЛПНП, сильная прямая связь между ТГ и ЛПОНП свидетельствует о выраженной атерогенности циркулирующих в крови липидов у больных ХГС, с возрастом нарастает содержание этих классов липидов, то есть возраст больных можно рассматривать как фактор риска развития жировой дистрофии печени.

Вместе с тем, в литературе встречаются и другие данные, касающиеся особенностей липидного обмена у больных ХГС. Так, В.И. Дудник с соавт. [10] выявил достоверное повышение уровня ТГ, ОХС и ЛПНП и снижение уровня ЛПВП у больных с генотипом 3а по сравнению с аналогичными показателями у больных с генотипом 1 вируса. Л.В. Мороз с соавт. [11] установила зависимость между степенью стеатоза печени по данным пункционной биопсии и снижением содержания ОХС, ЛПНП, повышением уровня ТГ в сыворотке крови таких больных. В то же время А.О. Боброва [12], исследовав липидограммы 32 больных ХГС, не выявила каких-либо нарушений в липидном обмене у большинства (75%) из них; у остальных (25%) больных наиболее распространённым проявлением таковых оказались повышение уровня ОХС в сыворотке крови, а также в меньшей степени ЛПНП и ЛПОНП; проведённый ею анализ не позволил установить зависимость между состоянием показателей липидных фракций крови и генотипом вируса, вирусологической и/или биохимической активностью ХГС и полом пациентов [12].

Таким образом, и результаты наших исследований, и данные других авторов свидетельствуют о нарушении липидного обмена у большинства больных ХГС. При этом выявленные изменения зачастую носят разнонаправленный характер и являются весьма неоднозначными, что, по всей видимости, связано с различной давностью и активностью про-

цесса и, вероятно, отражает степень морфологических изменений и функциональных нарушений. Поэтому оценка состояния показателей липидного спектра крови у больных ХГС даёт возможность индивидуального подхода к патогенетической терапии таких пациентов с учётом выявленных изменений (диета, выбор препарата, доз, схем и т. д.).

В настоящее время существует несколько групп препаратов, так или иначе влияющих на метаболизм жиров: статины (ловастатин и др.), препараты урсодезоксихолиевой кислоты (урсофальк, урсохол и др.), препараты фосфатидилхолина – эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, лиолив, ливолин и др.), донаторы тиоловых соединений (метионин, адеметионин, гептрал), аминокислоты (цитраргинин), бигуаниды (метформин) и т. д. [4, 13]. Статины являются наиболее сильнодействующими препаратами, снижающими уровень холестерина, блокируя его синтез. Однако необходимо помнить, что они сами могут вызывать лекарственное поражение печени. При повышении содержания холестерина в сыворотке крови и других признаках холестаза целесообразным представляется назначение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты [4, 13]. В то же время коррекция нарушений, проявляющихся снижением содержания ТГ и ЛПОНП, что свидетельствует о задержке жиров в печени, лежащей в основе формирования стеатоза в дальнейшем, а также ЛПВП, сигнализирующее о вероятном дефиците фосфолипидов, может быть проведена эссенциальными фосфоли-

пидами, метионином, цитраргинином. При наличии уже сформировавшегося стеатоза, основным маркёром которого будет значительное повышение уровня ТГ, также показано назначение эссенциальных фосфолипидов и цитраргинина. Немаловажное значение имеет диета, ограничивающая поступление в организм жиров и углеводов.

Выводы

У большинства больных ХГС отмечаются изменения со стороны показателей липидного спектра крови различной выраженности и направленности. Наиболее характерным является снижение у них содержания сывороточных ТГ и ЛПВП.

Выявлена обратная связь между содержанием ЛПВП и активностью АлАТ в сыворотке крови ($p < 0,01$), прямая связь между содержанием ЛПНП и вирусной нагрузкой ($p < 0,05$), ОХС и ЛПНП ($p < 0,001$), ТГ и ЛПОНП ($p < 0,01$), ТГ, ЛПОНП и возрастом больных ($p < 0,02$).

У больных ХГС с генотипом 3а содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови достоверно ниже, чем у больных с генотипом 1в, что, вероятно, отражает особенности патогенеза заболевания при различных генотипах HCV.

Определение показателей липидограммы у больных ХГС позволяет выявить степень нарушений жирового обмена у каждого конкретного пациента и, соответственно, индивидуально подойти к их коррекции.

Список литературы

1. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция / С.В. Федорченко. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
3. Макаров В.К. Возрастные особенности липидного спектра сыворотки крови у больных острым вирусным гепатитом А / В.К. Макаров, Е.А. Чайникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 34–37.
4. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 61–67.
5. Lino S. Hepatitis virus and malignant lymphoma / S. Lino, M. Koike // Nippon. Rinsho. – 2000. – Vol. 58. – P. 107–111.

6. Біохімічні показники в нормі і при патології: Навч. довідник / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. – К.: Медицина, 2007. – С. 102–111.

7. *Комариця О.Й.* Особливості обміну ліпідів у хворих на хронічний гепатит С та неходжкінські лімфоми / О.Й. Комариця, М.В. Панчишин // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы. – К., 2001. – С. 115–118.

8. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor / V. Agnello, G. Abel, M. Elfahal [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 12766–12771.

9. *Телегін Д.Є.* Частота та засоби корекції стеатозу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити змішаної етіології / Д.Є. Телегін // Матер. наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів» (12–13 лютого 2009 року, м. Харків). – Харків, 2009 – С. 112–115.

10. *Дудник В.М.* Визначення залежності порушень ліпідного обміну у дітей, хворих на хронічний гепатит С, від генотипу HCV / В.М. Дудник, Я.А. Медражевська // Там само. – С. 32–34.

11. *Мороз Л.В.* Стеатоз при хронічних вірусних гепатитах / Л.В. Мороз, Г.О. Боброва // Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Хвороби печінки в практиці клініциста» (1–2 березня 2007 року, м. Харків). – Харків, 2007. – С. 202.

12. *Боброва Г.О.* Характеристика ліпідного обміну у хворих на хронічний гепатит С / Г.О. Боброва // Матер. наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (14 листопада 2007 року, м. Харків). – Харків, 2007. – С. 11–14.

13. *Фадеєнко Г.Д.* Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 9–17.

Г.О. Соломенник

СКЛАДНІ ЛІПІДИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Досліджено 45 хворих на хронічний гепатит С. Показано, що в більшості з них мають місце значні порушення ліпідного обміну. Окремі його показники корелюють з генотипом вірусу, вірусним навантаженням, біохімічною активністю процесу, віком хворих.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ліпідний обмін, стеатоз.

А.О. Solomennuk

COMPLEX BLOOD LIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

45 patients with chronic hepatitis C were examined. It was shown, that the majority of them had significant impairment of lipid metabolism. Some indices of lipid metabolism correlated with viral genotype, viral loading, biochemical activity of the process, age of patients.

Key words: chronic hepatitis C, lipid metabolism, steatosis.

Поступила 13.06.13

УДК 616.98:578.828]-036.2(477).54)

К.В. Юрко

Харківський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Проведено аналіз клініко-епідеміологічних показників у ВІЛ-інфікованих хворих в Харківській області. При ретроспективній оцінці епідеміологічної ситуації в області за останні три роки була встановлена тенденція до збільшення захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Найбільш високий рівень захворюваності відмічено серед осіб, які мали статеві контакти з ВІЛ-інфікованими, які знаходяться в місцях позбавлення волі та серед споживачів ін'єкційних наркотиків.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, клініко-епідеміологічні показники, моніторинг.

Пандемія ВІЛ-інфекції/СНІДу є однією з глобальних проблем нашого часу й важливішою проблемою світової системи охорони здоров'я. Щорічно близько 2,7 млн осіб стають інфікованими та близько 2,5 млн помирають від цього захворювання [1, 2]. Останніми роками в Європі спостерігається зростання кількості ВІЛ-інфікованих внаслідок збереження високого темпу епідемії в країнах Східної Європи [3–5]. Україна – одна із країн Європи, яка очолює сумний рейтинг за кількістю виявлених ВІЛ-інфікованих і осіб, які захворіли на СНІД та померли від цієї хвороби [2, 6, 7].

В Харківській області діагностика ВІЛ-інфекції була розпочата в 1987 р. з дослідження донорів крові та іноземних громадян. Масове дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією проводиться з 1988 р. На сьогоднішній день в м. Харкові та Харківській області функціонують 8 діагностичних лабораторій для виконання скринінгових досліджень на ВІЛ. Верифікація досліджень на ВІЛ виконується в лабораторії Обласного центру з профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом м. Харкова. В області та м. Харкові відкритий 31 кабінет «Довіри», де створені всі умови для доступного консультування і обстеження на ВІЛ-інфекцію, у тому числі й для анонімного тестування. Також функціонує мобільна амбулаторія, в якій особи з груп ризику мають можливість отримати консультацію та обстежитися на ВІЛ.

Проведений ретроспективний аналіз епідеміологічної ситуації стосовно ВІЛ-інфекції в Харківській області показав, що за весь період епідеміологічного надзору (1987–2012 рр.) було обстежено 4 323 613 зразків крові. Станом на 01.12.2012 р. було діагностовано більше 6 000 випадків ВІЛ-інфекції і офіційно зареєстровано 5 996 пацієнтів. У 1992 р. показник обстеження становив 11 140,6 на 100 тис. населення. Починаючи з 1994 р. показник обстеження постійно зменшувався, а з 1998 р. став постійним і не перевищував 3 606,3 на 100 тис. населення, що пов'язано з введенням добровільного тестування на ВІЛ-інфекцію відповідно до Закону України від 03.03.1998 р. № 155/98-ВР. Але, незважаючи на зменшення обсягів дослідження населення порівняно з 1992 р., в 2000–2009 р. спостерігалось зростання інтенсивних показників поширеності ВІЛ-інфекції, а також частота виявлення захворювання в групах ризику. Результати цієї тенденції представлені на рис. 1 і 2.

Перший випадок ВІЛ-інфекції в Харківській області був зареєстрований в 1987 р. у громадянина Руанди, який прибув у Харків на навчання. До 1990 р. ВІЛ-інфекція діагностувалася тільки у іноземних громадян, а з 1991 р. вона була встановлена у громадян України, більшість з яких мала гетеросексуальний шлях інфікування. Отже, період з 1987 по 1995 р. характеризується як передепідемічний, коли загальна кількість встановлених

© К.В. Юрко, 2013

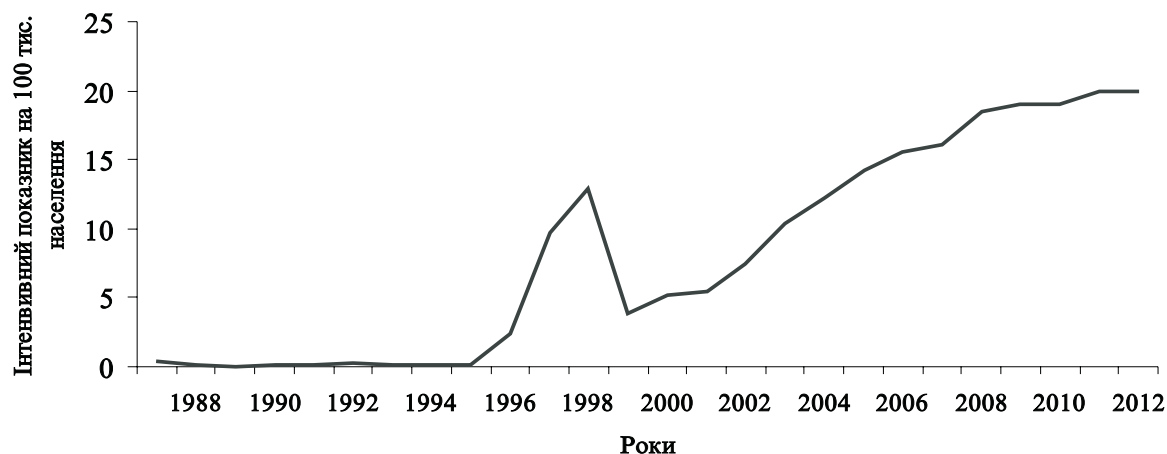


Рис. 1. Показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Харківській області в 1987–2012 рр.

випадків ВІЛ-інфекції становила 31, з яких 23 приходилися на іноземних громадян.

Починаючи з 1996 р. Харківська область була втягнута в епідемію ВІЛ/СНІДу, яка розпочалася в Україні з 1994–1995 рр. У подальшому зберігалась тенденція зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію. З 1996 р. вона збільшилась більше ніж у 2 рази порівняно з попереднім періодом (70 випадків, інтенсивний показник (ІнП) 2,3 на 100 тис. населення). У 1997 р. офіційно було зареєстровано 283 хворих на ВІЛ-інфекцію (ІнП 9,7 на 100 тис. населення), в 1998 р. – 378 хворих (ІнП 12,9 на 100 тис. населення). З 1999 р. в Україні введена система добровільного тестування на ВІЛ-інфекцію, що відзначилося на кількості зареєстрованих випадків захворювання. Так, в період з 1999 по 2003 р. щорічно у 116–217 осіб була встановлена ВІЛ-інфекція (рис. 1). Щорічний темп зростання захворюваності склав 4–38 %.

З 2007 по 2009 р. в області офіційно зареєстровано 1525 ВІЛ-інфікованих громадян України, у тому числі серед вперше зареєстрованих інфікованих – 260 серопозитивних дітей. У 2007 р. офіційно зареєстровано 453 ВІЛ-інфікованих особи, ІнП захворюваності на ВІЛ-інфекцію на 100 тис. населення складає 16,1 (по Україні – 37,8 на 100 тис. населення); у 2008 р. – 517 ВІЛ-інфікованих, ІнП складає 18,5 на 100 тис. населення, темпи зростання становлять 14,1 % (по Україні – 40,8 на 100 тис. населення); у 2009 р. зареєстровано 555 ВІЛ-інфікованих, ІнП захворюваності – 20,0 на 100 тис. населення (по Україні – 43,0 на 100 тис. населення), темпи зростання – 7,4 %.

В передепідемічний період (1987–1995 рр.), коли реєструвалися поодинокі

випадки захворювання, домінуючим шляхом інфікування були гетеросексуальні статеві контакти. Подальше швидке зростання захворюваності в епідемічний період 1996–2005 рр. пов'язане з розповсюдженням ВІЛ серед споживачів ін'єкційних наркотиків і домінуванням парентерального шляху інфікування. Парентеральний шлях зараження складав більше ніж 80 %. З середини 2000-х випадки парентерального шляху інфікування зменшуються до 40 %. Так, гетеросексуальний шлях зараження у 1998 р. складав 15,1 %, тоді як у 2008–2009 рр. він перевищував 33–35 %.

Останніми роками спостерігається зростання кількості випадків ВІЛ-інфекції серед вагітних, з піком у 2010 р. Вперше ВІЛ-інфекція серед вагітних була діагностована у 1998 р. З цього періоду кількість вагітних жінок репродуктивного віку, у яких встановлена ВІЛ-інфекція по 109 коду, збільшується (рис. 2), що демонструє поширеність захворювання в соціально адаптованих групах населення.

З 1996 р. в епідемічний процес залучаються донори крові. Найбільша кількість інфікованих донорів була встановлена в 2003 р. – 79 осіб, а рівень захворюваності становив 0,1 %. З 2007 по 2013 р. рівень захворюваності залишається постійним (0,04–0,08 %).

В останні роки в епідемічному процесі ВІЛ-інфекції спостерігаються зміни, пов'язані з превалюванням тих або інших шляхів інфікування та більш значним поширенням захворювання в різних соціальних групах населення. При ретроспективному аналізі показників серологічного моніторингу та рівня захворюваності серед населення було встановлено, що в передепідемічний період

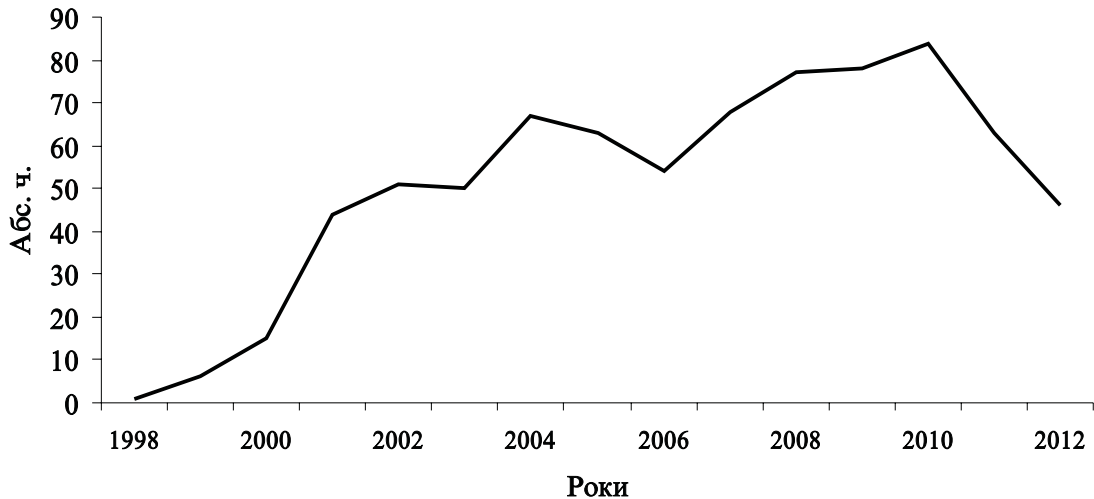


Рис. 2. Показники щорічної реєстрації ВІЛ-інфекції серед вагітних у 1998–2012 рр.

(1987–1995 рр.), коли реєструвалися поодинокі випадки ВІЛ-інфекції, показники серологічного дослідження населення склали від 6 436,6 до 11 140,6 на 100 тис. населення. Пік захворюваності у 1998 р. та швидке подальше збільшення кількості хворих на ВІЛ-інфекцію в наступному періоді (з 2005 р.) відбувався при умові зменшення обсягу обстеження загального населення до 4 340,7 в 2005 р. і до 5 547,1 в 2009 р. Це пов'язане з ефективною організацією діагностики та моніторингу ВІЛ-інфекції в групах ризику, впровадженням системи добровільного тестування на ВІЛ при умові змін у характері перебігу епідемічного процесу, значному поширенні захворювання серед соціально благополучних груп населення. Виникає питання оптимізації системи дозорного епідеміоло-

гічного нагляду, спрямованого на ранню діагностику ВІЛ-інфекції. З клінічної точки зору діагностика ВІЛ-інфекції проводиться несвоєчасно, залишаються високими показники смертності від СНІДу незалежно від впровадження антиретровірусної терапії.

З 1987 р. по 01.01.2012 р. в м. Харкові офіційно зареєстровано 5 572 ВІЛ-інфікованих (ІнП 203,4 на 100 тис. населення), 235 хворих на СНІД (ІнП – 8,5 на 100 тис. населення); померло 235 хворих на СНІД (ІнП 2,2 на 100 тис. населення).

Результати ретроспективного аналізу захворюваності на СНІД і смертності свідчать, що перший випадок СНІДу був встановлений в 1996 р. (ІнП 0,07 на 100 тис. населення) (рис. 3). Починаючи з 1999 р. спостерігається постійна тенденція зростання захворюваності

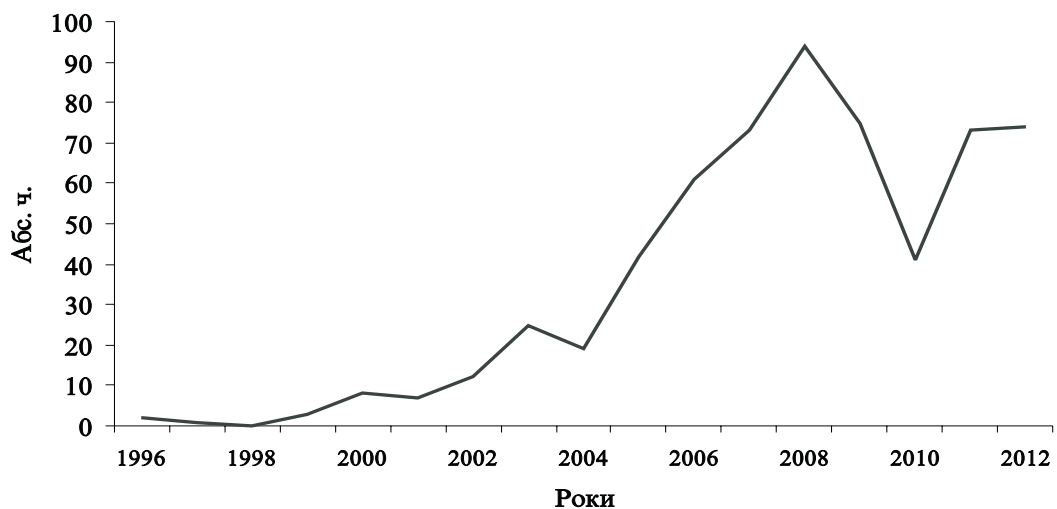


Рис. 3. Діагностика щорічної смертності від СНІДу в Харківській області в 1996–2012 рр.

та смертності від СНІДу. З 2000 р. щорічне зростання складає від 19,7 до 121,2 %. У 2008 р. порівняно з 2000 р. захворюваність на СНІД зростає в 10 разів (2000 р. – 8 випадків, 2008 р. – 94, ІнП 0,3 та 3,4 випадку на 100 тис. населення відповідно).

Слід відзначити, що серед хворих на СНІД більшість осіб (55,9 %) є споживачами ін'єкційних наркотиків. Чоловіки складають 66,3 %. Серед хворих на СНІД переважають особи молодого віку (20–40 років), які складають 90,3 %. За даними сероепідеміологічного моніторингу, в 2007 р. обстежено 136 118 осіб (ІнП 4 840,4 на 100 тис. населення) включаючи донорів і вагітних, у 2008 р. кількість обстежених складала 155 093 осіб та у 2009 р. зростає до 236 167 осіб.

Аналіз результатів сероепідеміологічного моніторингу показав, що в 2007 р. вперше виявлено 682 особи з антитілами до ВІЛ, у 2008 – 854 особи, у 2009 – 858 осіб. Щорічно рівень інфікованості серед населення за останні 3 роки становить 0,5 на 100 тис. населення. Найбільш високий рівень захворюваності відмічено серед осіб, які мали статеві стосунки з ВІЛ-інфікованими: в 2007 р. цей шлях зараження склав 25,8 %, у 2008 – 41,4 %, у 2009 – 33,9 %. Серед наркозалежних рівень інфікованості склав від 4,8 у 2007 р. до 3,3 у 2009 р. Рівень інфікованості осіб, які знаходяться в місцях позбавлення волі, становив у 2007 р. 8,2 %, у 2008 – 5,7 %, у 2009 – 4,3 %. Відзначено зменшення рівня захворюваності серед анонімно обстежених. Так, у 2007 р. він становив 4,9 %, у наступні два роки 2,1 та 3,1 % відповідно. Серед донорів і вагітних

рівень інфікованості за останні 3 роки залишається приблизно на одному рівні – 0,1 %.

Гетеросексуальний шлях інфікування відмічений у 43,6–49,5 % осіб. Невстановлений шлях інфікування спостерігався у 4,0–7,4 % пацієнтів із первинно встановленою ВІЛ-інфекцією. Серед осіб із первинно встановленим ВІЛ-статусом у 43,9–47,7 % в анамнезі були дані про споживання ін'єкційних наркотиків або вони були активними споживачами наркотичних речовин. При проведенні імунологічних досліджень було встановлено, що у більшості пацієнтів із первинно встановленою ВІЛ-інфекцією кількість CD4-лімфоцитів менше 200 клт/мл спостерігалась у 43,1–58,1 % хворих. Рівень лімфоцитів більше 400 клт/мл відмічений у 3,5–6,4 % пацієнтів. Слід зазначити, що 87,0 % хворих із первинно встановленим діагнозом потребують призначення антиретровірусної терапії за імунологічними показниками (таблиця).

У 2011 р. в Харківській області показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію становив 16,7 випадку на 100 тис. населення, що відрізняється від показників по Україні (29,9 на 100 тис. населення). Порівняно з аналогічним періодом минулого року кількість ВІЛ-інфікованих збільшилась у 1,2 рази (2010 р. – 13,9 випадку на 100 тис. населення). Зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію у 2011 р. відбулося за рахунок закладів департаменту виконання покарань, на долю яких припадає 35,4 % (158 випадків) від усіх зареєстрованих ВІЛ-інфікованих.

Протягом останніх трьох років у Харківській області проводиться широкий серо-

Імунологічні показники та вірусне навантаження у пацієнтів із первинно встановленим ВІЛ-статусом

Вірусне навантаження	2007		2008		2009		2010		2011		9 міс 2012	
	n=215	%	n=264	%	n=258	%	n=387	%	n=114	%	n=65	%
Рівень CD4, клт/мл												
CD4<50	25	11,6	48	18,2	49	19,0	83	21,4	24	21,0	18	4,2
CD4<200	69	32,1	98	37,1	101	39,1	123	31,8	36	31,6	23	5,4
CD4<350	93	43,3	87	33,0	91	35,3	129	33,3	34	29,8	13	3,1
CD4>350	16	7,4	14	5,3	8	3,1	34	8,8	3	2,6	4	0,9
CD4>400	12	5,6	17	6,4	9	3,5	18	4,7	17	14,9	7	1,6
Середня ВН (log10) копій/мл	n=52		n=86		n=82		n=72		n=78		n=81	
	5,6±0,8		5,3±0,7		5,9±0,9		5,7±0,8		5,8±0,6		5,6±0,4	

моніторинг населення на ВІЛ-інфекцію, при цьому виконується більше ніж 150 тис. досліджень щорічно, що відповідає встановленим рекомендаціям і складає 4 468,0 досліджень на 100 тис. населення. Як свідчать результати серомоніторингу, щорічно рівень інфікованості серед населення залишається постійним і складає 0,5 на 100 тис. населення.

У 2012 р. порівняно з аналогічним періодом минулого року рівень інфікованості збільшився серед статевих партнерів ВІЛ-інфікованих осіб з 33,3 до 37,3 %, а кількість споживачів наркотичних речовин – з 3,3 до 3,5 %. Збільшується частка позитивних результатів серед осіб, які обстежувалися з метою одержання довідки про свій ВІЛ-статус. Так, у 2010 р. ВІЛ-інфекція встановлена у 0,5 % осіб, а в 2011 р. – у 0,8 %. При дослідженні інших категорій населення показник інфікованості суттєво не різнився.

Отже, при загальному аналізі за останні три роки було встановлено, що найбільш високий рівень захворюваності відмічено серед осіб, які мали статеві стосунки з ВІЛ-інфікованими (37,5 %; $p=0,05$), а також тих, хто перебуває в місцях позбавлення волі (5,66 %; $p=0,05$) і споживачів наркотичних

речовин з ін'єкційним шляхом введення (3,86 %; $p=0,05$). При дослідженні померлих була встановлена ВІЛ-інфекція в 9,20 % випадків. Дослідження хворих за клінічними показниками показало, що частота позитивних результатів складає 1,29 % ($p=0,05$).

Більшу частину зареєстрованих ВІЛ-інфікованих складають чоловіки – 56,7 %, жінки – 43,3 %. За останні роки в області відмічається фемінізація ВІЛ-інфікованих: у 2009 р. – 34,3 % жінки, у 2010 – 41,9 %, у 2011 – 44,7 %. У віковій групі до 14 років у 69 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, не встановлено кінцевої діагнозу, у тому числі у однієї дитини, яка народжена іноземною громадянкою.

Таким чином, при ретроспективному аналізі епідемічної ситуації в Харківській області встановлена тенденція зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Спостерігається також збільшення кількості випадків СНІДу. Широке використання антиретровірусної терапії вплинуло на показники летальності від СНІДу. Найбільш високий рівень захворюваності відмічено серед осіб, які мали статеві контакти з ВІЛ-інфікованими, які знаходяться в місцях позбавлення волі та серед споживачів ін'єкційних наркотиків.

Список літератури

1. Характеристика епідемії ВІЧ-інфекції в Україні / В.Н. Козько, М.И. Краснов, Е.В. Юрко, Т.В. Давыдова / Провізор. – 2010. – № 23. – С. 7–12.
2. Щербінська А.М. Методичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні / А.М. Щербінська / Мистецтво лікування. – 2006. – № 2 (28). – С. 14–16.
3. Johnson M. Definition and epidemiology of late presentation in Europe / M. Johnson, C. Sabin, E. Girardi // Antiviral Therapy. – 2010. – Vol. 15. – Suppl. 1. – S.3–S.8.
4. Early initiation of treatment for HIV infection / A. Phillips, D. Costagliola, C. Sabin, J. Sterne / Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 639.
5. Hamers F.F. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe / F.F. Hamers, A.N. Phillips / HIV Medicine. – 2008. – Vol. 9. – P. 6–12.
6. Jain V. When to start antiretroviral therapy / V. Jain, S.G. Deeks / Curr HIV/AIDS Rep. – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 60–68.
7. Jablonowski H. Epidemiology of the HIV infection / H. Jablonowski, B. Jablonowski / MMW Fortschr Med. – 2009. – Vol. 151. – P. 32–33.

Е.В. Юрко

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Выполнен анализ клинико-эпидемиологических показателей у ВИЧ-инфицированных больных в Харьковской области. При ретроспективной оценке эпидемиологической ситуации в области за последние три года была установлена тенденция повышения заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен среди лиц, которые имели половые контакты с ВИЧ-инфицированными, а также тех, кто находится в местах лишения свободы, и потребителей инъекционных наркотиков.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, клинико-эпидемиологические показатели, мониторинг.

K. V. Iurko

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS HIV-INFECTIONS IN THE KHARKIV REGION

The article analyzes the clinical and epidemiological parameters in HIV-infected patients in the Kharkiv region. When the retrospective assessment of the epidemiological situation in the Kharkiv region in the last three years has been established upward trend in the incidence of HIV-infection. The highest incidence occurred among persons who have had sex with HIV-positive and those who are in prison, and injecting drug users.

Key words: *HIV-infection, clinical and epidemiological parameters, monitoring.*

Поступила 05.09.13

ХІРУРГІЯ

УДК 616.136-007.64-089.843

*А.А. Аксенко, В.И. Савенков**Центр сердечно-сосудистой хирургии
Харьковского национального медицинского университета***ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ И ЭНДОВАСКУЛЯРНО-ХИРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ АНЕВРИЗМ АОРТОПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

Эндоваскулярное и эндоваскулярно-хирургическое лечение сочетанных аневризм аорты и подвздошных артерий является в настоящее время серьёзной альтернативой открытой реконструктивной операции на аорте и сосудах по ряду показателей: малой травматичности, низкой смертности, незначительной кровопотере, малым срокам пребывания пациента в клинике. Выполнен анализ имеющихся в настоящее время методик эндоваскулярного и эндоваскулярно-хирургического поражения аорто-подвздошного сегмента, описаны проблемы указанных методик лечения и способы их решения.

Ключевые слова: аневризмы аорты и артерий, эндопротезы, технология лечения.

Аневризмы аорты и магистральных артерий являются одним из наиболее сложных видов сердечно-сосудистой патологии и неизбежно связаны с прогрессирующим увеличением их диаметра. Закономерным исходом несвоевременного выявления и лечения аневризм аорты и артерий является их расслоение и разрыв, что вызывает высокую летальность среди взрослого населения [1–3]. По данным С.Н. Фуркало с соавт., в Украине насчитывается около 400 тыс. потенциальных больных с аневризмой аорты и артерий подвздошного сегмента [4].

Несвоевременное выявление и лечение первоначального очага локализации аневризматического поражения аорты способствует распространению его как проксимально с захватом её грудного отдела, так и дистально на бифуркацию и ветви подвздошного сегмента аорты. Последний вариант аневризматического поражения является преобладающим

с распространением, по крайней мере, на одну из общих подвздошных артерий [5–8].

Открытые реконструктивные операции при аневризмах аорты и подвздошных артерий, которые до недавнего времени были единственными способами лечения таких заболеваний, длительны, сопровождаются высокой пери- и послеоперационной летальностью, значительной травматичностью и кровопотерей, а также большим числом осложнений, особенно у больных с высоким операционным риском [9, 10].

Эндоваскулярное протезирование аорты и её ветвей, технология которого была создана в конце прошлого века, демонстрирует ряд преимуществ по сравнению с открытой реконструктивной операцией [11]. Госпитальная летальность, по данным M.L. Schermerhorn et al. [12], снизилась до 1,2 % вместо 12,5 %, кровопотеря составляет 180–300 мг вместо 2,4–4,0 л, пребывание пациентов в клинике ограничивается 3–4 днями вместо 20–25 дней.

© А.А. Аксенко, В.И. Савенков, 2013

Эволюция эндоваскулярного лечения аневризм аорты начиналась с использования линейных эндопротезов при условии наличия на аорте интактных проксимальных и дистальных шеек длиной более 20 мм, на которые должны опираться соответствующие концы эндопротезов [13]. Впоследствии было установлено, что менее 10 % аневризм брюшной аорты можно лечить с помощью таких эндопротезов [14].

Дистальное распространение аневризм с инфраренального отдела аорты на артерии подвздошного сегмента, а также наличие на последних изолированных аневризм в сильной мере увеличивает трудоёмкость и объём эндоваскулярных процедур с последующими осложнениями и смертностью [15]. Хотя изолированные аневризмы общих подвздошных артерий крайне редки и составляют 2–7 % от общего количества аневризм аорты [16, 17], а изолированные аневризмы внутренних подвздошных артерий ещё реже – до 0,4 % [18], у значительной части пациентов (20–43 % и более) наблюдаются односторонние аневризмы общих подвздошных артерий, а у 11 % пациентов имеет место билатеральное поражение этих артерий [19]. Дальнейшее расширение аневризматических поражений приводит к поражению устьев и проксимальных участков верхних подвздошных артерий, которые наблюдаются у 22 % пациентов при односторонних аневризмах общих подвздошных артерий и у 7–8 % – при билатеральных поражениях [20].

Анатомическая ситуация в таких случаях характеризуется отсутствием дистальной шейки аорты или избыточным её расширением, деформацией и латеральным смещением бифуркации аорты, извилистостью одной или обеих общих подвздошных артерий, кальцинозом наружных подвздошных артерий, ангуляцией и извилистостью инфраренальной аорты [21]. В этих случаях эндоваскулярное лечение патологии основано на использовании различных типов бифуркационных эндопротезов и систем доставки и размещения их в аортоподвздошном сегменте.

Использование бифуркационных эндопротезов начиналось с создания монотельных эндопротезов конструкций, разработанных отдельными исследователями-энтузиастами [22, 23]. Впоследствии к этой проблеме были

подключены многие производственные фирмы, специализирующиеся на разработке и внедрении медицинской техники и технологий. Ими был создан ряд бифуркационных эндопротезов, которые нашли широкое применение в эндоваскулярной терапии аневризм аортоподвздошного сегмента. Среди них наиболее известными являются такие, как Aneu Rx (Medtronic), Excluder (W.L. Gore), Powerlink (Endologix), Talent (Medtronic), Zenith (Cook Inc), Aorfix (Lombard, Великобритания), Anakonda (Vascutek Terumo), Endofit (Le Maitre Vascular), Vanguard Medox (Boston Scientific Corp.), Ancure (Guidant) и др. [24]. Одна часть бифуркационных эндопротезов – монотельные, другая – модульные. Последний тип эндопротезов состоит из более чем одного компонента, каждая часть из которых собирается отдельной системой доставки, что позволяет сократить её диаметр.

Преимуществом монотельных бифуркационных эндопротезов является отсутствие узлов соединения каких-либо частей эндопротезов, что снижает до минимума их негерметичность. В то же время использование цельного бифуркационного эндопротеза предполагает необходимость перемещения одной из боковых его браншей из одной общей подвздошной артерии в противоположную (контралатеральную), что вызывает определённые технические затруднения и увеличивает продолжительность эндопротезирования.

В процессе размещения цельного бифуркационного эндопротеза возможны осложнения в виде перекручивания его боковых браншей и последующий тромбоз их, особенно при патологической извилистости общих подвздошных артерий. Применение таких эндопротезов вызывает также необходимость использования транспортных систем повышенного диаметра, что приводит к травмам сосудистого русла, а фиксированная длина такого эндопротеза, величину которой невозможно изменить в процессе операции, вызывает отказ в ряде случаев от эндоваскулярного лечения и замене его на открытую операцию.

Эти недостатки, препятствующие широкому применению монотельных бифуркационных эндопротезов для лечения аневризм аорты, сочетанных с аневризмами общих подвздошных артерий, были устранены при использовании модульных бифуркационных

эндопротезов. Именно последние нашли широкое применение в клинической практике при лечении подобных аневризм в 35–40 % случаев [25–27]. Как правило, бифуркационные модульные эндопротезы применены в случае коротких дистальных аортальных шеек или при поражении одной или обеих общих подвздошных артерий с наличием на каждой из них дистальной опорной шейки выше бифуркации этих артерий более 20,0 мм [28]. Длину боковых браншей эндопротезов выбирают такой, чтобы дистальные концы их не перекрывали устья внутренних подвздошных артерий и обеспечили бы, таким образом, кровотоков в них.

Установлено, что у значительной части пациентов с аневризматическими поражениями общих подвздошных артерий диаметр дистальных участков может достигать более 16,0 мм и большинство коммерчески изготавливаемых бифуркационных эндопротезов не могут быть применены из-за невозможности обеспечения надлежащей степени уплотнения их с этими участками общих подвздошных артерий [29].

В данной ситуации требуется расширение зон дистальной фиксации эндопротезов на интактные участки наружных подвздошных артерий, а это связано с необходимостью перекрытия эндопротезами устьев внутренних подвздошных артерий [30]. Для предотвращения ретроградного кровотока в аневризмы общих подвздошных артерий из внутренних подвздошных артерий (эндолика II типа) таким пациентам обычно показана преднамеренная эмболизация (окклюзия) одной или обеих внутренних подвздошных артерий [31, 32]. По расчётным оценкам, такая процедура необходима 30 % пациентов и более [33, 34]. Эмболизацию внутренних подвздошных артерий обычно выполняют с помощью проволочных спиралей за одну – две недели предэндоваскулярным протезированием аортоподвздошного сегмента или других окклюдующих средств, а также материалов. При сопутствующих аневризмах внутренних подвздошных артерий также необходима их эмболизация, однако это может быть причиной тромбофлебита и параболической окклюзии других сосудов [35].

Такие процедуры, как правило, хорошо переносятся. И хотя считается, что перекры-

тие или окклюзия может быть безопасной из-за развитой сети коллатералей в бассейнах расположения внутренних подвздошных артерий, особенно левой [36, 37], одна треть пациентов с односторонней окклюзией внутренних подвздошных артерий страдает от ягодичной перемежающейся хромоты на последующие три года [38], а у половины пациентов эти симптомы проявляются в достаточно изнурительной и тяжёлой форме [39]. Наблюдаются эректильная дисфункция [40, 41], ишемия толстого кишечника [35, 42].

Более серьёзные осложнения возникают после двусторонней эмболизации внутренних подвздошных артерий, а именно отторжения кожи мошонки [43], незаживающих язв и пролежней, ишемии пояснично-крестцового сочленения [44], слабости и онемения в обеих конечностях, недержания кишечника и мочевого пузыря. Высок риск после эмболизации обеих внутренних подвздошных артерий осложнений в виде дисфункции желудка [45], неврологического дефицита, некроза мягких тазовых тканей [46], ишемии спинного мозга [47], которые приводят к слабости и онемению обеих нижних конечностей. Хотя большинство этих осложнений могут быть доброкачественными и со временем ослабевают, тяжёлая ишемия толстой кишки может привести к гибели пациента [41, 48].

Тяжесть осложнений после исключения одной или обеих внутренних подвздошных артерий из кровотока зависит от потребности в кровоснабжении нижних конечностей и внутренних органов малого и большого таза. Более молодые и поэтому более активные пациенты имеют большую потребность в крови, и поэтому у них возникает большой риск в появлении указанных осложнений, а также у пациентов с плохим питанием из-за снижения сердечного выброса [8]. Поэтому включение в кровоток хотя бы одной внутренней подвздошной артерии является одной из важнейших задач эндоваскулярной хирургии аневризм аортоподвздошного сегмента. И начало этой хирургии было основано на использовании монотельных эндопротезов, имеющих две бифуркации: одну – аортальную, другую – подвздошную [46] Первое сообщение о применении указанных эндопротезов с двумя бифуркациями принадлежит T. Iwase et al. [49]. Однако такие сообщения

являются единичными и свидетельствуют о чрезвычайной сложности осуществления методики лечения с помощью этих эндопротезов.

Более кардинальное решение данной проблемы было найдено с момента использования бифуркационных подвздошных эндопротезов, производство которых освоено в настоящее время в ряде стран [50–52]. Используют, как правило, два типа подвздошных эндопротезов: Zenith bifurcated iliac Siede (производства фирмы Cook Inc., USA), известный под марками ZBIS, 18ZBIS, AUZBIS, а также Hetical Braun Endograft (Germany) под марками HBE и 3 HBE.

Первый тип эндопротеза (ZBIS и его модификации) выполнен в виде трубчатого тканого ствола диаметром 12 мм с размещёнными внутри него саморасширяющимися стентами из нитинола или нержавеющей стали 316L [53]. От ствола под углом 30° отходит боковая ветвь диаметром 8,0–10,0 мм и длиной 20,0–22,0 мм. У другого типа эндопротезов (HBE и его модификации) боковая ветвь оборачивается вокруг ствола по спирали на угол 150° и имеет длину 35–40 мм [54]. Оба типа эндопротезов имеют по отношению друг к другу незначительные преимущества и недостатки, не исследованные до сих пор.

Указанные подвздошные эндопротезы предполагают также использование эндопротезов-перемычек, вводимых через контралатеральную сторону аортоподвздошного сегмента посредством системы проводников и направителей в боковую ветвь развёрнутого ипсилатеральной общей подвздошной артерии подвздошного эндопротеза и далее в проксимальную часть внутренней подвздошной артерии, обеспечивая таким образом целостность соединения внутренней подвздошной артерии и боковой ветви эндопротеза. На данный момент промышленно освоены и клинически используются два типа эндопротезов-перемычек: Advanta V12 (фирма Atrium Medical Co., USA) и Jostent (фирма Abbott Vascular Instruments, Germany) [55].

Вначале подвздошные эндопротезы нашли применение при лечении так называемых изолированных аневризм общих подвздошных артерий, когда поражены дистальные их участки, расширенные выше их бифуркаций не менее чем до 18,0 мм для воз-

можности их развёртывания. Другим условием для их применения является отсутствие извилистости общих подвздошных артерий [56], а длина дистальной посадки эндопротеза в наружных подвздошных артериях должна составлять не менее 40,0 мм [57]. Впоследствии эти эндопротезы нашли применение в комплексе с аортальным бифуркационным эндопротезом и мостиковыми эндопротезами для лечения сочетанных аневризм аортоподвздошного сегмента [52].

Лечение таких аневризм предполагает выполнение двух доступов через обе бедренные артерии при унилатеральном поражении общих подвздошных артерий и трёх доступов – через обе бедренные и плечевую или паховую – при билатеральном поражении общих подвздошных артерий и использование сложного комплекса из направителей, проводников и катетеров [51]. Установлено, что плечевой или паховый доступ показан при остроконечной форме бифуркации аорты и невозможности чрезпросветной доставки за счёт этого подвздошного эндопротеза, а также при использовании жёстких систем доставки этих эндопротезов.

Имеется ряд сообщений об успешном эндоваскулярном протезировании сочетанных аневризм аортоподвздошного сегмента [55, 57–60]. Технический и клинический успехи, оцениваемые по точности размещения и раскрытия эндопротеза, полному исключению аневризм из кровотока и долгосрочным положительным результатам, составляет 85–92% при использовании современных типов эндопротезов и правильно выполненной селекции пациентов [61].

По мнению ряда исследователей, эндоваскулярное протезирование аневризм аортоподвздошного сегмента является весьма полезной процедурой, но очень сложной и затратной как по продолжительности выполнения, так и финансово [62]. Эмболизация внутренних подвздошных артерий оценивается в 470 долларов [63], а с учётом стоимости подвздошного эндопротеза фирмы Cook (ZBIS), которая составляет 6 тыс. долларов, и стоимости стандартного эндоваскулярного протезирования на уровне 20–22 тыс. долларов [64] рентабельность такого лечения является открытым вопросом.

Однако высокий индекс извилистости общих подвздошных артерий [65], повышенный диаметр аневризмы [59] и просвета общих подвздошных артерий [54], недостаточная длина (менее 20 мм) интактных участков наружных подвздошных артерий [52], извилистость и ангуляция инфраренальной аорты [65] являются показателями непригодности пациентов к эндоваскулярному лечению [60]. С учётом этих критериев установлено, что только 52 % пациентов с сочетанными аневризмами аортоподвздошного сегмента и изолированными аневризмами пригодны к эндоваскулярной терапии [6, 50]. Поэтому в клинике нашла применение технология лечения сложных форм аневризм указанного сегмента, основанная на комбинированном сочетании эндоваскулярного протезирования одного участка этого сегмента, а лечение другого, рядом расположенного участка методом открытой хирургии [66, 67]. Данный метод лечения получил название гибридного или эндоваскулярно-хирургического.

По нашим данным, метод эндоваскулярно-хирургического лечения был впервые применён еще в 1991 г. при лечении аневризм дуги аорты Н.Л. Володось с соавт. [67].

Для исключения аневризм брюшной аорты, сочетанных с аневризмами общих подвздошных артерий, J. May et al. в 1994 г. был предложен метод эндоваскулярно-хирургического протезирования, который получил название «аортомоноподвздошного эндопротезирования в комбинации с бедренно-бедренным шунтированием» [68].

При лечении аневризм таким комбинированным методом используется трубчатый конусообразный эндопротез, широкий проксимальный конец которого размещается в проксимальной шейке аневризмы аорты, а узкий дистальный конец его в одной из общих подвздошных артерий до её бифуркации, что обеспечивает кровоток во внутреннюю подвздошную артерию со стороны размещения эндопротеза. Доставка и размещение эндопротеза осуществляются методом эндоваскулярного протезирования. После этого в противоположную подвздошную артерию вводится окклюдизирующий элемент. Для восстановления кровотока в другой внутренней подвздошной артерии дистальнее окклюзии выполняется перекрёстное бед-

ренно-бедренное шунтирование классическим хирургическим методом [69].

В то же время отсутствие доступа к бифуркациям обеих общих подвздошных артерий при их вовлечении в процесс ограничивает возможности этого способа лечения. Кроме того, удержание эндопротеза на проксимальной шейке аневризмы аорты не исключает миграцию и комкование его, а наличие аневризмы на ипсилатеральной общей подвздошной артерии, через которую проведён данный эндопротез, создаёт условия для кровотока из внутренней подвздошной артерии в полость аневризмы. Эмболизация указанной внутренней подвздошной артерии, а также снабжение эндопротеза супраренальным стентом («коронной») и анастомоз дистального конца эндопротеза в бок ипсилатеральной наружной подвздошной артерии повышают надёжность такого лечения, так как увеличивают прочность фиксации проксимального конца эндопротеза и предотвращают ретроградный кровоток в аневризму общей подвздошной артерии [70]. При этом восстанавливается кровоток только в одной внутренней подвздошной артерии. При выраженной извилистости общих подвздошных артерий осуществление метода моноаортоподвздошного эндопротезирования не представляется возможным. Это ограничивает его применение при сложных формах аневризм аортоподвздошного сегмента.

Т.А.М. Chuter et al. [71] используют хирургическую реконструкцию внутренних подвздошных артерий в качестве подготовительного этапа перед эндоваскулярным протезированием аорты. Для этого через параректальный доступ открывают дистальные отделы левой и правой общих подвздошных артерий, левую общую подвздошную артерию перевязывают, на правую накладывают зажим. Оба указанных отдела соединяют посредством бифуркационного шунта, основной ствол его соединяют с дистальным отделом правой общей подвздошной артерии ниже её бифуркации, одну боковую ветвь – с правой наружной подвздошной артерией. Эндопротезирование аорты осуществляют через две недели после хирургической реконструкции общих подвздошных артерий.

Подготовительный этап в виде хирургической реконструкции общих подвздошных

артерий перед эндоваскулярным протезированием, который используется также J.C. Parodi et al. [72], основан на создании новой бифуркации общих подвздошных артерий путём резекции этой внутренней подвздошной артерии у её устья, изгиба её в сторону наружной подвздошной артерии и анастомоза посредством протеза с дистальной частью наружной подвздошной артерии. Такие подготовительные операции J. Parodi названы «релокацией бифуркации подвздошной артерии». Как правило, этот метод лечения используется в случае вовлечения в процесс начальных сегментов внутренних подвздошных артерий. По завершении релокации бифуркации общих подвздошных артерий выполняется эндоваскулярная терапия аорты. Эта процедура может выполняться сразу же на худых пациентах. В более сложных случаях или когда пациент страдает от ожирения, эндоваскулярная терапия выполняется через 7–10 дней.

Для успешного анастомоза протеза (шунта) с артериями и избежания перегиба его необходимо создание тупых (более 90°) углов между ними. Это условие не всегда выполнимо и не исключает кинкинг шунта [73]. Кроме того, такая реконструкция общих подвздошных артерий требует высокой квалификации хирургов из-за необходимости выполнения малого и глубокого оперативного поля, особенно у пациентов с большими аневризмами, занимает много времени и требует значительной забрюшинной экспозиции [74].

Эндоваскулярно-хирургическое лечение билатеральных аневризм общих подвздошных артерий осуществляется на основе сохранения кровотока в одной из внутренних подвздошных артерий и использования моноаортотоподвздошного эндопротеза [75]. Вначале выполняется эмболизация ипсилатеральной внутренней подвздошной артерии и имплантация дистального конца эндопротеза на интактном участке наружно-подвздошной артерии, бедренно-бедренное шунтирование протезом из политетрафторэтилена и имплантация линейного эндопротеза из контралатеральной наружной подвздошной артерии в верхние подвздошные артерии с предварительной катетеризацией её гидрофильным угловым катетером. Отмечается сложность доставки и размещения подвздошного эндо-

протеза в контралатеральной внутренней подвздошной артерии при ангуляции подвздошной бифуркации и извилистости наружных подвздошных артерий. Для устранения этого явления используют 16-миллиметровую трубчатую систему для выпрямления наружной подвздошной артерии и баллонный катетер 14x40 мм Agiltrac (Cook Inc, Europe), размещаемый сразу проксимальнее подвздошной бифуркации и обеспечивающий точную доставку проводника и подвздошного эндопротеза в контралатеральную внутреннюю подвздошную артерию.

Более универсальным, на наш взгляд, при лечении таких заболеваний является эндоваскулярно-хирургическое лечение, разработанное Н.Л. Володось с соавт. [76]. Лечение основано на выполнении небольшого параректального доступа, из которого выделяется аневризматически изменённая общая подвздошная артерия. Для перекрытия аневризм брюшной аорты используют цельный бифуркационный эндопротез, вводимый в расчётный сегмент аорты. По размещении основной ветви эндопротеза в аорте выполняют анастомоз боковых ветвей с обеими общими подвздошными артериями. Данный метод лечения оказался эффективным при лечении не только аневризм, но и стенозов и окклюзий брюшной аорты, сочетанных с аневризмами общих подвздошных артерий [77].

С использованием этого метода лечения было установлено, что формирование доступа в аорту предполагает раскрытие брюшной полости пациента, что не исключает травмирования внутренних органов, в частности кишечника. Это негативно отражается на продолжительности послеоперационного периода. Для устранения осложнений выполняют парали или трансректальный разрез передней брюшной стенки, основную ветвь цельного бифуркационного эндопротеза устанавливают в аорте таким образом, что один её конец располагается в просвете аорты, другой – за её пределами, и этот конец ветви, выступающий из входного отверстия, соединяют с аортой [78]. При этом уменьшается трудоёмкость лечения и продолжительность послеоперационного периода.

Методика эндоваскулярно-хирургического лечения изолированных аневризм общих подвздошных артерий, анатомическая ситу-

ация которых предполагает наличие проксимальных шеек на них достаточной длины (15 мм и более) и интактной аорты, основана на эмболизации спиралями ипсилатеральной внутренней подвздошной артерии, доставки и имплантации со стороны этой артерии линейного трубчатого эндопротеза таким образом, что проксимальный конец его размещается на проксимальной шейке общей подвздошной артерии, а дистальный – в наружной подвздошной артерии. Далее через левую плечевую артерию, аорту и контралатеральную общую подвздошную артерию доставляется и имплантируется другой линейный эндопротез таким образом, что его проксимальный конец располагается в проксимальной зоне общей подвздошной артерии, а дистальная часть укладывается в контралатеральной внутренней подвздошной артерии. Затем методом открытой хирургии выполняется легирование контралатеральной наружной подвздошной артерии и бедренно-бедренное шунтирование [79]. В качестве недостатков такой методики лечения надо отметить следующее: необходимость выполнения дополнительного доступа через плечевую артерию, что не исключает послеоперационных осложнений, шунтирование обеих бедренных артерий и обязательное наличие проксимальных интактных шеек общих подвздошных артерий. Это снижает технологические возможности данной методики лечения.

Все известные методы эндоваскулярно-хирургического лечения аневризм аортоподвздошного сегмента не приводят к созданию необходимых условий для восстановления или улучшения кровотока через нижнюю брыжеечную артерию, что ухудшает кровоснабжение через неё разных отделов кишечника. Как правило, при аневризме аорты в

процесс вовлекается также устье нижней брыжеечной артерии, окклюзия которой достигает значительной длины. Предложенная нами методика эндоваскулярно-хирургического лечения предполагает восстановление кровотока через нижнюю брыжеечную артерию и исключает обратный кровоток через неё в аневризму аорты [80]. Для этого после определения проходимого сегмента общего ствола этой артерии накладывают лигатуру выше этого сегмента с последующей резекцией ствола. Место резекции соединяют аутовенозным шунтом с левой боковой ветвью эндопротеза. Проведённое лечение нескольких пациентов показало обнадеживающие результаты, несмотря на несколько повышенные травматичность и длительность операции.

Анализируя изложенные данные, можно сделать вывод, что к настоящему времени определены основные направления эндоваскулярной техники и технологии лечения сложных форм аневризм аортоподвздошного сегмента, которые рассматриваются как серьёзная альтернатива трудоёмкой и инвазивной открытой операции. Практически все разновидности сочетанных форм аневризм аорты и артерий подвздошного сегмента можно лечить эндоваскулярно или эндоваскулярно-хирургически при отсутствии у пациентов несовместимых при данном лечении сопутствующих заболеваний. Приобретение опыта и повышение квалификации эндоваскулярных хирургов и исследователей может обеспечить более высокий технический и клинический успех в лечении подобных заболеваний, а налаживание производства эндоваскулярной техники в Украине может существенно увеличить объём эндоваскулярных процедур.

Список литературы

1. Implementation of an aortic screening program in clinical practice: Implications for the serene for abdominal aortic aneurysms very efficiently (SAAAVE) / E.S. Lee, T. Pickett, N. Hedayati [et al.] // *Act. J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1107–1111.
2. Abdominal aortic aneurysm // F.A. Lederle, C. Lince, D.R. Goldmann [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 1–15.
3. Володось С.Н. Скрининг населения как ключевой элемент для снижения смертности при аневризме брюшной аорты / С.Н. Володось // *Серце і судини.* – 2008. – № 3. – С. 7–12.
4. Первый опыт применения бифуркационного эндопротеза «Эксклюдер» при аневризме брюшного отдела аорты / С.Н. Фуркало, В.И. Смержевский, П.И. Никульников [и др.] // *Серце і судини.* – 2006. – № 2. – С. 95–98.

5. Endovascular exclusion of bilateral common iliac artery aneurysms with prescription of internal iliac artery perfusion / M.J. Clarke, S. Pimpalwar, M.G. Wyatt [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 22. – P. 559–562.
6. Open vs endovascular repair of abdominal aortic aneurysms involving the iliac bifurcation / F. Cochenec, J. Mazzelle, E. Allaire [et al.] // *J. Vasc. Surg.* 2011 – Vol. 51 (6). – P. 1360–1366.
7. Does the presence of an iliac aneurysm affect outcome of endoluminal AAA repair? An analysis of 336 cases / G. Parlani, S. Zannetti, F. Vezzini [et al.] // *J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 24. – P. 134–138.
8. Internal iliac occlusion without coil embolization during endovascular abdominal aortic aneurysm repair / M.C. Wyers, M.L. Sclermerhorn, M.F. Fillinger [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 36 (6). – P. 1138–1145.
9. Perioperative outcomes after open and endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the United states during / W.A. Lee, J.W. Carter, G. Upchurch [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 39. – P. 491–496.
10. Trends, complications and mortality in peripheral vascular surgery / R. Nowjgrod, N. Egorova, G. Greco [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 48. – P. 205–216.
11. *Volodos N.L.* The first steps in endovascular aortic repair: How it all Begann / N.L. Volodos // *J. Endovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 20. – Suppl. 1-3-1. – P. 1–23.
12. Endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysms in the medicare population / M.L. Schermerhorn, A.J. O'Malley, A. Ihaveri [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 464–474.
13. Branched and fenestrated endografts: technology, planning process and implantation technique / S. Haulon, R. Azzaoui, E. Jean-Baptiste [et al.] // *Endovascular aortic repair: the State of the art* Edited by. – Turino, 2008. – P. 123–129.
14. *Diethrich E.B.* AAA stent grafts current developments / E.B. Diethrich // *J. Invasive Cardiol.* – 2006. – Vol. 13 (5). – P. 275–286.
15. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: outcome analysis of the EUROSTAR experience / R. Hobo, J.E. Subrandy, P.L. Harris [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 15 (1). – P. 12–22.
16. *Nachbur B.H.* Isolated iliac artery aneurysms / B.H. Nachbur, R.G.C. Inderbitzi, W. Bar // *Eur. J. Vasc. Surg.* – 1991. – Vol. 5. – P. 375–381.
17. *Van Sambeek M.R.H.M.* Endovascular Treatment of isolated iliac artery aneurysms / M.R.H.M. Van Sambeek, H. Van Urk // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 15. – P. 91–92.
18. Isolated iliac artery aneurysms / R.A. Mc.Cready, P.C. Pairolero, J.C. Gilmore [et al.] // *Surgery.* – 1983. – Vol. 93. – P. 688–693.
19. Comparison of morphologic features of intact and ruptured aneurysms of infrarenal abdominal aorta / R.J. Hinchliffe, P. Alric, D. Rose [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2003. – Vol. 38 (1). – P. 88–92.
20. They must be preserved controversy: Hypogastric arteries / F. Cochenec, P. Desgranges, E. Allaire [et al.] // *Controversies and updates in Vascular Surgery – Edusioni Minevra Medica.* – Turino, 2011. – P. 216–224.
21. *Gough M.J.* A minimally invasive technique allowing ligation of the internal iliac artery during endovascular repair of aortic aneurysms with an aorto-uni-iliac device / M.J. Gough, M.J. Mac. Mahon // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 16. – P. 535–536.
22. Clinical experience with a bifurcated endovascular graft for abdominal aortic aneurysm repair / T.A.M. Chuter, B.R. Bo Risberg, P. Hopkinson [et al.] // *J. Endovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 24. – P. 655–666.
23. Новый метод лечения аневризм грудной, брюшной аорты и магистральных артерий с помощью самофиксирующегося синтетического протеза / Н.Л. Володось, И.П. Карпович, В.И. Троян [и др.] // *Диагностика и хирургическое лечение аневризм аорты: сб. научн. тр. / под ред. И.И. Сухарева.* – Майкоп, 1992. – С. 91–96.

24. Chuter T.A.M. Management of abdominal aortic aneurysm: a decade of progress / T.A.M. Chuter, J.C. Parodi, M. Lawrence-Brown // *J. Endovasc. Ther.* – 2004. – Vol. 11 (Supple III-II). – P. 82–96.
25. Percutaneous modular stent-grafts in the treatment of abdominal aortic aneurysms / Do Yu Lee, Sung-Gwon Kang, Donghoo Choi [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2003. – Vol. 10 – P. 752–759.
26. *White R.A.* Modular bifurcation endoprosthesis / R.A. White, E. Carlos, J. Donayre // *Annals of Surg.* – 1997. – Vol. 226, № 3. – P. 381–391.
27. *Wolf-J.Stelter.* Endovascular grafting for abdominal aortic aneurysms using a modular system / Wolf-J.Stelter // *Endovasc. Grafting Techniques.* – 1999. – Williams and Wilking. – P. 77–85.
28. *Mialhe G.* Endovascular treatment of infrarenal abdominal aneurysms by the stentor system / G. Mialhe, C. Amicabile, J.P. Becguemin // *J. Vasc. Surg.* – 1992. – Vol. 26. – P. 199–209.
29. Large diameter limbs for dilated common iliac arteries in endovascular aneurysm repair / K. Malagari, E. Brountzos, A. Gougonlakis [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2004. – Vol. 27 – P. 237–242.
30. *Kritpracha B.* Bell-bottom aortoiliac endografts: an alternative that preserves pelvic blood flow / B. Kritpracha, J.P. Pigott, T.E. Russell // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35 (5). – P. 874–881.
31. *Heve S.* Internal iliac artery coil embolisation in the prevention of potential type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortoiliac and iliac artery aneurysms: effect of total occlusion versus residual flow / S. Heve, A. Nevelsteen, G. Maleux // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 235–239.
32. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference / F.J. Veith, R.A. Baum, T. Ohki [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35 (5). – P. 1029–1035.
33. Outcome after unilateral hypogastric artery occlusion during endovascular aneurysm repair / W.A. Lee, J. O’Dorisio, Y.G. Wolf [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 33. – P. 921–926.
34. Is coil embolization of hypogastric artery necessary during endovascular treatment of aortoiliac aneurysms / G. Tefera, W.D. Turnipseed, S.C. Carr [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2004. – Vol. 18. – P. 146–146.
35. Clinical outcome of internal iliac artery occlusions during endovascular treatment of aortoiliac aneurysmal diseases / C.W. Lee, J.A. Kaufman, C.M. Fan [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2000. – Vol. 11 (5). – P. 567–571.
36. Common iliac artery aneurysm: expansion rate and results of open surgical and endovascular repair / Y. Huang, P. Glociczki, A.A. Duncan [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1203–1210.
37. Adverse consequences of internal iliac artery occlusion during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms / L.A. Karch, R.J. Hodgson, M.A. Mattos [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 32. – P. 676–683.
38. Buttock claudication following coil embolization of the hypogastric artery in endovascular aneurysm exclusion / A. Kaviani, P.J. O’Hara, R.K. Greenberg [et al.] // *Midwestern Vascular Surgical Society, Annual Meeting.* – Chicago IL, USA. – 2005. – P. 131–137.
39. Is hypogastric artery embolization during endovascular aortoiliac aneurysm repair. EVAR innocuous and useful / P. Farahmand, V.P. Becguemin, P. Desgranges [et al.] // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 35. – P. 429–435.
40. Coil embolization of iliac artery aneurysms developing after abdominal aortic aneurysm repair with a conventional bifurcated graft / J. Sakamoto, M. Mori, A. Nishida [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1075–1081.
41. *Yano O.J.* Internal iliac artery occlusion to facilitate endovascular aneurysm repair / O.J. Yano // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 34. – P. 204–211.
42. Effects of bilateral hypogastric artery interruption during endovascular and open aortoiliac aneurysm repair / M. Mehta, F.J. Veith, R.C. Darling [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2004. – Vol. 40 (4). – P. 698–702.
43. Internal iliac artery embolization with bilateral occlusion before endovascular aorto-iliac aneurysm repair-clinical outcome of simultaneous and sequential intervention / C. Engelke, J. Eiford, K.A. Morgan [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 607–616.

44. Farly results of endovascular aortic aneurysm surgery wich aortouniiliac graft, contralateral iliac occlusion and femorofemoral bypass / S.W. Yusuf, S.C. Whitaker, T.A.M. Chuter [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 25. – P. 165–172.
45. External iliac artery-to-internal iliac artery endograft: A novel approach to preserve pelvic inflow in aortoiliac stent grafting / T.M. Bergamini, E.S. Rachel, E.V. Kinney [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35. – P. 120–124.
46. A doubl bifurcated graft for abdominal aorta ana bilateral iliac artery reconstruction / K. Akajama, A. Takazawa, J. Hirota [et al.] // *Surg. Today.* – 1999. – Vol. 29. – P. 313–316.
47. How safe is bilaterac internal iliac artery embolization prior fo EVAR / M.J. Bratby, G.M. Munneke, A.M. Belli [et al.] // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 246–253.
48. Buttock claudiation and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair / H.S. Raut, M.J. Bown, K.V. Lamdert [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 728–734.
49. Transluminal repair of an infrarenal aortoiliac aneurysm: a combination of bifurcated and branched stent grafts / T. Iwase, K. Inoue, M. Sato [et al.] // *Cardiovasc. Intervent.* – 1999. – Vol. 47. – P. 491–494.
50. Feasibility of a branched stent-graft in common iliac artery aneurysms / M. Malina, M. Dirven, B. Sonesson [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2006. – Vol. 13 (4). – P. 496–500.
51. A modular multi-branche system for endovascular repair of bilateral common iliac artery aneurysms / C.Z. Abraham, L.M. Reilly, D.B. Schneider [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2003. – Vol. 10. – P. 203–207.
52. Endovascular abdominal aortic aneurysms repair in patients wich common iliac artery aneurysms – initial experience with zenith bifurcated iliac side branch device / F. Serracino-Inglott, A.E. Bray, P. Myers [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 46. – P. 211–217.
53. Evar of aortoiliac aneurysms with branched stent-grafts / N.V. Dias, T.A. Resch, B. Sanesson [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2008. – 35 (6). – P. 677–684.
54. The role of branched endografts in preserving internal ilias arteries / I.F. Tieliu, W.T. Boss, C.J. Zeebregts [et al.] // *J. Carrdiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 60. – P. 213–218.
55. Branched grafting for aortoiliac aneurysms / S. Haulon, R.K. Greenberg, K. Pfaff [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33 (5). – P. 567–574.
56. Management of isolated common iliac artery aneurysm / V. Kasirajan, N.R. Yertzer, E.C. Beven [et al.] // *Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 6. – P. 171–177.
57. Internal iliac artery revascularization an adjunet to endovascular repair of aortoiliac aneurysms / P.L. Faries, N. Morrissey, J.A. Burks [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 34. – P. 892–899.
58. Branched iliac bifurcation: 6 jears experience wich endovascular preservation of internal iliac artery flow / P. Ziegler, E.D. Avgerinos, T. Umsched [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 46 (2). – P. 204–210.
59. Endovascular treatment of iliac aneurysm: concurrent comparison of side branch endograft versus hypogastric exlusion / F. Vezzini, G. Parlani, L. Romano [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1154–1161.
60. Endovascular aneurysm repair wich preservation of the internal iliac artery using the iliac branch graft device. *Eur* / A. Karthikesalingam, R.J. Hinchliffe, P.J.E. Holt [et al.] // *J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39. – P. 285–294.
61. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair / E.L. Chaikof, J.D. Blan Kenstein, P.L. Harris [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35 (5). – P. 1048–1060.
62. Mastracci T. Fenestrated and branced endografts: current results / T. Mastracci, R. Greenberg, C. Vidman // *Endovascular aortic repair: the stete of the art* – Ed. by Edizioni Minerva. – Turino Media, 2008. – P. 133–129.
63. Transluminal hypogastric artery occlusion wich an ampatzer vascular plug during endovascular aortic aneurysm repair / F. Yangy, E. Griado, Jr.G.R. Upechuzch [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 48 (5). – P. 1121–1124.

64. Cost effectiveness of endovascular abdominal aortic aneurysm repair / J.A. Michaels, D. Drury, S.M. Thomas [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92 (8). – P. 960–967.
65. Эндоваскулярное протезирование аневризм брюшной аорты/ А.В. Покровский, С.А. Абугов, В.М. Алексанян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 63–70.
66. Abdominal aortic aneurysm: Experience with the Ivancev – Malmo endovascular system for aortomonoiliac stent grafts / K. Ivancev, M. Malina, B. Lindblad [et al.] // *J. Endovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 4. – P. 242–251.
67. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction / N.L. Volodos, I.P. Karpovich, V.I. Troian [et al.] // *VASA.* – 1991. – Suppl. 33. – P. 93–45.
68. Treatment of complex abdominal aneurysms by a combination of endovascular and extraluminal aortofemore grafts / J. May, G. White, R. Waugh [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1994. – Vol. 19. – P. 824–833.
69. Пат. 2007/0123972A1 (US) USA, МПК (2006) А61F2/06. Modular stent-graft assembly and use thereof / R.K. Greenberg, J.A. Mead. Investor – Medtronic, Corp. - 11/638,762 - 14.12.2006, publ. 31.05.2007.
70. *Derom A.* Endograft exclusion residual common iliac artery aneurysms/ A. Derom, F. Vermassen, K. Ongena // *J. Endovasc. Ther.* – 2000. – Vol. 7. – P. 251–254.
71. *Chuter T.A.M.* Surgical reconstruction of the iliac arteries prior to endovascular aortic aneurysm repair / T.A.M. Chuter, L.M. Reilly // *J. Endovasc. Ther.* – 1997. – Vol. 4. – P. 307–311.
72. *Parodi J.C.* Relocation of the ili artery bifurcation to facilitate endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms / J.C. Parodi, M. Ferreira // *J. Endovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 6. – P. 342–347.
73. *Criado F.J.* Iliac difurcation relocation: more complex and controversial/ F.J. Criado // *J. Endovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 6. – P. 348–349.
74. Endovascular repair of iliac artery aneurysm with Endoprosystem I: a multicentric French study / J.M. Cardon, A. Cardon, A. Joveux [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 37. – P. 45–50.
75. Endovascular exclusion of symptomatic bilateral common iliac artery aneurysms with preservation of an aneurismal internal iliac artery via a Reverse – U Stent graft / T. Kotsis, A. Tsanis, G. Sfyroeras [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2006. – Vol. 13. – P. 158–163.
76. Новый эндоваскулярно-хирургический метод протезирования аортоподвздошного сегмента с помощью бифуркационного эндопротеза при сплошных формах аневризм, стеноза и окклюзии брюшной аорты и подвздошных артерий / Н.Л. Володось, И.П. Карпович, В.И. Троян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 1998. – Т. 12. – С. 154–155.
77. Эндоваскулярно-хирургический метод эндопротезирования аневризм, стенозов и окклюзий брюшной аорты, сочетающихся с поражением подвздошных артерий с помощью самофиксирующегося эндопротеза / Н.Л. Володось, И.П. Карпович, В.И. Троян [и др.] // *Матер. XIX з'їзду хїрургїв України. Харків, 21–24 травня 2000 р. – Харків, 2000. – С. 21–24.*
78. Пат. 31965A UA Україна, МПК (2006.01) А61М29/00. Спосїб комбїнованого ендоваскулярно-хїрургїчного протезування аорто-здухвинного сегмента бїфуркаційним ендопротезом і зазначений протез для здїйснення даного способу / Володось М.Л. – Харківськ. центр серцево-судинної хїрургїї МОЗ України № 98116289; заявл. 27.11.98; опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7.
79. Preserved pelvic curculation after stent-graft treatment of complex aortoiliac artery aneurysms: a new approach / M. Delle, L. Lohn, U. Wingren [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2005. – Vol. 12 – P. 189–195.
80. Пат. 70269 (UA) Україна, МПК (2012:01) А61U29/00. Спосїб ендоваскулярно-хїрургїчного лїкування аневризм аорто-здухвинного сегмента / Володось М.Л., Аксенко О.О., Калашникова Ю.В. – Харківськ. центр серцево-судинної хїрургїї МОЗ України № u201111121; заявл. 19.09.2011; опубл. 11.06.2012. Бюл. № 11.

О.О. Аксенко, И.И. Савенков

ЕНДОВАСКУЛЯРНЕ І ЕНДОВАСКУЛЯРНО-ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ АНЕВРИЗМ АОРТОЗДУХВИННОГО СЕГМЕНТА: ПРОБЛЕМИ І РІШЕННЯ

Ендоваскулярне і ендоваскулярно-хірургічне лікування сполучених аневризм аорти і здухвинних артерій є на даний час серйозною альтернативою відкритій реконструктивній операції на аорті і судинах за рядом показників: малою інвазивністю, низькою смертністю, незначною крововтратою, малими строками перебування пацієнта в клініці. Виконано аналіз методик ендоваскулярного і ендоваскулярно-хірургічного ураження аортоздухвинного сегмента, що існують на даний час, описані проблеми зазначених методик лікування і способи їх вирішення.

Ключові слова: *аневризми аорти та артерій, ендопротези, технологія лікування.*

A.A. Aksenko, V.I. Savenkov

ENDOVASCULAR AND ENDOVASCULAR-SURGICAL TREATMENT OF ANEURYSMS OF AORTOILIAC SEGMENT: PROBLEMS AND DECISIONS

At the present time endovascular and endovascular-surgical treatment of aorta combined aneurysms and iliac arteries is the alternative method of treatment to open reconstructive surgery on aorta and vessels. Endovascular method is less traumatic, low morbidity, low blood loss, low terms of hospitalization. It is analyzed the methods of endovascular and endovascular-surgical treatment of different kinds of aortoiliac aneurysms. The problems of treatment and the ways of theirs solving are described.

Key words: *aneurysms of aorta and arteries, endoprosthesis, technology of treatment.*

Поступила 13.06.13

УДК 616.24-006.6-018-07:577.1123:616-07-08

А.В. Каджоян

Запорізький державний медичний університет

ЗНАЧЕННЯ ОНКОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В даний час із близько 200 сполук, які використовують в якості пухлинно-асоційованих маркерів при різних локалізаціях раку, жодна не відповідає повною мірою критеріям «ідеального» онкомаркера. Раково-ембріональний антиген (РЕА) і фрагмент цитокератину 19 (Суфра 21-1) рекомендовані до застосування Європейською групою з онкомаркерів і є найбільш чутливими та специфічними при недрібноклітинному раку легені (НДКРЛ). РЕА і Суфра 21-1 в сироватці крові при НДКРЛ можуть застосовуватися з метою скринінгу, ранньої та диференційної діагностики, моніторингу перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування, у тому числі для своєчасної корекції лікувальної тактики. Також їх використання можливе для тривалого спостереження за хворими з метою раннього доклінічного виявлення рецидиву, генералізації захворювання та отримання прогностичної інформації. Через відсутність чітких стандартів застосування онкомаркерів сироватки крові у хворих з НДКРЛ необхідно подальше дослідження обґрунтованості призначення пухлинно-асоційованих маркерів.

Ключові слова: *недрібноклітинний рак легені, онкомаркери, діагностика, лікування, прогноз.*

Пухлинно-асоційовані маркери, або онкомаркери, – це речовини, що утворюються в підвищених кількостях у зв'язку зі змінами метаболізмом злоякісно трансформованої клітини. Перший пухлинний маркер був відкритий у 1846 р. Бенс-Джонсом, який виявив випадання специфічного кристалічного осаду при підкисленні сечі хворих, що страждають «кістковим розм'якшенням» (мієломною хворобою) [1]. На сьогоднішній день визначення онкомаркерів у сироватці крові широко використовується для скринінгу, ранньої і диференційної діагностики злоякісних новоутворень різних локалізацій, моніторингу перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування (у тому числі для своєчасної корекції лікувальної тактики). Застосування пухлинно-асоційованих маркерів також виправдано для тривалого спостереження за хворими з метою раннього доклінічного виявлення

рецидиву і генералізації захворювання, а також отримання прогностичної інформації [2].

Натепер відомо близько 200 сполук, які використовують в якості онкомаркерів при різних локалізаціях раку [2]. Однак жодна з них не відповідає повною мірою критеріям «ідеального» онкомаркера, запропонованим L. Sokoll et al. [3]: висока чутливість і специфічність; присутність у достатніх концентраціях у біологічних середовищах; кореляція рівня онкомаркера з розміром пухлини, стадією, ефектом від лікування та прогнозом захворювання; короткий період напіврозпаду, що дозволяє проводити визначення маркера з досить високою частотою; дешевина і доступність методу визначення, легкість отримання досліджуваного біологічного матеріалу, можливість скринінг-тестування.

Останнім часом Європейською групою з онкомаркерів (EGTM) рекомендовано викорис-

© А.В. Каджоян, 2013

стання при раку легені трьох онкомаркерів сироватки крові, найбільш прийнятних для подальшого моніторингу: нейронспецифічної енолази (NSE), фрагмента цитокератину 19 (Cyfra 21-1) і раково-ембріонального антигену (PEA) [4]. У відповідності з основними гістологічними типами раку легені доцільно використовувати наступні онкомаркери, що визначаються в сироватці крові:

- при дрібноклітинному раку легені: NSE, Cyfra 21-1, а також pro-GRP (попередник гастрин-релізінг-пептиду);

- при недрібноклітинному раку легені (НДКРЛ):

- а) аденокарцинома: Cyfra 21-1, PEA, CA125;

- б) плоскоклітинна карцинома: Cyfra 21-1, SCC (антиген плоскоклітинного раку);

- в) великоклітинна карцинома: Cyfra 21-1, PEA, CA125;

- при якому гістологічний тип невідомий: NSE, PEA і Cyfra 21-1 [4–7].

Метою даного огляду літератури було вивчення ефективності використання онкомаркерів в діагностиці та лікуванні хворих з НДКРЛ.

Встановлено, що пухлинна тканина НДКРЛ здатна продукувати й інші онкомаркери. Так, T. Sakai et al. [8] описаний випадок аденокарциноми легені, при якій в сироватці крові визначалося підвищення рівня СА 19-9 на тлі нормального вмісту інших онкомаркерів; імуногістохімічне дослідження підтвердило експресію СА 19-9, а також фактора тиреоїдної транскрипції-1. M. Kitada et al. [9] виявлений випадок експресії альфа-фетопротеїну помірно-диференційованою аденокарциномою легені. Підвищення рівня сироваткової NSE при НДКРЛ вказує на його нейроендокринні властивості і вимагає більш агресивної лікувальної тактики [10]. Проте можливість тестів на визначення вмісту даних онкомаркерів у крові хворого обмежені. Ці тести є низькочутливими, неспецифічними і вимагають подальшого вивчення. Найбільш вивченими і виправданими до застосування при НДКРЛ онкомаркерами вважають Cyfra 21-1 і PEA.

PEA є трансмембранним глікопротеїном, що належить до суперсімейства імуноглобулінів, з молекулярною масою близько 180 кДа, в лініях пухлинних клітин він опо-

середковує Ca^{2+} -незалежну міжклітинну адгезію, як гомогенну, так і гетерогенну [11]. Можливість використання PEA в сироватці / плазмі крові в якості прогностичного маркера при НДКРЛ була вивчена в 25 дослідженнях, результати яких опубліковані в системі PubMed. У 18 з них PEA виявляється корисним прогностичним маркером рецидивування після оперативного лікування, безрецидивної і загальної виживаності у пацієнтів на НДКРЛ. Слід відзначити, що в досліджуваних групах переважали хворі з I–II стадією аденокарциноми легені. В 7 дослідженнях, які не показали прогностичного значення рівня PEA при НДКРЛ, переважали пацієнти з плоскоклітинним типом пухлини [11]. В 4 із 6 досліджень PEA виявився хорошим маркером ризику рецидивування або смерті при НДКРЛ, а також маркером метастазування раку легені в медіастинальні лімфовузли [11].

Рівень PEA в пухлинній тканині НДКРЛ немає прогностичного, діагностичного або предиктивного значення для оцінки загальної виживаності або рецидивування після лікування.

В роботі [12] було показано взаємодію селективних антитіл до кислої субодиниці цитокератину 19 з усіма гістологічними типами раку легені, на підставі чого у подальшому розроблена діагностична тест-система для сандвіч-аналізу Cyfra (Cytokeratin FRAGMENT) 21-1. Цитокератини – сімейство структурних білків епітеліальних клітин, які кодуються різними генами і експресуються різним чином відповідно до типу епітелію.

Серед усіх пухлинних маркерів крові НДКРЛ Cyfra 21-1 володіє найбільшою діагностичною чутливістю, чітко перевищує таку для PEA [6]. У проспективному дослідженні [12] у 211 пацієнтів з вперше діагностованим НДКРЛ I–IV стадій чутливість Cyfra 21-1 (маркер визначався до початку терапії) склала 76 %. В іншому дослідженні у 180 пацієнтів з підозрою на рак легені за допомогою Cyfra 21-1 вдалося виявити 65 % випадків онкопатології, не виявлених бронхоскопічно, а також встановити відсутність малігнізації в 88 % випадків, де вона була відсутня, у порівнянні з 72 % випадків, що виявлялися тільки за допомогою бронхоскопії [13].

Прогностичне значення рівня Cyfra 21-1 при НДКРЛ розглянуто у метааналізі, прове-

деному J. Pujol et al. [12]. У нього увійшло понад 2000 пацієнтів, приблизно у 85 % з них була діагностована стадія захворювання IIIA і вище. Переконаливо показано, що початково підвищений рівень Cyfra 21-1 сироватки крові негативно прогностично впливає на річну і півторарічну виживаність пацієнтів, які отримали хірургічне лікування і яких проліковано консервативно. Для таких хворих автори пропонують одразу ж планувати більш агресивну лікувальну тактику.

У дослідженні T. Hanagiri et al. [14] показано прогностичне значення рівня Cyfra 21-1 у 340 хворих НДКРЛ I стадії, які отримали оперативне лікування. Відсоток п'ятирічної виживаності виявився достовірно вищим у пацієнтів з нормальним передопераційним вмістом Cyfra 21-1 в крові (92,8 %), ніж у пацієнтів із первісно підвищеним Cyfra 21-1 (75,4 %). Автори також запропонували ретельно обстежити на предмет раннього виявлення метастазів пацієнтів з високою чи зростаючою концентрацією Cyfra 21-1 в сироватці крові [14].

Рівень Cyfra 21-1 також може бути запропонований в якості предиктивного для оцінки чутливості НДКРЛ до хіміопроменевої терапії. Так, у дослідженні J. Wang et al. [15] частота повного регресу пухлинного процесу, встановленого за допомогою комп'ютерної томографії, становила 2,9 % у пацієнтів з початково високими рівнями Cyfra 21-1 проти 20,3 % у хворих з початково низьким рівнем Cyfra 21-1; частота ефективного лікування (повний регрес + частковий регрес) склала 52,9 і 72,9 % відповідно.

Зменшення концентрації Cyfra 21-1 в крові в динаміці лікування розглядається як сприятливий чинник, що вказує на об'єктивний ефект і кращу виживаність у пацієнтів з поширеними формами НДКРЛ. Проспективне дослідження 117 хворих на нерезектабельний НДКРЛ III–IV стадій показало зниження рівня Cyfra 21-1 більш ніж на 20 % порівняно з вихідним після двох циклів поліхіміотерапії у 81 % пацієнтів з об'єктивною відповіддю на лікування і тільки у 45 % у пацієнтів без відповіді на поліхіміотерапію [16].

Клінічна значущість спільного визначення онкомаркерів PEA, Cyfra 21-1, а також CA125, CA199 та NSE для діагностики раку легені

доведена F. Chen et al. [17]. Виявилося, що Cyfra 21-1 є найбільш чутливим (60,0 %), а CA199 – найбільш специфічним (99,4 %) маркером для виявлення раку легені. Cyfra 21-1 продемонстрував максимальну чутливість (79,6 %) щодо визначення плоскоклітинного раку, NSE – максимальну чутливість (76,2 %) у визначенні дрібноклітинного раку легені. Діагностична значущість закономірно зростає при одночасному визначенні двох (найбільш чутлива комбінація: Cyfra 21-1 + NSE, найбільш специфічна комбінація: CA125 + CA199), трьох (найбільш чутлива комбінація: Cyfra 21-1 + NSE + PEA, найбільш специфічна комбінація: CA125 + CA199 + PEA), а також всіх 5 наведених онкомаркерів (чутливість 93,8 %, специфічність 71,5 %) [17]. Через порівняно невисоку вартість і простоту виконання запропоновано скринінгове дослідження рівня пухлинних маркерів крові з наступним виділенням пацієнтів, які потребують подальшого дообстеження для підтвердження, виключення або уточнення діагнозу раку легені [18, 19].

У дослідженні M.D. Seemann et al. [20] зроблено спробу диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин легені із застосуванням сироваткового PEA, Cyfra 21-1 і NSE. Ні самостійно, ні в комбінації дані онкомаркери не показали достатньої диференційованої чутливості і точності. Однак специфічність Cyfra 21-1 і NSE досягала 100 %, що дозволяє використовувати їх в якості корисного доповнення до стандартних методів візуалізації. Незадовільні діагностичні можливості показані і для визначення комбінації онкомаркерів PEA + SCC + Cyfra 21-1 + NSE при підозрі на НДКРЛ, чутливість даної комбінації склала 37,4 % [13].

Визначення онкомаркерів у промивних водах, отриманих при фібробронхоскопії, може мати діагностичне значення у разі неможливості ендоскопічної візуалізації пухлини. Так, польські дослідники [21] довели, що концентрації PEA і CA125 у промивних водах у хворих з НДКРЛ достовірно вищі, ніж у здорових людей і пацієнтів із саркоїдозом. Разом з тим, вміст Cyfra 21-1 у промивних водах виявився в рівній мірі підвищеним як у хворих з НДКРЛ, так і у пацієнтів із саркоїдозом. На сьогодні ще не проведені великі рандомізовані дослідження, де було б позна-

чено референтний вміст онкомаркерів у промивних водах бронхів, а також у мокроті [18].

Y.J. Hong et al. [22] проаналізували значення онкомаркерів у цитологічному матеріалі, отриманому шляхом КТ-контрольованої аспіраційної біопсії в діагностиці НДКРЛ. Виявилось, що чутливість цитологічного методу в діагностиці НДКРЛ може бути істотно підвищена шляхом одночасного визначення онкомаркерів у аспіраті (до 100 % при дослідженні Cyfra 21-1, до 92,9 % при дослідженні PEA).

Онкомаркери можуть бути корисними у встановленні злоякісної природи плевриту, що вказує на неоперабельний НДКРЛ. При дослідженні онкомаркерів у плевральній рідині в таких випадках PEA має більш значну діагностичну цінність, ніж Cyfra 21-1 (75 і 60 % відповідно); разом з тим, при плоскоклітинному раку Cyfra 21-1 у плевральному випоті виявляється частіше (71 %), ніж PEA (52 %) [23]. Разом з тим, високі рівні PEA в плевральній рідині також реєструються в 9–44 % випадків доброякісних плевритів, особливо при емпіємах плеври і параневмонічних випотах [11].

Прогностичне значення спільного визначення онкомаркерів при I стадії НДКРЛ розглянуто дослідниками T. Muley et al. [24]. Ними встановлено, що у хворих, які отримували лише хірургічне лікування, спільне підвищення рівня сироваткового Cyfra 21-1 (більше 3,3 нг/мл) і PEA (більше 9,8 нг/мл) асоціювалося з підвищенням ранньої післяопераційної летальності до 21,3 % проти 13,1 % у пацієнтів з початково низьким рівнем цих маркерів ($p < 0,05$). Трирічна виживаність склала 60,2 % у хворих з початково збільшеним рівнем Cyfra 21-1 і приблизно 40 % у пацієнтів зі збільшеним рівнем PEA порівняно з 78,4 і 79,0 % у разі нормальних показників зазначених маркерів ($p < 0,05$). Визначення пацієнтів з гіршим передбачуваним результатом виявилось більш ефективним при використанні обох маркерів. Так, трирічна виживаність в групі пацієнтів з підвищеними значеннями PEA і Cyfra 21-1 склала 55,7 проти 82,5 % у хворих з нормальним вмістом обох онкомаркерів. Таким чином, обидва маркери, взяті до початку лікування, можуть вказувати на гірші прогнози і виживаність, незважаючи на повну ерадикацію пух-

лини. K. Matsuoka et al. [25] запропоновано проводити ад'ювантну терапію всім пацієнтам з НДКРЛ I стадії, у яких рівень PEA є первісно підвищеним.

Аналогічно у пацієнтів на нерезектабельний НДКРЛ підвищений рівень сироваткового Cyfra 21-1 є незалежним негативним прогностичним фактором [26]. Прогресування захворювання після стандартних курсів хіміотерапії достовірно частіше відзначається при вихідних значеннях Cyfra 21-1 понад 10 нг/мл або активності лактатдегідрогенази понад 480 ОД/л (норма до 270 ОД/л). Рівні Cyfra 21-1 > 10 нг/мл, PEA > 3 нг/мл, ЛДГ > 480 ОД/л і NSE > 20 нг/мл також асоційовані зі зниженням загальної виживаності хворих на НДКРЛ і погіршенням прогнозу при їх одночасному виявленні [27].

У дослідженні J. Kulpa et al. [10] показано, що при плоскоклітинному раку легені рівень Cyfra 21-1 виступає незалежним прогностичним фактором на ранніх стадіях захворювання, а рівень NSE – на пізніх стадіях; в якості альтернативного прогностичного фактора для всіх стадій плоскоклітинного НДКРЛ B. Nisman et al. [28] запропонували тканинний поліпептидний специфічний антиген (TPS). При аденокарциномах незалежними прогностичними факторами можуть служити вихідні рівні PEA, Cyfra 21-1 та TPS, при крупноклітинному раку – жоден з наведених маркерів.

Для кількісної характеристики спільного впливу PEA і Cyfra 21-1 на прогноз при НДКРЛ був розроблений індекс пухлинних маркерів (tumor marker index – TMI), який являє собою середньгеометричний добуток нормалізованих (тобто наведених до верхнього граничного значення) рівнів обох онкомаркерів (в нг/мл) і може бути обчислений за формулою

$$TMI = \sqrt{\frac{Cyfra\ 21-1}{3,3} \cdot \frac{PEA}{5,0}}$$

де 3,3 і 5,0 – вищі нормальні значення для Cyfra 21-1 і PEA.

П'ятирічна виживаність у пацієнтів з $TMI \leq 1,0$ склала 72,3 %, а у хворих з $TMI > 1,0$ – тільки 37,1 %. TMI визнаний незалежним значущим прогностичним фактором при НДКРЛ [24].

У багатьох публікаціях розглядається питання про оцінку ефективності лікування НДКРЛ згідно з динамікою рівнів РЕА і Суфра 21-1. Так, L. Li et al. [29] показали, що у пацієнтів з поширеним процесом при досягненні часткової регресії (критерії RECIST 1.1.) рівень РЕА знижувався в 68,4 % випадків, рівень Суфра 21-1 – в 88,9 % випадків, і, навпаки, при прогресуванні захворювання не зареєстровано жодного випадку зниження рівня онкомаркерів, показник РЕА зростав у 59,4 % випадків, показник Суфра 21-1 – в 76,2 %. Зростання концентрації онкомаркерів НДКРЛ на тлі стабілізації процесу вказувало на зниження часу без прогресування.

В дослідженні [16] розглядалася «відповідь» онкомаркерів (зниження їх рівня в сироватці крові більш ніж на 20 % у порівнянні з вихідним значенням) на традиційну поліхіміотерапію (2-й курс) при занедбаному НДКРЛ. Показано, що «відповідь» РЕА та Суфра 21-1 реєструється відповідно у 38 і 61 % випадків радіологічно документованого об'єктивного ефекту. Медіана виживаності склала 13 місяців у пацієнтів з «РЕА-відповіддю» та 11 місяців у хворих з «Суфра-відповіддю» проти 8 і 6 місяців відповідно у разі відсутності зміни рівня пухлинних маркерів на тлі поліхіміотерапії. Таким чином, «відповідь» онкомаркерів на перші два курси поліхіміотерапії визнано значущим і незалежним прогностичним фактором [16].

Наведені результати дозволяють використовувати моніторинг рівня РЕА та Суфра 21-1 для оцінки відповіді НДКРЛ на лікування в тих випадках, коли візуальна оцінка лікувального ефекту утруднена. Це актуально, наприклад, у пацієнтів з ателектазом легені або плевральним/перикардіальним випотом, з локалізацією пухлини в зоні попередньої радіотерапії, з порушеннями лімфовідтоку, які вимагають багаторазового проведення комп'ютерної томографії, що є

досить дорогим, трудомістким і несе додаткове променеве навантаження для хворого [16, 30]. Показано, що Суфра 21-1 є більш точним предиктивним маркером, ніж РЕА, і більшою мірою придатний для розподілу хворих на прогностичні групи з точки зору результатів виживаності. Відсутність «відповіді» Суфра 21-1 при рентгенологічно підтверженому об'єктивному ефекті не перевищує 3 % [16]. В цілому, для оцінки ефективності лікування придатні дослідження в динаміці як Суфра 21-1, так і РЕА й NSE, однак лише «відповідь» Суфра 21-1 вказує на збільшення часу до прогресування [30]. Доцільним видається прийняття клінічних рішень на основі динаміки онкомаркерів. Наприклад, за відсутності «відповіді» Суфра 21-1 хіміотерапія НДКРЛ може бути зупинена після двох курсів поліхіміотерапії навіть без радіологічної оцінки, зважаючи на малу виживаність таких хворих і дуже низьку ймовірність об'єктивної відповіді [16].

Таким чином, останнім часом зростає розуміння необхідності визначення онкомаркерів сироватки крові в якості допоміжного діагностичного методу НДКРЛ (є високочутливим і специфічним) для моніторингу перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування, а також отримання прогностичної інформації, що дозволить індивідуалізувати тактику ведення хворих з НДКРЛ. У зв'язку з тим, що ці дані часом суперечливі та неоднозначні, немає чітких стандартів застосування онкомаркерів крові у хворих з НДКРЛ. Необхідні подальші дослідження значення пухлинно-асоційованих маркерів у хворих з НДКРЛ. Після розгляду надійності діагностичної, предиктивної та прогностичної інформації застосування онкомаркерів у хворих з НДКРЛ наступним кроком буде визначення питання, як інтегрувати цю інформацію в терапевтичне рішення.

Список літератури

1. Waxman J. Tumor markers / J. Waxman // Quart. J. Med. – 1995. – Vol. 88. – P. 233–241.
2. NACB: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic: Quality requirements / C. Sturgeon, E. Hammond, S.L. Chang [et al.]. – 2008; Режим доступу: http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/3CAF1DC0-2E83-4BB1-8517-9300F58DF1DB/0/chp2_qreqspdf
3. Sokoll L.J. Clinical chemistry: Tumor markers / L.J. Sokoll, D.W. Chan. – Clinical Oncology. Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 3rd ed. – 2004.

4. Рекомендации EGTM (European Group on Tumour Markers). Режим доступа: <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/index2.html>
5. Кадагидзе З.Г. Основные опухолевые маркеры / З.Г. Кадагидзе, В.М. Шелепова. Режим доступа: www.pror.ru/articles/36.doc
6. Mahler B. Tumor markers used in diagnosis and monitoring of primary bronchopulmonary carcinoma / B. Mahler // *Pneumologia*. – 2008. – Vol. 57. – P. 175–177.
7. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors // R. Molina, X. Filella, J.M. Augé [et al.] // *Tumour Biol*. – 2003. – № 24 (4). – P. 209–218.
8. Bronchioloalveolar carcinoma producing CA19-9 / T. Sakai, T. Tsushima, D. Kimura [et al.] // *Kyobu Geka*. – 2011. – Vol. 64. – P. 483–486.
9. Alpha-fetoprotein-producing primary lung carcinoma: A case report / M. Kitada, K. Ozawa, K. Sato [et al.] // *World J. Surgical Oncology*. – 2011. – № 9. – P. 47.
10. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients / J. Kulpa, E. Wójcik, M. Reinfuss, L. Kolodziejski // *Clin. Chem*. – 2002. – Vol. 48 (11). – P. 1931–1937.
11. Grunnet M. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer / M. Grunnet, J.B. Sorensen // *Lung. Cancer*. – 2011. – № 6. – P. 11–14.
12. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients / J.L. Pujol, O. Molinier, W. Ebert [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – P. 2097–2105.
13. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses: a single center analysis / X.Y. Chu, X.B. Hou, W.A. Song [et al.] // *Cancer Biol. Ther*. – 2011. – № 11 (12). – P. 995–1000.
14. Hanagiri T. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer / T. Hanagiri, M. Sugaya, M. Takenaka // *Lung. Cancer*. – 2011. – Vol. 74. – P. 112–117.
15. CYFRA 21-1 can predict the sensitivity to chemoradiotherapy of non-small-cell lung carcinoma / J. Wang, Y. Yi, B. Li [et al.] // *Biomarkers*. – 2010. – Vol. 15. – P. 594–601.
16. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer / A. Ardizzone, M.A. Cafferata, M. Tiseo [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 2842–2849.
17. Clinical value of combined detection of serum tumor markers in lung cancer diagnosis / F. Chen, W.M. Li, D.M. Wang [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2008. – Vol. 39. – P. 832–835.
18. Dragomir A. Update regarding the role of biomarkers in early diagnosis of non-small cell bronchopulmonary cancer // A. Dragomir, E. Moldoveanu, F. Mihaltan. – *Pneumologia*. – 2011. – Vol. 60 (1). – № 7. – P. 9–13.
19. Role of biological tumor markers CEA, Cyfra-21, NSE, TU M2-PK in diagnosis and treatment of lung cancer / S.M. Lazarev, Zh. Massard, A.V. Reshetov [et al.] // *Vestn. Khir Im II Grek*. – 2010. – Vol. 169 (1). – P. 39–43.
20. An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions / M.D. Seemann, T. Beinert, H. Fürst, U. Fink // *Lung Cancer*. – 1999. – Vol. 26 (3). – P. 149–155.
21. Diagnostic usefulness of selected tumor markers (CA125, CEA, CYFRA 21-1) in bronchoalveolar lavage fluid in patients with non-small cell lung cancer / M. Dabrowska, H. Grubek-Jaworska, J. Domagala-Kulawik [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn*. – 2004. – Vol. 111 (6). – P. 659–665.
22. Analysis of tumor markers in the cytological fluid obtained from computed tomography-guided needle aspiration biopsy for the diagnosis of non-small cell lung cancer / Y.J. Hong, J. Hur, H.J. Lee [et al.] // *J. Thorac Oncol*. – 2011. – Vol. 6 (8). – P. 1330–1335.
23. Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusion / E. Garcia-Pachon, I. Padilla-Navas, D. Dosda, A. Miralles-Llopis // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 643–647.

24. Muley T. CYFRA 21-1 and CEA are Independent Prognostic Factors in 153 Operated Stage I NSCLC Patients / T. Muley, H. Dienemann, W. Ebert // *Anticancer Research*. – 2004. – Vol. 24. – P. 1953–1956.

25. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer / K. Matsuoka, S. Sumitomo, N. Nakashima [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surg*. – 2007. – Vol. 32 (3). – P. 435–439.

26. Prognostic factors in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer / L.H. Song, X.R. Song, M.Q. Liu [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2004. – Vol. 26 (6). – P. 345–348.

27. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer / F. Barlési, C. Gimenez, J.P. Torre [et al.] // *Respir. Med*. – 2004. – Vol. 98 (4). – P. 357–362.

28. Prognostic value of CYFRA 21-1, TPS and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer / B. Nisman, G. Amir, J. Lafair [et al.] // *Anticancer Res*. – 1999. – Vol. 19 (4C). – P. 3549–3552.

29. Clinical value of CEA and CYFRA21-1 as an assessment indicator of therapeutic efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients / L. Li, L.H. Song, S.C. Ding [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2010. – Vol. 32. – P. 850–854.

30. The value of tumor markers in evaluating chemotherapy response and prognosis in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer / Bo Jin, Ai-mi Huang, Run-bo Zhong, Bao-hui Han // *Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 56. – P. 417–423.

А.В. Каджоян

ЗНАЧЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время ни одно из известных около 200 соединений, которые используют в качестве опухолево-ассоциированных маркёров при различных локализациях рака, не отвечает в полной мере критериям «идеального» онкомаркера. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) и фрагмент цитокератина 19 (Cyfra 21-1) рекомендованы к применению Европейской группой по онкомаркерам и являются наиболее чувствительными и специфичными при немелкоклеточном раке лёгкого (НМКРЛ). РЭА и Cyfra 21-1 в сыворотке крови при НМКРЛ определяются с целью скрининга, ранней и дифференциальной диагностики, мониторинга течения заболевания и эффективности проводимого лечения, в том числе для своевременной коррекции лечебной тактики. Также их применение возможно для длительного наблюдения за больными с целью раннего доклинического выявления рецидива, генерализации заболевания и получения прогностической информации. Ввиду отсутствия чётких стандартов применения онкомаркеров сыворотки крови у больных с НМКРЛ необходимо дальнейшее исследование обоснованности назначения опухолево-ассоциированных маркёров.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, онкомаркеры, диагностика, лечение, прогноз.

А. V. Kajoian

TUMOR MARKERS' SIGNIFICANCE IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Currently there are about 200 compounds, which are used as tumor-associated markers in various cancer localizations. However none of them meets the criteria of «ideal» tumor marker. Carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21-1) are recommended for use by the European Group on oncomarkers and are the most sensitive and specific in case of non-small cell lung cancer. Definition of blood serum CEA and Cyfra 21-1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) can be applied for screening, early and differential diagnosis, monitoring of the disease course and treatment effectiveness (including for timely correction of treatment strategy). The use of CEA and Cyfra 21-1 is also possible for long-term patients' monitoring with the aim of early preclinical detection of recurrence, generalization of the disease and receiving prognostic information. Due to lack of clear standards for serum tumor markers' application in patients with NSCLC, further study of tumor-associated markers' prescribing validity.

Key words: non-small cell lung cancer, tumor markers, diagnostics, treatment, prognosis.

Поступила 04.07.13

УДК 378.016:616.6-089.819 (477)

В.Н. Лесовой, Э.А. Галлямов, В.И. Савенков*

Харьковский национальный медицинский университет

**Московский государственный медико-стоматологический университет*

ПРОБЛЕМА ОБУЧЕНИЯ ТЕХНИКЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В УКРАИНЕ И ПУТИ ЕЁ РЕШЕНИЯ

Обоснована необходимость разработки поэтапной стандартизированной программы обучения специалистов лапароскопической технике в Украине. Сформулированы основные положения такой программы, которая включает базовый, продвинутый и экспертный уровни. Указывается на необходимость использования виртуальных тренажеров, лапароскопических боксов при проведении модулей для отработки базовых знаний, путей выхода из кризисных экстренных ситуаций и осложнений; формирования и обучения специализированной бригады; создания электронного банка утверждённых стандартных лапароскопических вмешательств. Использование программы позволит повысить эффективность подготовки специалистов.

Ключевые слова: обучение, лапароскопическая техника, урология, программа, эффективность.

Реалии XXI века требуют перехода к новой стратегии развития хирургии на основе современных знаний и высокоэффективных технологий, поэтому формирование перспективной системы образования является одной из важнейших проблем. Развитие и использование современных технологий определяются уровнем интеллектуализации общества, его способностью производить, усваивать и применять новые знания, что напрямую связано с образованием.

Одним из стратегических направлений развития хирургии является освоение и внедрение в широкую практику лапароскопических методов лечения [1–3]. Анализ научно-клинических данных по применению этого метода позволяет считать, что он имеет преимущества перед другими методами. Наблюдается сокращение сроков оперативного вмешательства, снижение частоты возникновения гнойно-септических осложнений при заживлении послеоперационных ран, раннее восстановление моторно-эвакуационной функции кишечника, снижение выра-

женности болевого синдрома, приводящее к снижению применения наркотических и ненаркотических анальгетиков, сокращение в 2–3 раза периода реабилитации, снижение послеоперационной летальности, улучшение качества жизни больных [4–6]. При этом лапароскопия предполагает приобретение и освоение дорогостоящего оборудования, дополнительное обучение специалистов и ассоциируется с большей длительностью оперативного вмешательства, более высоким показателем хирургических осложнений в период приобретения хирургом опыта. Технические навыки, необходимые в лапароскопии, радикально отличаются от навыков традиционной открытой хирургии и требуют более длительного времени для их освоения [7–10]. Сложность широкого внедрения лапароскопических методов, в частности в урологическую практику, также связана с отсутствием в Украине стандартизированной комплексной программы обучения этой технике урологов. В странах дальнего и ближнего зарубежья данную проблему решают

© В.Н. Лесовой, Э.А. Галлямов, В.И. Савенков, 2013

специальные образовательные центры, профильные кафедры и отделения научных центров [9–14]. Целью нашей работы была разработка стандартизированной поэтапной программы обучения урологов и всей хирургической бригады лапароскопической технике лечения больных.

Материал и методы. В период с 2012 по 2013 г. был проведён опрос украинских урологов, проходящих курсы по обучению малоинвазивным методам лечения в урологии, предаттестационные циклы, а также участвующих в урологических конференциях в г. Харькове. Было опрошено 147 респондентов, средний возраст которых составил $(43,1 \pm 2,4)$ года. Был также проведён анализ обучающих программ по эндовидеоскопическим техникам в урологии в ближнем и дальнем зарубежье [7, 12, 13, 15–19].

Результаты и их обсуждение. Нами выявлено, что врачей, владеющих лапароскопической техникой в урологии, в данной выборке очень мало – 15,7 % (23 человека), однако желающих обучиться этой технике значительно больше – 42,2 % (62 человека). Хирургов, работающих в стационаре и имеющих соответствующее оборудование, – 21,1 % (31 человек). Численность врачей, работающих в составе лапароскопической бригады, подготовленной на обучающих курсах, также минимальная (5 человек, то есть 3,4 %). При анализе врачебного лапароскопического опыта на стадии обучения 15 врачей (10,2 %) указали на следующие проблемы: повреждения анатомических структур брюшной полости при введении первого троакара, неконтролируемое кровотечение, большая длительность операции, малый объём полости и плохая анатомическая ориентация при ретроперитонеальном доступе, анестезиологические проблемы, связанные с обеспечением полости для оперативного вмешательства, трудности наложения интракорпорального шва, отсутствие навыков операций в экстренной хирургии. Из урологов, владеющих лапароскопическими вмешательствами, 11 человек (47,8 %) по различным причинам не имели возможности выполнять сложные операции.

Следует отметить, что заинтересованность врачей в обучении и применении этой техники в большинстве случаев поддержи-

вается руководством клиники, но отсутствие финансирования учреждений требует поднять этот вопрос на уровень государственной важности. Нами установлено, что после обучения на тематических конференциях и семинарах в странах ближнего и дальнего зарубежья только единичные врачи приступают к выполнению изученных на цикле навыков операций на своей работе. Двенадцать врачей (8,2 %) обучились лапароскопии путём ассистенции на операциях в течение 2–3 лет, то есть латентный интервал внедрения навыка составил 2–3 года. Однако при программном обучении на специализированных курсах, по данным российских коллег, этот интервал составляет $(1,6 \pm 0,6)$ года [20]. Отмечено, что 75 % респондентов не используют приобретённые знания в связи с отсутствием необходимого оборудования, и только 5 респондентов проводят в клиниках видеопотоколирование лапароскопических операций.

Отмечается значительная разница длительности самостоятельной первой и последующих операций (в 1,8–2,2 раза). В период начала самостоятельной оперативной лапароскопической активности процент осложнений в пери- и постоперационный периоды значительно выше. С приобретением необходимого мастерства процент осложнений снижается.

Становится ясным, что проблема освоения и внедрения высоких видеоэндоскопических технологий в Украине чрезвычайно актуальна. Однако её решение связано с разработкой программных документов государственного масштаба.

Предлагаемая нами программа состоит из трёх уровней. Базовый (первый) уровень, который врачи-урологи проходят в группах до 10 человек на базах специализированных клиник или циклах тематического усовершенствования, позволяет овладеть элементарными лапароскопическими навыками. На этом уровне врач изучает особенности лапароскопической анатомии, назначение и устройство современного оборудования, систем гемостаза; осваивает стандарты хирургических вмешательств и пошагового алгоритма их выполнения, эргономику, принципы моторного движения и навыков; изучает ресурсы видеобиблиотеки, в том числе и зарубежной; обучается анализу видеопотоколов.

На первом этапе обучения необходимо использование виртуальных симуляторов и разнообразных тренажёров, эндоскопических боксов, при возможности – занятия в виварии, а затем работа в операционных. Курсанты должны пройти модуль для отработки базовых навыков: управление лапароскопом, инструментами, фиксация и перемещение объектов, диссекция, клипирование и пересечение тубулярных структур, координация работы двумя руками.

При освоении мануальных навыков внимание курсантов фиксируется на необходимости держать горизонт изображения, использовать ротацию инструментов, держать объект в центре изображения, а инструмент в поле зрения. Необходимо учитывать эргономику движений, контролировать обе бранши инструментов, избегать конфликта инструментов, внимательно смотреть пересекаемые ткани, производить коагуляцию на безопасном расстоянии, не рвать ткани, тренировать обе руки, повышать результативность, использовать весь арсенал инструментов и навыков.

Модуль может состоять из 5–7 ежедневных двухчасовых занятий. Исходный уровень подготовки характеризует первый день занятий. На заключительном занятии модуля проводится оценка качества выполнения каждого из заданий: затраченное время, количество, безопасность, скорость, результативность движений. Полученные результаты сравнивают с исходными и заносят в таблицу соответствующей программы [21]. Для удобства и объективизации оценки качества выполнения заданий и формирования стандарта обученности может быть использована интегральная балльная система подсчёта параметров [22]. При прохождении упражнений по каждому параметру за единицу разницы между реальным и идеальным выполнением начисляется определённое количество штрафных баллов. При неудовлетворительной оценке обучающемуся рекомендуется повторное прохождение базового учебного модуля. При хороших и отличных результатах – переход к последующему модулю. Только после этого целесообразна работа в операционной: сначала наблюдение за работой хирурга-наставника, затем ассистирование ему на операциях. При этом под тщательным контролем настав-

ника объём хирургических манипуляций необходимо постепенно передавать обучающемуся. Для достижения должного уровня практических навыков рекомендовано выполнить более 100 оперативных вмешательств.

Второй (продвинутой) уровень проходит в рамках тематического усовершенствования, дополняется индивидуальным обучением, а также участием в отечественных и международных тренингах, при этом оптимальное количество курсантов – 2–4 человека. На этом этапе происходит обучение всего возможного спектра вмешательств по урологии; освоение операций в смежных областях, владение интракорпоральным швом, сшивающими аппаратами и современными системами гемостаза.

Продвинутой уровень подразумевает обучение на рабочем месте педагога; организацию и участие в мастер-классах на базе своего учителя; изучение путей выхода из кризисных экстремальных ситуаций, осложнений, а также их разбор и анализ; формирование специализированной операционной бригады, включая анестезиолога и медсестёр, хорошо понимающей требования и задачи хирурга, возможность использования бригады для проведения мастер-класса.

Третий (экспертный) уровень подразумевает участие в международных конгрессах, тренингах, проведение мастер-классов. Обуславливает выполнение всего объёма лапароскопических вмешательств в смежных областях, в том числе реконструктивных вмешательств.

Необходимо отметить фундаментальную составляющую организации внедрения лапароскопических техник в лечебном учреждении – это создание электронного банка видеопrotocolов лапароскопических вмешательств, которые приняты за стандарт, а также всех эндовидеоскопических вмешательств, проведённых в клинике. Необходимо отметить, что это не требует особых материальных вложений.

Использование разработанной стандартизированной поэтапной программы обучения лапароскопической технике позволит сократить количество интра- и послеоперационных осложнений, латентный период и риски внедрения высоких технологий в клиническую практику, повысить качество подготовки спе-

циалистов. Для успешного внедрения разработанной программы необходим системный подход к подготовке специалистов на уровне как региона, так и страны, что переводит проблему из персональной отдельного хирурга в стратегическую государственную.

Выводы

1. Улучшение процессов обучения лапароскопической урологии в Украине является одним из важных методологических вопросов.

2. Клиника должна располагать архивом с видеозаписями стандартных лапароскопических вмешательств как наиболее достоверного протокола операций, имеющего прогностическое, консультативное, юридическое и обучающее значение, а также каждого проведенного лапароскопического вмешательства.

3. Необходимо создание рабочей группы экспертов по утверждению стандартов лапароскопических вмешательств и стандартов обучения.

4. Необходимы оптимизация и поэтапное внедрение программы обучения специалистов лапароскопической урологии, которая позволит улучшить результаты выполнения лапароскопических вмешательств.

5. Эффективность внедрения программы зависит от государственного финансирования, индивидуальной мотивации руководителя клиники и специалистов.

Список литературы

1. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия в сравнении с открытой хирургией / О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина, Э.А. Галлямов [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2008. – № 8. – С. 12–20.

2. Ретроперитонеоскопические операции в урологии / О.В. Теодорович, О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов [и др.] // Урология. – 2007. – № 3. – С. 32–34.

3. Федоров А.В. Лапароскопическая хирургия в регионах России: проблемы и пути развития / А.В. Федоров, В.Е. Оловянный // Хирургия. – 2010. – № 6. – С. 4–10.

4. Сравнительная оценка результатов радикальных нефрэктомий, выполненных «открытым», лапароскопическим и лапароскопически ассистированным доступами / О.В. Теодорович, Э.А. Галлямов, К.С. Преснов, Д.А. Квон // Онкоурология. – 2007. – № 1. – С. 12–18.

5. Лісовий В.М. Місце мінілапароскопії у лікуванні хворих на обструкції верхніх сечовивідних шляхів / В.М. Лісовий, І.А. Гарагатий, В.І. Савенков // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 4. – С. 133–135.

6. Laparoscopic Pyelolithotomy Compared to Percutaneous Nephrolithotomy as Surgical Management for Large Renal Pelvic Calculi: A Meta-analysis / X. Wang, S. Li, T. Liu [et al.] // J. Urology. – 2013. – Vol. 190, № 3. – P. 888–893.

7. Пути совершенствования обучения эндовидеохирургии / А.Е. Борисов, Л.А. Левин, С.Е. Митин, С.И. Пешехонов // Виртуальные технологии в медицине. – 2010. – № 1 (3). – С. 22–28.

8. Горшков М.Д. Обзор литературы по симуляционному обучению / М.Д. Горшков // Виртуальные технологии в медицине. – 2011. – № 1 (5). – С. 11–15.

9. Шинник М.Э. Использование симуляторов пациента в обучении среднего медицинского персонала / М.Э. Шинник, М.А. Ву, Д.С. Ментес // Виртуальные технологии в медицине. – 2011. – № 2 (6). – С. 11–21.

10. Madan A.K. Prospective randomized controlled trial of laparoscopic trainers for basic laparoscopic skills acquisition / A.K. Madan, C.T. Frantzides // Surg. Endosc. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 209–213.

11. Мурин С.В. Виртуальные технологии в медицине: переломный момент / С.В. Мурин, Н.С. Столленверк // Виртуальные технологии в медицине. – 2011. – № 1 (5). – С. 7–10.

12. Gallagher A.G. Prospective, randomized assessment of the acquisition, maintenance, and loss of laparoscopic skills / A.G. Gallagher, J.A. Jordan-Black, G.C. O'Sullivan // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 256, № 2. – P. 387–393.

13. How to train surgical residents to perform laparoscopic Roux-en-Y gastric by-pass safely / G.I. Iordens, R.A. Klaassen, E.M. van Lieshout [et al.] // World J. Surg. – 2012. – Vol. 36, № 9. – P. 2003–2010.
14. Goldenberg D. The effect of classroom simulation on nursing students' self-efficacy related to health teaching / D. Goldenberg, M.A. Andrusyszyn, C. Iwasiw // J. Nurs. Educ. – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 310–314.
15. Gordon C.J. The effect of high-fidelity simulation training on medical-surgical graduate nurses' perceived ability to respond to patient clinical emergencies / C.J. Gordon, T. Buckley // J. Contin. Educ. Nurs. – 2009. – Vol. 40, No. 11. – P. 491–498.
16. Wagner D. Turning simulation into reality: increasing student competence and confidence / D. Wagner, M. Bear, J. Sander // J. Nurs. Educ. – 2009. – Vol. 48, No. 8. – P. 465–467.
17. Patient and physician perception of natural orifice transluminal endoscopic appendectomy / T. Hucl, A. Saglova, M. Benes [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, No. 15. – P. 1800–1805.
18. A high fidelity model for single-incision laparoscopic cholecystectomy / R.M. Kwasnicki, T.M. Lewis, D. Reissis [et al.] // Int. J. Surg. – 2012. – Vol. 10, No. 6. – P. 285–289.
19. Лапароскопические мануально ассистированные (гибридные) операции (учебно-методическое пособие) / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, Э.В. Луцевич [и др.] – М.: РИО МГМСУ, 2008. – 30 с.
20. Галлямов Э.А. Проблема совершенствования и внедрения высоких технологий эндоскопических вмешательств в клиническую практику: автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / Э.А. Галлямов. – М., 2008. – 50 с.
21. Программное обеспечение тренажера лапароскопической хирургии / А.В. Иващенко, А.В. Кузьмин, А.В. Калсанов [и др.] // Программные продукты и системы. – 2013. – № 2. – С. 267–270.
22. Оптимизация обучения лапароскопической хирургии в условиях центра непрерывного профессионального образования / А.А. Свистунов, М.А. Коссович, М.В. Васильев [и др.] // Виртуальные технологии в медицине. – 2012. – № 1 (7). – С. 27–34.

В.М. Лісовий, Е.А. Галлямов, В.І. Савенков

ПРОБЛЕМА НАВЧАННЯ ТЕХНІЦІ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ УРОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ В УКРАЇНІ І ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

Обґрунтовано необхідність розробки поетапної стандартизованої програми навчання фахівців лапароскопічної техніці в Україні. Сформульовано основні положення такої програми, що включає базовий, просунутий і експертний рівні. Вказується на необхідність використання віртуальних тренажерів, лапароскопічних боксів при проведенні модулів для відпрацювання базових знань, шляхів виходу з кризових екстрених ситуацій і ускладнень; формування і навчання спеціалізованої бригади; створення електронного банку затверджених стандартних лапароскопічних втручань. Використання програми дозволить підвищити ефективність підготовки фахівців.

Ключові слова: навчання, лапароскопічна техніка, урологія, програма, ефективність.

V.M. Lesovoy, E.A. Gallyamov, V.I. Savenkov

PROBLEM OF TRAINING TECHNIQUE OF LAPAROSCOPIC UROLOGICAL SURGERY IN UKRAINE AND WAYS OF ITS SOLUTIONS

The necessity of a phased program of standardized training specialists laparoscopic technique in Ukraine was substantiated. The basic characteristics of this program, which includes basic, advanced and expert levels was formulated. The necessity of the use of virtual simulators, laparoscopic boxes during the module for testing of basic knowledge, ways out of the crisis emergencies and complications, formation and training of a specialist team, creating an electronic bank approved standard laparoscopic procedures was pointed. Using the program will improve the efficiency of training.

Key words: education, laparoscopic technique, urology, program, effectiveness.

Поступила 29.08.13.

УДК 616.831-006-005-007.272-089.819.4

В.А. Пятикоп, И.А. Кутовой, Ю.Г. Сергиенко, Ю.А. Котляревский,
А.А.Пшеничный*, А.Г. Набойченко**

Харьковский национальный медицинский университет

**КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи
и медицины катастроф», г. Харьков*

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ГИПЕРВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ МЕНИНГОСОСУДИСТЫХ ОПУХОЛЕЙ

Проведён анализ результатов хирургического лечения 58 (30 мужчин и 28 женщин) больных с гиперваскуляризированными менингососудистыми опухолями (ГМСО). Основная группа – 28 пациентов, которым произведена эмболизация сосудов опухоли, группа сравнения – 30 пациентов, оперированных без проведения предоперационной эмболизации. Установлено, что преимуществом предоперационной эмболизации сосудов, питающих опухоль, является снижение интраоперационной кровопотери, что позволяет более радикально и малотравматично оперировать больных с ГМСО. Применение метода предоперационной эмболизации сосудов у больных с ГМСО является обоснованным и перспективным способом улучшения результатов хирургического лечения данного контингента больных и требует дальнейшего изучения и более широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: ангиография, эмболизация, деваскуляризация, нейроонкология, опухоль головного мозга, менингиома.

В нейрохирургической практике в последние годы весомая роль принадлежит эндоваскулярным технологиям с использованием малоинвазивных методик лечебного и диагностического воздействия.

Активное развитие новых нейрохирургических технологий позволяет увеличить радикальность и безопасность оперативных вмешательств по поводу опухолей головного мозга. Обильная васкуляризация опухоли существенно повышает сложность операции и частоту развития возможных осложнений. Это зачастую ставит перед хирургом практически неразрешимые задачи, что, естественно, вызывает вопрос: целесообразно ли такое вмешательство? Высокие показатели послеоперационной инвалидизации и летальности, достигающие по данным некоторых авторов 7 % [1–4], свидетельствуют о правомерности такого вопроса.

К неудовлетворительным результатам операций при опухолях головного мозга приводят обильная интраоперационная кровопотеря, увеличение времени операции, повреждение крупных сосудистых стволов, черепно-мозговых нервов и функционально значимых зон, снижение качества визуального контроля в условиях интенсивного кровотечения, вторичные нарушения церебрального кровообращения [5–7].

Проблема интраоперационных кровотечений с развитием вторичных дисгемических осложнений может быть решена путём проведения предоперационной эмболизации сосудов, питающих опухоль, с использованием малоинвазивных эндоваскулярных методик. В течение последнего десятилетия это направление нейрохирургии и ангиохирургии активно развивается во всём мире [4, 5, 8, 9].

© В.А. Пятикоп, И.А. Кутовой, Ю.Г. Сергиенко и др., 2013

Основная цель эмболизации – облитерация сосудов новообразования при одновременной максимальной интактности здоровых тканей с сохранением адекватного их кровоснабжения.

Выполнение предоперационной эмболизации сосудов опухоли значительно улучшает демаркацию опухолевой ткани, уменьшает её размер. Это облегчает удаление опухоли, позволяет снизить кровопотерю во время операции, уменьшить продолжительность вмешательства. В итоге повышаются радикальность и эффективность хирургического лечения, облегчается течение послеоперационного периода, уменьшается количество осложнений. В некоторых неоперабельных случаях выключение сосудов, питающих опухоль, может быть единственным средством контроля опухолевого роста [8, 10].

В нейрохирургической клинике Харьковского национального медицинского университета внедрён метод предоперационной суперселективной эмболизации сосудов, кровоснабжающих экстра- и интрацеребральные опухоли.

Целью данной работы является улучшение результатов хирургического лечения больных с гиперваскуляризованными менингососудистыми опухолями (ГМСО) и проведение их анализа.

Материал и методы. Изучали результаты хирургического лечения 58 больных с ГМСО (30 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 64 лет. В основную группу вошли 28 пациентов, которым в предоперационном периоде произведена эмболизация сосудов, питающих опухоль. В группу сравнения были включены 30 пациентов, оперированных без проведения предоперационной эмболизации. Распределение больных в группах по возрасту и полу было равномерным.

Все больные обследованы согласно стандартам качества и протоколам оказания медицинской помощи с использованием методов нейровизуализации: пошагового компьютерного томографа General Electric CT-MAX, МРТ (Siemens CONCERTO), спирального компьютерного томографа Siemens SOMATOM EMOTION, электрофизиологических методик, ультразвуковой доплерографии интра- и экстракраниальных сосу-

дов, с целью первичной диагностики опухоли, оценки её топографо-анатомического варианта, исключения неонкологического происхождения образования. При наличии МРТ-признаков гиперваскулярного характера кровоснабжения опухоли и отсутствии противопоказаний больным выполняли цифровую селективную субтракционную церебральную ангиографию (ССЦАГ). Целями ССЦАГ являлось определение и оценка следующих факторов: пригодности, доступности сосудистого русла для эндоваскулярных манипуляций; степени интенсивности кровоснабжения опухоли и его источников; наличия гемодинамически значимых изменений мозгового кровотока; состояния магистральных артерий и вен головного мозга; необходимости коррекции операционной тактики.

Техника операции

В условиях внутривенной седации, поверхностной нейровегетативной блокады и местной анестезии выполнялся феморальный артериальный доступ по методу Сельдингера. После поочередной катетеризации проводилась раздельная ангиография бассейнов внутренней и наружной сонных артерий, правой и левой позвоночных артерий. Использовались диагностические катетеры 4F–6F. При подтверждении показаний диагностический катетер заменяли на операционный церебральный и переходили к проведению суперселективной катетеризации микрокатетером питающих опухоль сосудов 1,5F–1,9F. После этого анализировали ангиографическую картину. Показаниями к дальнейшей деваскуляризации опухоли являлись наличие собственной сосудистой сети с гиперваскулярным характером кровоснабжения, пригодной к эмболизации, и отсутствие технически непреодолимых патологических изменений сосудов. В случаях изолированного кровоснабжения узла из бассейна внутренней сонной артерии дополнительно оценивали риск тяжёлой ишемизации интактных участков мозга в сопоставлении с исходным неврологическим дефицитом и вероятностью его регресса, проводили фармакологические тесты функциональной значимости целевого участка бассейна.

В дальнейшем, после детерминации сосудов-мишеней, проводили их облитерацию

эмболизирующими составами или их комбинациями.

Для выполнения эмболизаций сосудов опухолей головного мозга использовали специально разработанные Микросферы Embosphere диам. 40–300 мкм (BioSphere Medical) и эмболизирующие частицы PVA (Cook) размерами 180–300, 300–500 и 500–700 мкм, которые непосредственно перед применением смешивали с рентгеноконтрастным препаратом и физиологическим раствором. Желатиновую губку «Геласпон» – гемостатическое средство, оказывающее кратковременный (до нескольких недель) эмболизирующий эффект, использовали для предоперационной эмболизации сосудов экстрацеребральных опухолей, когда оперативное вмешательство планируется в ближайшее время (от 1 суток до 2 недель). Введение контролируется ангиографически и продолжается до визуального замедления и остановки кровотока в питающих новообразование сосудах. Результат манипуляции оценивали сразу после эмболизации путём ангиографического контрольного исследования каротидных бассейнов. Визуально оценивали также радикальность эмболизации по степени контрастирования сосудистой сети опухоли, наличию «стоп-контраста» в питающих опухоль сосудах, наличию эмболизата в проекции опухоли.

Учитывали объём интраоперационной кровопотери, потребность в гемотрансфузии, длительность оперативного вмешательства, сроки нормализации показателей красной крови и коагулограммы, течение раннего послеоперационного периода, состояние больных через год по шкалам Карновского и ECOG.

Результаты и их обсуждение. Низкая интенсивность кровотечения на этапе выделения опухоли и отсутствие интраоперационной кровопотери (субъективная оценка оперирующего хирурга) зафиксированы у 23 (82 %) пациентов основной группы. В группе сравнения без кровопотери оперировано 12 (40 %) больных. Потребность в интраоперационной и постоперационной гемотрансфузии (в единицах эритроцитарной массы) достоверно меньше была у больных первой группы). Среднее время хирургического вмешательства у них составило $(4,80 \pm$

$0,20)$ ч; в группе сравнения – $(7,00 \pm 0,25)$ ч. В основной группе показатели красной крови и коагулограммы нормализовались после операции на 3-и сутки у 9 (32 %) больных, в группе сравнения – у 8 (27 %); на 7-е сутки – у 25 (89 %) и 22 (73 %) соответственно.

В раннем послеоперационном периоде в основной группе дисгемические нарушения со стойким неврологическим дефицитом и геморрагические осложнения, потребовавшие повторного оперативного вмешательства, развились у 4 (14 %) пациентов. В группе сравнения подобные осложнения отмечены в 16 (53 %) случаях.

Хирургическое вмешательство после эмболизации сосудов, кровоснабжающих опухоль, выполнялось в сроки от 1 до 14 суток. Через год после операции состояние больных по шкалам Карновского (70–100 %) и по ECOG (2 балла и более) распределилось следующим образом: в основной группе – 68 % пациентов, в группе сравнения – 49 %.

При повторном обследовании больных через год каких-либо клинико-неврологических, компьютерно-томографических и ангиографических признаков опухолевой прогрессии обнаружено не было.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у больных с ГМСО предпочтение следует отдавать проведению предоперационной эмболизации сосудов, питающих опухоль.

Выводы

1. Преимуществом предоперационной эмболизации сосудов, питающих опухоль, является снижение интраоперационной кровопотери, что позволяет более радикально и малотравматично оперировать больных с гиперваскуляризированными менингососудистыми опухолями.

2. Применение метода предоперационной эмболизации сосудов у больных с гиперваскуляризированными менингососудистыми опухолями является обоснованным и перспективным способом улучшения результатов хирургического лечения данного контингента и требует дальнейшего изучения и более широкого внедрения в клиническую практику.

Список литературы

1. Предоперационная эмболизация вне- и внутричерепных опухолей / Д.В. Свистов, Д.В. Кандыба, А.В. Савелло [и др.] // *Нейрохирургич. журн.* – 2007. – № 2. – С. 24–37.
2. *Тиглиев Г.С.* Внутричерепные менингиомы / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, А.Н. Кондратьев. – СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2001. – 560 с.
3. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии / под ред. В.Е. Парфенова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. – 456 с.
4. *Беншабан Абдульхамид Унис.* Методы интервенционной нейрорадиологии в нейроонкологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.28 – нейрохирургия / Абдульхамид Унис Беншабан. – СПб., 2006. – 168 с.
5. Preoperative embolization of hypervascular head and neck tumours / A.K. Gupta, S. Purkayastha, N.K. Bodhey [et al.] // *Austral. Radiol.* – 2007. – Vol. 51. – P. 446–452.
6. *Tsai Eve C.* Tumors of the skull base in children: review of tumor types and management strategies / Eve C. Tsai, Stephen Santoreneos, James T. Rutka // *Neurosurg. Focus.* – 2002; May. – Vol. 12, № 5. – P. 1–13.
7. *Christopher F. Dowd.* Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization / F. Dowd Christopher, Van V. Halbach, Randall T. Higashida // *Neurosurg. Focus.* – 2003; July. – Vol. 15, № 1. – P. 1–4.
8. Angiography and selective microcatheter embolization of a falcine meningioma supplied by the artery of Davidoff and Schechter / Jonathan L. Hart, Indran Davagnanam, Hoskote S. Chandrashekar, Stefan Brew // *J. Neurosurgery.* – 2011; Mar. – Vol. 114, № 3. – P. 710–713.
9. Морфологические изменения при эмболизации сосудистой сети гиперваскуляризованного новообразования на модели почки животного: экспериментальное исследование / Д.В. Свистов, А.У. Беншабан, Д.В. Кандыба [и др.] // *Вестник Российск. воен.-мед. акад.* – 2006. – Т. 2. – С. 87–93.
10. *Neuro-oncology of CNS tumors* / J.C. Tonn, M. Westphal, J.T. Rutka, S.A. Grossman. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006. – P. 91–92.

В.О. П'ятикоп, І.О. Кутувий, Ю.Г. Сергієнко, Ю.О. Котляревський, А.О. Пшенічний, А.Г. Набойченко

ПЕРЕВАГИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ЕМБОЛІЗАЦІЇ ГІПЕРВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ МЕНІНГОСУДИННИХ ПУХЛИН

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 58 (30 чоловіків і 28 жінок) хворих з гіперваскуляризованими менингосудинними пухлинами (ГМСП). Основна група – 28 пацієнтів, яким зроблена емболізація судин пухлини, група порівняння – 30 пацієнтів, оперованих без проведення передопераційної емболізації. Встановлено, що перевагою передопераційної емболізації судин, які живлять пухлину, є зниження інтраопераційної крововтрати, що дозволяє більш радикально і малотравматично оперувати хворих з ГМСО. Застосування методу передопераційної емболізації судин у хворих з ГМСО є обґрунтованим і перспективним способом поліпшення результатів хірургічного лікування даного контингенту хворих і вимагає подальшого вивчення та більш широкого впровадження в клінічну практику.

Ключові слова: *ангіографія, емболізація, деваскуляризація, нейроонкологія, пухлина головного мозку, менингіома.*

V.A. Pyatikop, I.A. Kutovyi, Yu. G. Sergienko, Yu. A. Kotlyarevskiy, A.A. Pshenichny, A.B. Naboychenko
BENEFITS OF PREOPERATIVE EMBOLIZATION OF HYPERVASCULAR MENINGOVASCULAR TUMORS

The analysis of the results of surgical treatment of 58 (30 men and 28 women) patients with hypervascular meningovascular tumors (HMT). The core group – 28 patients who underwent embolization of tumor vessels. Comparison group – 30 patients operated without preoperative embolization. The advantage of preoperative embolization of blood vessels that feed tumors is to reduce intraoperative blood loss and allows for a more radical and less traumatic to operate patients with HMT. Application of the method of preoperative embolization of blood vessels in patients with HMT is reasonable and promising way to improve the results of surgical treatment for this group of patients and requires further study and wider implementation in clinical practice.

Key words: *angiography and embolization, devascularization, neurooncology, brain tumor, meningioma.*

Поступила 20.08.13

ОРТОПЕДІЯ І ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.711.1-007.55-089.22-073.75

*Г.Г. Голка, О.Г. Фадеев, О.В. Рябов, Д.А. Истомин, А.А. Олейник**Харьковский национальный медицинский университет***РЕНТГЕНОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КИНЕМАТИКИ ШЕЙНЫХ ПОЗВОНОЧНЫХ СЕГМЕНТОВ ПРИ ОРТЕЗИРОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ**

Проведён рентгенометрический анализ кинематики шейных позвоночных сегментов у 23 больных с дегенеративной нестабильностью, которым выполнялись функциональные спондилограммы до и во время фиксации их ортезами. Показано, что ортезирование у пациентов с дегенеративной нестабильностью шейного отдела позвоночника приводило к нормализации кинематических характеристик, уменьшая тем самым величину нестабильности, что способствовало повышению опороспособности позвоночных сегментов, помогая активным стабилизаторам (мышцам) с меньшей затратой энергии и сил их сокращений обеспечить замыкание сегментов не в положении крайней деформации, а в условиях умеренного натяжения пассивных стабилизаторов (дисков, связок и капсул суставов).

Ключевые слова: ортезирование, кинематика, шейный позвоночный сегмент.

Шейные ортезы широко используются при лечении заболеваний шейного отдела позвоночника, особенно дегенеративной нестабильности шейных позвоночных сегментов [1–4].

Патогенетически дегенеративная нестабильность связана с нарушением функции пассивных (связки, капсулы суставов, межпозвоночные диски) и активных (мышцы) стабилизаторов и системы сенсорно-моторного управления движения позвонков [5].

Применение ортезирования при лечении дегенеративной нестабильности требует знания механизма лечебного действия шейных ортезов. Поэтому целью исследования было изучение кинематических характеристик шейных позвоночных сегментов у больных с дегенеративной нестабильностью до и во время фиксации их ортезами.

Материал и методы. Изучали функциональные рентгенограммы шейного отдела позвоночника 23 больных с дегенеративной

нестабильностью, которые выполняли до и во время фиксации их ортезами. Ортезирование проводилось тремя гильзовыми ортезами трёх модификаций: КРО-40, КРО-40 Г и КРО-40 М, изготовленными из пенополиэтилена. Отличительными признаками этих модификаций была различная степень охвата ими верхней части грудины.

На функциональных рентгенограммах измеряли объём угловой подвижности φ , показатель нестабильности Δx и его составляющие: смещение позвонков за счёт прямого сдвига r_x и смещение задненижнего угла тела позвонка при развороте L_x в центре вращения.

Рентгенометрический показатель нестабильности сегмента определяли по величине смещения задненижнего угла тела вышележащего позвонка относительно ординаты перпендикуляра, восстановленного к верхней плоскости нижележащего позвонка в точке 0 его задневерхнего угла (рис. 1).

© Г.Г. Голка, О.Г. Фадеев, О.В. Рябов и др., 2013

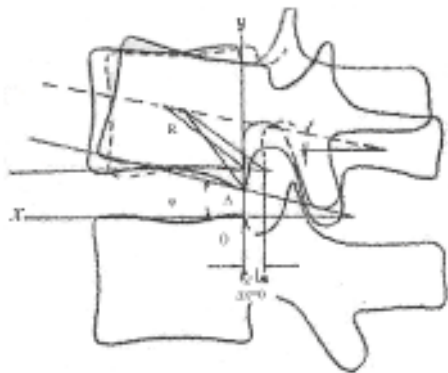


Рис. 1. Кинематические параметры позвоночного сегмента в сагиттальной плоскости:

xOy – прямоугольная система координат с началом в точке O ;

A – точка смещения (задненижний угол тела смещающегося позвонка) при разгибании;

C – геометрический центр тела позвонка;

R – расстояние от C до A ; α – угол разворота тела позвонка вокруг C при разгибании

Перемещение позвонков при движении в сагиттальной плоскости складывается из величины прямого сдвига r_x и обратного направленного смещения задненижнего угла тела L_x при его развороте. Величина Δx представляет собой алгебраическую сумму этих двух величин: $\Delta x = r_x - L_x$, то есть величина нестабильности пропорциональна величине прямого сдвига, а её уменьшение возможно путём либо уменьшения величины r_x , либо адекватного увеличения L_x .

Рентгенометрическое определение величин Δx и r_x позволяло выяснить для каждого сегмента, какова структура его нестабильности. Иными словами, нестабильность сегмента может быть связана либо с увеличением r_x при непропорциональном уменьшении L_x , либо величина r_x остаётся нестабильной, но L_x значительно уменьшается.

Результаты и их обсуждение. При изучении функциональных спондилограмм больных с дегенеративной нестабильностью было установлено, что объём угловой подвижности шейных позвоночных сегментов в ортезах значительно меньше, чем без них, особенно в среднешейных сегментах C3-4, C4-5, C5-6 (рис. 2).

Нестабильность редко сопровождалась гипермобильностью сегментов, в то время как для функциональных блокад характерна гипомобильность сегментов.

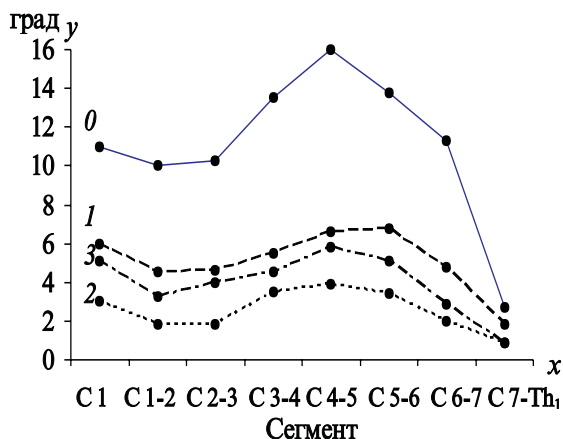


Рис. 2. Диаграмма угловой подвижности шейных позвоночных сегментов при дегенеративной нестабильности без ортеза (0) и в ортезах КРО-40 (1), КРО-40 Г (2), КРО-40 М (3)

У пациентов с дегенеративной нестабильностью предпочтительнее использовать гильзовые ортезы. Как при нестабильности, так и при функциональных блокадах ортезирование приводило к уменьшению объёма угловой подвижности шейных сегментов. Все виды гильзовых ортезов почти одинаково эффективно уменьшали величину угловой подвижности, а небольшие различия статистически несущественны.

Кривые нестабильности позвоночных сегментов до ортезирования и во время фиксации шейного отдела позвоночника ортезами при дегенеративной нестабильности приведены на рис. 3.

Как видим, величина нестабильности в ортезах при дегенеративной нестабильности значительно меньше, чем без них, особенно в сегментах C3-4, C4-5, C5-6.

Сведения об относительном уменьшении величины нестабильности в различных сегментах при фиксации ортезами представлены в таблице.

Из таблицы видно, что величина нестабильности Δx гораздо эффективнее уменьшается при ортезировании в средних шейных сегментах (C3-4, C4-5 и C5-6), чем в верхнешейных и в переходном шейно-грудном сегменте, особенно в ортезе КРО-40Г.

Изменения величин r_x и L_x при дегенеративной нестабильности до и после ортезирования показаны на рис. 4 и 5.

Величина прямого сдвига r_x при нестабильности в ортезах в сегментах C3-4, C4-5 и

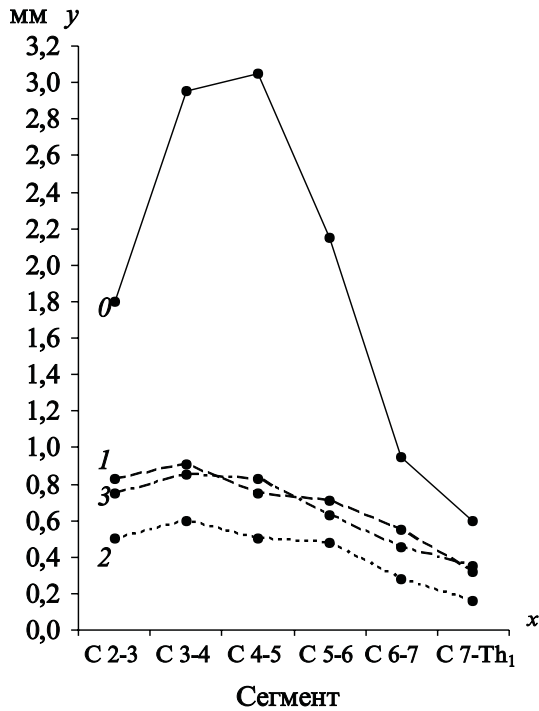


Рис. 3. Кривые нестабильности (Δx) шейных позвоночных сегментов при дегенеративной нестабильности без ортеза (0) и в ортезах КРО-40 (1), КРО-40 Г (2), КРО-40 М (3)

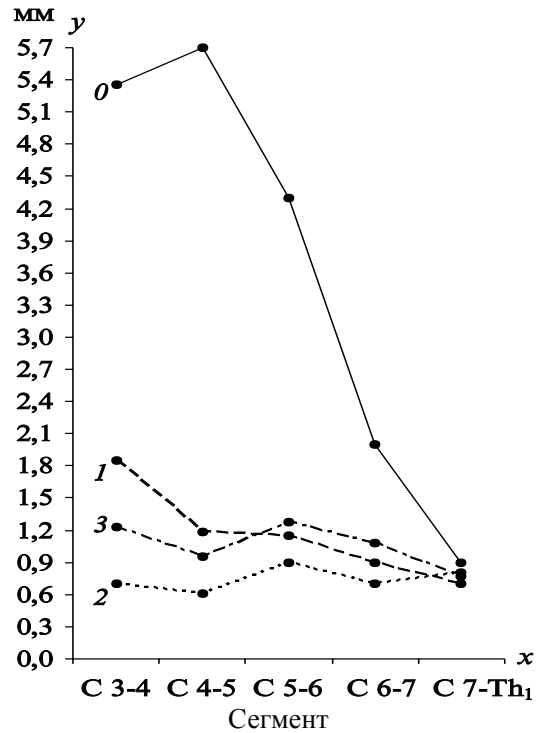


Рис. 4. Кривые величины прямого сдвига γ_x при дегенеративной нестабильности без ортеза (0) и в ортезах КРО-40 (1), КРО-40 Г (2), КРО-40 М (3)

Относительное уменьшение величины Δx при дегенеративной нестабильности в ортезах (в % к величине Δx без ортеза)

Ортезы	Позвоночные сегменты					
	C2-3	C3-4	C4-5	C5-6	C6-7	C7-Th1
КРО-40	51,7	59,5	75,6	67,1	45,1	41,0
КРО-40М	57,8	72,2	74,0	71,7	52,7	47,5
КРО-40Г	72,2	79,7	83,8	79,5	69,2	75,4

C5-6 на 12–24 % больше, чем без них, и на 58–100 % больше, чем при функциональных блокадах. Иными словами, функциональная блокада характеризовалась увеличением несущей способности и уменьшением величины прямого сдвига, а при нестабильности отмечалось снижение опороспособности сегмента с увеличением прямого сдвига.

Величина L_x то есть обратного смещения задненижнего угла тела позвонка путём его разворота вокруг геометрического центра меньше в ортезах, чем без них.

Таким образом, при дегенеративной нестабильности увеличение показателя $\Delta x = \gamma_x - L_x$ связано как со значительным уве-

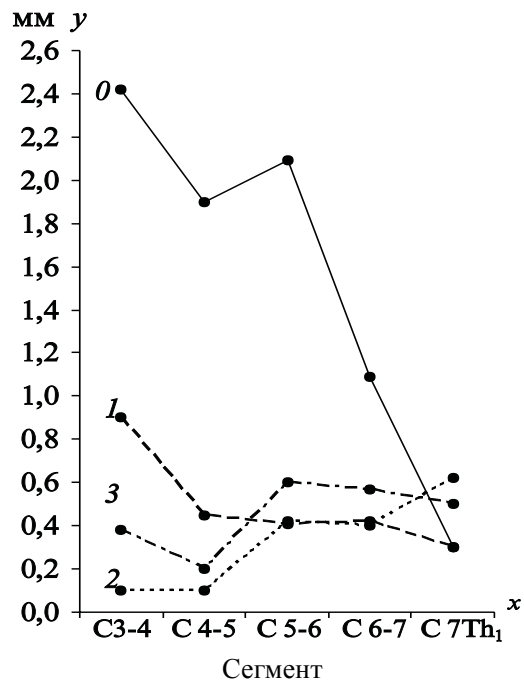


Рис. 5. Кривые величины обратно направленного смещения задненижнего угла тела позвонка L_x при дегенеративной нестабильности без ортеза (0) и в ортезах КРО-40 (1), КРО-40 Г (2), КРО-40 М (3)

личением прямого сдвига (r_x), так и с уменьшением обратно направленного смещения задненижнего угла тела позвонка (L_x).

Следовательно, для эффективного устранения нестабильности необходимо значительно уменьшить прямой сдвиг при умеренном уменьшении объёма угловой подвижности.

Шейные ортезы не вызывали растяжения межпозвонковых дисков и не снижали гравитационную нагрузку на диски. Даже переднезадние аппараты типа четырёхстержневой шины ЦИТО или аналогичной шины J. Pettу и U. Nickel при растяжении шейного отдела позвоночника приводили к выпрямлению лордоза, но не увеличивали высоту межпозвонковых дисков.

Клинические исследования показали, что ещё одним фактором лечебного действия шейных ортезов являлось их нейрорефлекторное воздействие: они существенно улучшали координированность работы мышц при активных движениях в шейном отделе позвоночника. Пациент при этом непроизвольно держал голову прямо, без резких некоординированных движений, что способствовало улучшению его состояния.

Примером могут служить функциональные спондилограммы больного с дегенеративной нестабильностью позвоночного сегмента С3-4 без ортеза и в ортезах (рис. 6).

Объём угловой подвижности φ с 15° уменьшился до 2° , величина нестабильности Δx и величина прямого сдвига r_x уменьшились до 0° .

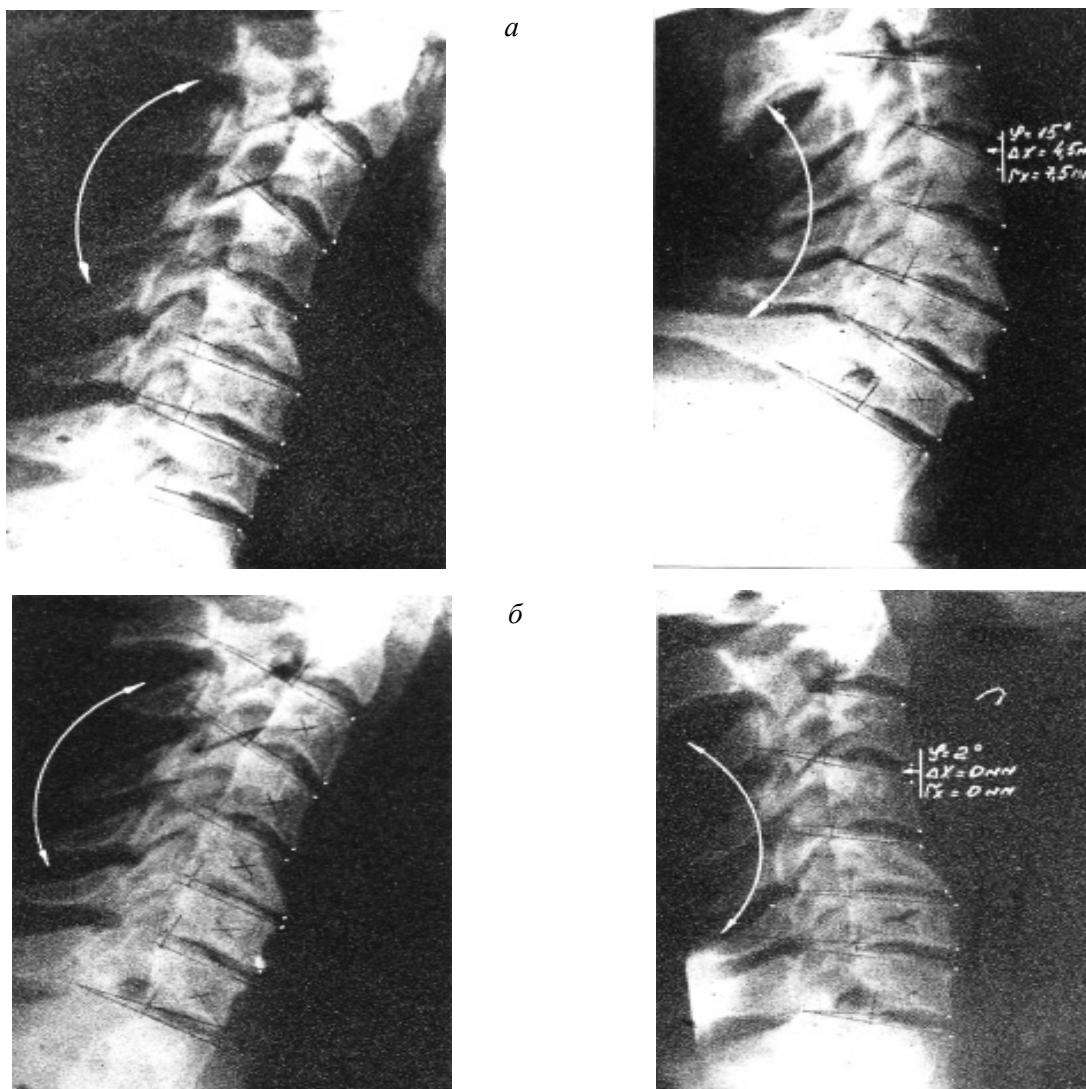


Рис. 6. Функциональные спондилограммы больного с дегенеративной нестабильностью позвоночного сегмента С3-4 без ортеза (а) и в ортезе КРО-40Г (б)

Выводы

Рентгенометрический анализ кинематики шейных позвоночных сегментов при ортезировании больных с дегенеративной нестабильностью свидетельствует о нормализации кинематических характеристик – уменьшении величины линейных и угловых смещений позвонков, что приводило к значительному уменьшению величины нестабильности. Ортезирование при лечении больных с дегенеративной нестабильностью шейного отдела позвоночника позволяло значительно повысить

опороспособность позвоночных сегментов, что связано с уменьшением объема угловой подвижности и величины прямого сдвига.

Лечебный эффект ортезирования состоял в том, что при дегенеративной нестабильности ортезы существенно повышали опороспособность позвоночных сегментов, помогая активным стабилизаторам (мышцам) с меньшей затратой энергии и сил их сокращений обеспечить замыкание сегментов не в положении крайней деформации, а в условиях умеренного натяжения пассивных стабилизаторов (дисков, связок и капсул суставов).

Список литературы

1. Попсуйшапка А.К. Экспресс-ортезирование при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата / А.К. Попсуйшапка, Я.И. Бойко // Библ. практ. врача. – Ортопедия. – К.: Здоров'я, 1989. – 76 с.
2. Тимченко И.Б. Основные этапы развития ортезирования в институте им. проф. М.И. Ситенко / И.Б. Тимченко, А.А. Дынник // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 2. – С. 127–134.
3. Пат. 36493 UA, МПК А61F 5/01. Пристрій для фіксації шийного відділу хребта / Тимченко І.Б., Грунтовський Г.Х., Шевченко С.Д., Диннік О.А., Голухова А.Г., Трубаєва Т.В., Ковбаса Т.К., Сосніна Ю.К. – № u200807314; заявл. 27.05.2008; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 20.
4. Пат. 68983 UA, МПК 7 А61F 5/01, 61F5/055. Головоутримувач/ Бариш О.Є., Корж М.О., Грунтовський Г.Х., Тимченко І.Б., Ковбаса Т.К., Трубаєва Т.В., Голухова А.Г., Диннік О.А. – № 20031110584; заявл. 24.11.2003; опубл. 16.08.2004, Бюл. № 8.
5. Корж Н.А. Патогенетическая классификация дегенеративных заболеваний позвоночника / Н.А. Корж, А.И. Продан, А.Е. Барыш // Ортопед. травматол. – 2004. – № 3. – С. 5–13.

G.G. Golka, O.G. Fadeev, O.V. Ryabov, D.A. Istomin, A.A. Oleynik

РЕНТГЕНОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ КІНЕМАТИКИ ШИЙНИХ ХРЕБТОВИХ СЕГМЕНТІВ ПРИ ОРТЕЗУВАННІ ХВОРИХ З ДЕГЕНЕРАТИВНОЮ НЕСТАБІЛЬНІСТЮ

Проведено рентгенометричний аналіз кінематики шийних хребтових сегментів у 23 хворих з дегенеративною нестабільністю, яким виконувалися функціональні спондилограми до і під час фіксації їх ортезами. Показано, що ортезування у пацієнтів з дегенеративною нестабільністю шийного відділу хребта приводило до нормалізації кінематичних характеристик, зменшуючи тим самим величину нестабільності, що сприяло підвищенню опороспроможності хребтових сегментів, допомагаючи активним стабілізаторам (м'язам) з меншою витратою енергії і сил їх скорочень забезпечити замикання сегментів не в положенні крайньої деформації, а в умовах помірного натягу пасивних стабілізаторів (дисків, зв'язок і капсул суглобів).

Ключові слова: ортезування, кінематика, шийний хребтовий сегмент.

G.G. Golka, O.G. Fadeev, O.V. Ryabov, D.A. Istomin, A.A. Oleynik

RENTGENOMETRIC ANALYSIS OF THE KINEMATICS OF CERVICAL SPINE SEGMENTS WITH ORTHOTICS PATIENTS WITH DEGENERATIVE INSTABILITY

The authors made a radiometric analysis of the kinematics of the cervical spine segments in 23 patients with degenerative instability, which performs functional spondylograms before and during fixation with orthosis. It have shown that orthotics in patients with degenerative instability of the cervical spine resulted in normalization of the kinematic characteristics, thereby reducing the amount of instability, thereby improving the supporting ability of the spinal segment, helping active stabilizers (muscles) with less expenditure of energy and power cuts to ensure the closure of their segments is not in position at the deformation, and under moderate tension passive stabilizers (discs, ligaments and joint capsules).

Key words: orthosis, kinematic, cervical spine segments.

Поступила 23.05.13

УДК 616.72-002.77-089.843-031:611.013.85:611.438

В.А. Литовченко, Н.И. Березка, М.О. Гулида, Е.В. Горячий*

Харьковский национальный медицинский университет

**КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ

Разработан новый способ комплексного лечения ревматоидного артрита, который включает выполнение ортопедических вмешательств и биоимплантацию фетальных тканей – экстракта плаценты. Внутрисуставное введение экстракта плаценты после лечебно-профилактических операций приводит к стойкому и длительному клиническому эффекту. Применение экстракта плаценты в комплексе ортопедических мероприятий позволяет повысить эффективность лечения больных ревматоидным артритом, улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, комплексное лечение, экстракт плаценты.*

Центральной проблемой современной ревматологии является ревматоидный артрит, который характеризуется широкой распространённостью, тенденцией к неминуемому прогрессированию и частыми инвалидностями, особенно лиц молодого и трудоспособного возраста [1].

Одно из первых мест в лечебной тактике занимает медикаментозная терапия, а именно противовоспалительные, иммуномодулирующие препараты, системная энзимотерапия, внутрисуставное введение гормональных препаратов и хондропротекторов. Однако изолированное применение медикаментозных средств часто даёт лишь временное улучшение, патологический процесс прогрессирует, что приводит к тяжёлым функциональным нарушениям [2]. Поэтому именно ортопедическое лечение поражённых суставов у больных ревматоидным артритом является сложной проблемой во всем мире.

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов позволяет получить быстрый клинический эффект, но он кратковременный и негативно влияет на метаболизм хрящевой и

костной ткани. Актуальным является комплексное хирургическое лечение больных ревматоидным артритом, особенно на ранних стадиях ревматического процесса.

Перспективным направлением в ортопедии и травматологии является применение препаратов эмбриофетоплацентарного комплекса [3–7]. Получен выраженный позитивный эффект при применении тканевой терапии в лечении остеоартроза, костных дефектов, спинальной травмы, проблемных в плане сращения переломов костей [8–13]. Трансплантация хориальной оболочки стала эффективным способом клеточно-тканевой терапии ряда нарушений процессов регенерации [14–17].

Обращают на себя внимание результаты применения препаратов эмбриофетоплацентарного комплекса в лечении аутоиммунных заболеваний, связанных с расстройствами местного и особенно общего иммунитета организма. Одиночные данные свидетельствуют об эффективности и перспективности этого направления в лечении ревматоидного артрита, но имеющиеся сообщения о применении

© В.А. Литовченко, Н.И. Березка, М.О. Гулида, Е.В. Горячий, 2013

тканевых препаратов в лечении больных не позволяют обобщить результаты [4].

Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммунопатологии и механизмов развития воспаления при ревматоидных заболеваниях, создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных ревматоидным артритом с применением современных и эффективных, принципиально новых групп препаратов, которыми являются препараты фетоплацентарного комплекса.

Целью данной работы было улучшить результаты лечения больных ревматоидным артритом путём биоимплантации экстракта плаценты в комплексе ортопедических мероприятий.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты клинического наблюдения за 60 больными ревматоидным артритом с поражением коленных суставов в возрасте от 18 до 65 лет. Больные находились на стационарном лечении в травматологическом и ревматологическом отделениях областной клинической больницы г. Харькова.

Больные были разделены на четыре группы: 1-я – контрольная (20 чел.), лечились по общепринятым схемам согласно протоколам лечения; 2-я (13 чел.) – которым после курса консервативного лечения внутрисуставно вводился экстракт плаценты; 3-я (17 чел.) – которым после курса консервативного лечения было выполнено оперативное вмешательство – субтотальная синовэктомия (ССЭ) или синовиокапсулэктомия (ССКЭ); 4-я (10 чел.) – которым после курса консервативного лечения было выполнено оперативное вмешательство и внутрисуставно введён экстракт плаценты.

Больные 1-й и 2-й групп получали базовую терапию согласно стандартам лечения ревматоидного артрита. Больным 3-й и 4-й групп после установления показаний выполнялись ССЭ (I стадия) и ССКЭ (II стадия 1-й и 2-й фазы).

Препараты экстракта плаценты изготавливали и хранили в условиях криолаборатории Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков) в специфической таре в дюарах при температуре $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ в жидком азоте.

В процессе лечения через 3–5 недель после его начала больным 2-й группы внутрисуставно вводили экстракт плаценты (3 инъекции через 5–7 суток), больным 3-й группы выполняли оперативные вмешательства (ССЭ и ССКЭ), больным 4-й группы выполняли оперативные вмешательства (ССЭ и ССКЭ), после которых через 10–12 суток внутрисуставно вводили с помощью шприца экстракт плаценты (3 инъекции через 5–7 суток). Экстракт плаценты вводили после снятия послеоперационных швов. Все пациенты давали письменное согласие на участие в клинических испытаниях.

Результаты. Мониторинг активности ревматоидного артрита включал регулярные осмотры больных всех клинических групп через 3, 6, 9 и 12 месяцев для оценки активности болезни и её течения. Во время каждого срока наблюдения оценивались объективные и субъективные признаки активности ревматоидного артрита – наличие и выраженность артралгий, экссудативных явлений в суставе, болевые ощущения и др. Для оценки функционального статуса и качества жизни больных использовали общепринятые критерии и стандарты оценки артрологического статуса – визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), анкету EuroQol-5D и индекс Лекена [18].

Динамика изменений показателей ВАШ у больных 1-й – 4-й клинических групп представлена на рис. 1, а–г.

Из рис. 1 видно, что максимальное субъективное улучшение наступает в сроки 3 месяца с момента выписки из стационара, после чего в сроки 6 и 9 месяцев значения ВАШ увеличиваются и до 12 месяцев почти возвращаются до первоначальных значений ($p < 0,05$).

В сроки наблюдения 3 месяца у больных 2-й и 3-й клинических групп значения ВАШ аналогичные, а наилучший показатель – у больных 4-й группы. С увеличением сроков наблюдения значения ВАШ у больных 2-й и 3-й групп увеличиваются, и через 12 месяцев наблюдения они максимальные, хотя и ниже исходных значений. У больных 4-й клинической группы значения ВАШ самые низкие во все сроки наблюдения, хотя и несколько увеличиваются до 12 месяцев ($p < 0,05$).

Альгофункциональный индекс Лекена для коленного сустава определяется суммой баллов ряда показателей.

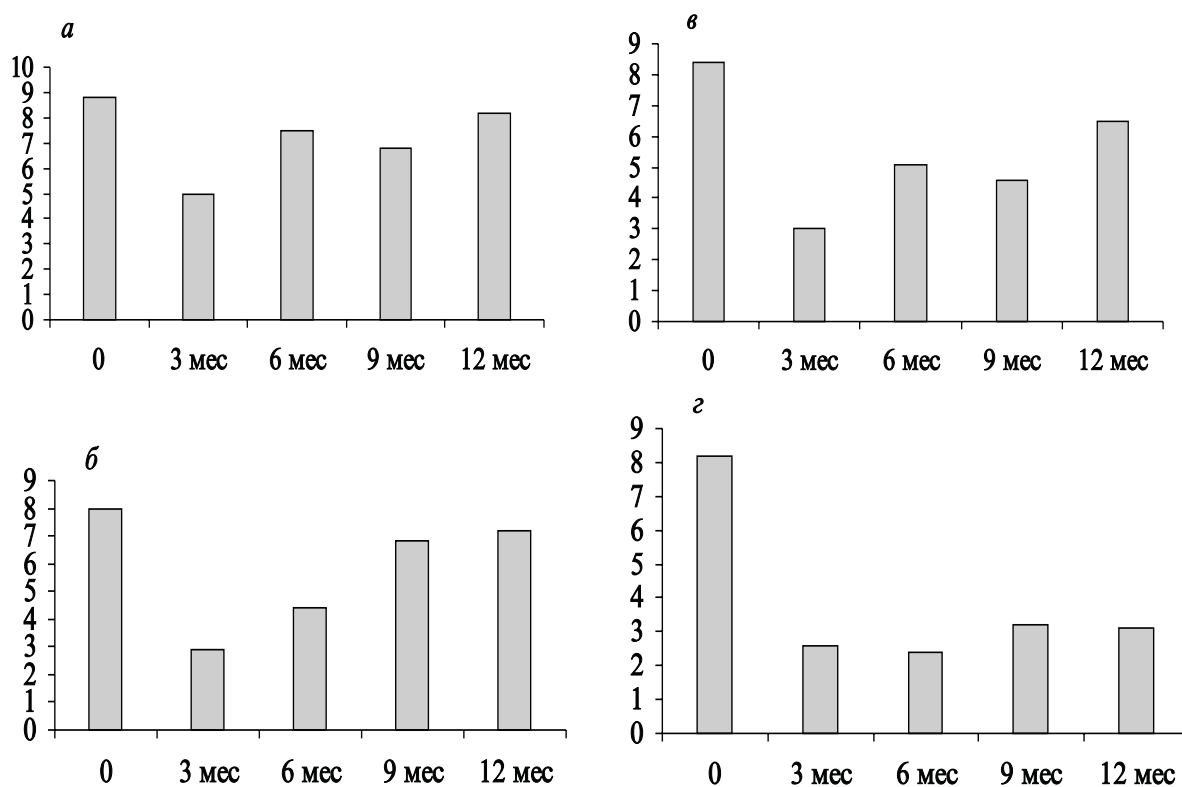


Рис. 1. Динамика изменения значений визуальной аналоговой шкалы у больных 1-й (контрольной, а), 2-й (б), 3-й (в) и 4-й (г) групп

Динамика индекса Лекена у больных 1-й – 4-й клинических групп представлена на рис. 2, а–г.

Из рис. 2 следует, что в сроки наблюдения 3 месяца во всех клинических группах индекс Лекена снизился, более всего в 4-й группе,

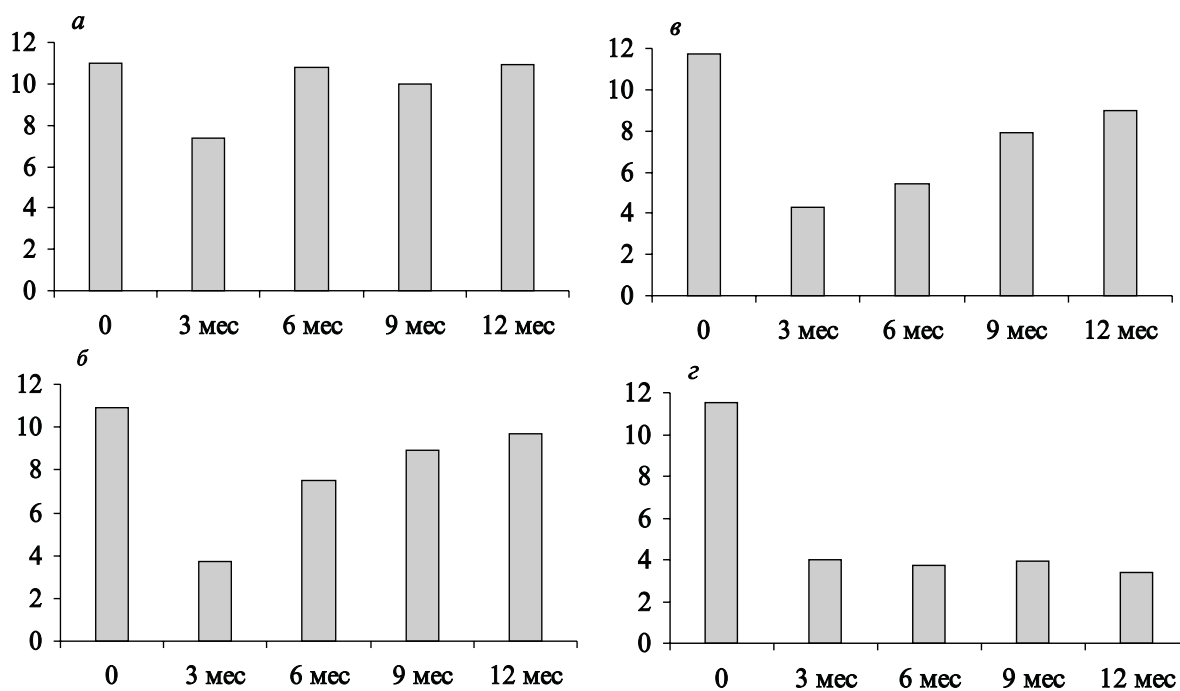


Рис. 2. Динамика значений индекса Лекена у больных 1-й (а), 2-й (б), 3-й (в) и 4-й (г) групп

менее – в 1-й группе. Через 12 месяцев наблюдения у больных 1-й группы индекс Лекена вернулся к своему исходному значению, у больных 2-й и 3-й групп он также прогрессивно ухудшился, но был ниже первоначального значения ($p < 0,05$). В 4-й клинической группе индекс Лекена был минимальным, в сроки наблюдения от 3 до 12 месяцев почти не изменил своего значения.

Анкета EuroQol-5D является наиболее простой и доступной для понимания пациента, наиболее полно отображает качество жизни больных ревматоидным артритом. Результаты оценки качества жизни больных ревматоидным артритом всех клинических групп по анкете EuroQol-5D представлены на рис. 3, а–г.

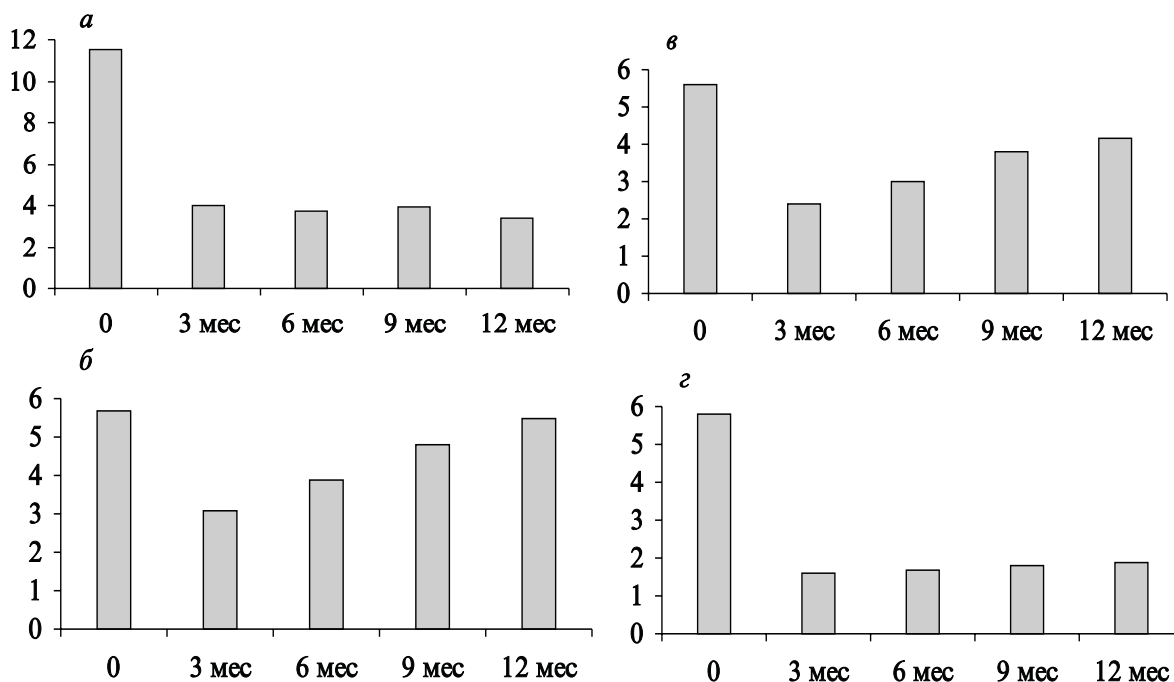


Рис. 3. Динамика значений по анкете EuroQol-5D у больных 1-й (а), 2-й (б), 3-й (в) и 4-й (г) групп

В 1-й (контрольной) группе наилучшее значение отмечалось в сроки наблюдения 3 месяца, в дальнейшем оно увеличивалось и достигало первоначального значения через 12 месяцев ($p < 0,05$).

У больных 2-й и 3-й клинических групп в сроки наблюдений 3 месяца отмечается значительное снижение показателя, который начинает увеличиваться с 6-го месяца, хотя и остаётся меньшим, чем исходный, через 12 месяцев. У больных 4-й группы наблюдается зна-

чительное уменьшение показателя через 3 месяца, который почти не меняется в последующие сроки наблюдения.

Таким образом, предложенная лечебная тактика, которая включает комплекс консервативных мероприятий, оперативное вмешательство (ССЭ и ССКЭ) и последующее внутрисуставное введение экстракта плаценты, является эффективной и показанной у больных ревматоидным артритом, у которых патологические изменения в суставах отвечают I (синовии) и II стадии 1-й фазы (экссудативно-пролиферативная), поскольку значительно снижает активность воспалительного процесса, позволяет избежать ранних рецидивов, способствует сохранению и восстановлению функции суставов, тем самым улучшает качество жизни больных ревматоидным артритом.

Выводы

1. Применение базисной терапии при лечении больных в начальных стадиях ревматоидного артрита приводит к кратковременной и нестойкой ремиссии.

2. Внутрисуставное введение экстракта плаценты больным в начальных стадиях ревматоидного артрита на фоне базисной терапии даёт стойкий недлительный (6 – 9 месяцев) клинический эффект.

3. Выполнение лечебно-профилактических операций (субтотальной синовэктомии или синовкапсулэктомии) у пациентов на ранних стадиях ревматоидного артрита приводит к стойкому, но недлительному (6–9 месяцев) клиническому эффекту.

4. Внутрисуставное введение экстракта плаценты после лечебно-профилактических операций (субтотальной синовэктомии и синовкапсулэктомии) приводит к стойкому и длительному (более 12 месяцев) клиническому эффекту.

Список литературы

1. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / В.Н. Павлова, Г.Г. Павлов, Н.А. Шостак, Л.И. Слуцкий – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 552 с.
2. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey / D. Aletaha, G. Ebrel, V.P.K. Nell [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1269–1275.
3. *Гайко Г.В.* Сучасний стан проблеми трансплантації кісткової і хрящової тканини в травматології та ортопедії / Г.В. Гайко, А.Т. Бруско, М.В. Дмитренко // *Трансплантологія.* – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 136–140.
4. *Демчук М.П.* Вплив лікування ембріональними клітинними суспензіями на динаміку вмісту натуральних дилерів в периферичній крові хворих на ревматоїдний артрит / М.П. Демчук, О.І. Смикодуб // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 210–212.
5. Использование эмбриональных клеток в лечении остеоартроза / В.А. Литовченко, А.А. Пенделя, В.Г. Власенко, М.О. Гулида // *Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий* : Матер. II Всерос. симпозиума с междунар. участием. – Самара, 2004. – С. 142–144.
6. Перспектива применения композиционных имплантатов, включающих эмбриональные костные ткани, в детской ортопедии / О.А. Малахов, Г.Т. Сухих, С.И. Белых [и др.] // *Там же.* – С. 90–91.
7. Стволовые клетки: Биология и потенциальное клиническое использование / Н.Я. Спивак, Г.Т. Сухих, В.В. Малайцев, И.М. Богданова // *Трансплантологія.* – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 6–14.
8. *Андрейчин В.А.* Трансплантація аутологічного кісткового мозку в лікуванні проблематичних щодо зрощень переломів / В.А. Андрейчин // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 123–124.
9. Применение препаратов фетально-костной ткани при лечении низких переломов диафиза голени / В.А. Литовченко, Фахд Ель Абдаллах, В.Г. Власенко, В.В. Григорук // *Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий* : Матер. II Всерос. симпозиума с междунар. участием. – Самара, 2004. – С. 85–86.
10. *Литовченко В.О.* Лікувальна тактика при переломах кісток гомілки / В.О. Литовченко, Фахд Ель Абдаллах, В.В. Григорук // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2005. – № 4. – С. 114–116.
11. Выделение и культивирование стромальных клеток костного мозга с целью их дальнейшего использования в лечении дефектов костной ткани / Н.С. Николаенко, Н.В. Цупкина, Г.П. Пинаев [и др.] // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 169–171.
12. Особенности репаративного остеогенеза при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / Т.Х. Фатхудинов, Д.В. Гольдштейн, А.А. Пулин [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2005. – Т. 140, № 7. – С. 109–113.
13. *Цимбалюк В.І.* Застосування трансплантації ембріональної нервової тканини для покращення провідності спинного мозку після його травматичного ушкодження в клініці та експерименті / В.І. Цимбалюк, Ю.Я. Ямінський // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 199–201.
14. *Грищенко В.И.* Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине / В.И. Грищенко, Т.Н. Юрченко, О.С. Прокопюк // *Трансплантологія.* – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 123–129.
15. Применение хориальной оболочки в комплексном лечении нарушений остеорепарации / А.Н. Иванов, В.А. Литовченко, В.В. Григорук, В.И. Страна // *Клинические и фундаментальные*

аспекты тканевої терапії. Теорія і практика клітинних біотехнологій : Матер. II Всерос. симпозиума з міжнарод. участю. – Самара, 2004. – С. 72–73.

16. Обґрунтування трансплантації хоріальної оболонки у лікуванні дисрегенеративної кісткової тканини / О.О. Коструб, О.М. Іванов, В.О. Литовченко [та ін.] // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2004. – № 1. – С. 31–35.

17. *Меньшикова И.В.* Первые результаты применения артроскопической субтотальной синовэктомии у больных ревматоидным артритом / И.В. Меньшикова, С.А. Сергиенко // Травматология и ортопедия России : Матер. VI конгресса Рос. артроскопич. общества. – 2005. – № 35. – С. 87.

18. *Коваленко В.Н.* Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Морион, 2003. – 448 с.

В.А. Литовченко, Н.І. Березка, М.О. Гулида, Є.В. Гарячий

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ

Розроблений новий метод комплексного лікування ревматоїдного артриту, який включає виконання ортопедичних втручань і біоімплантацію фетальних тканин – екстракту плаценти. Внутрішньосуглобове введення екстракту плаценти після лікувально-профілактичних операцій приводить до стійкого й довгострокового клінічного ефекту. Застосування екстракту плаценти в комплексі ортопедичних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит, поліпшити якість життя хворих.

Ключові слова: *ревматоїдний артрит, комплексне лікування, екстракт плаценти.*

V.A. Litovchenko, N.I. Berezka, M.O. Gulida, Ye.V. Garyachiy

CLINICAL EFFICIENCY OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS USING PLACENTA EXTRACT

Developed a new method of complex treatment of rheumatoid arthritis which includes orthopedic surgery performing and bioimplantation of fetal tissues – placenta extract. Intraarticular injection of placental extract after treatment-and-preventive operations leads to permanent and long-term clinical effect, improves the efficiency of the treatment of rheumatoid arthritis and improve the quality of patients life.

Key words: *rheumatoid arthritis, complex treatment, placenta extract.*

Поступила 01.07.13

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31-053.9

*И.И. Соколова, Н.Н. Савельева**Харьковский национальный медицинский университет***СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ**

Достаточно резкие изменения в демографической структуре общества, обусловленные процессом старения населения, вызывают закономерный интерес к медицинским проблемам пожилых людей. Изменение структуры населения расширило круг проблем врачей-стоматологов, определив задачу повышения качества оказания стоматологической помощи людям пожилого и старческого возраста как одной из приоритетных. В статье представлены сведения о стоматологической заболеваемости у лиц пожилого возраста, необходимые для оценки нуждаемости в различных видах стоматологической помощи данной категории больных.

Ключевые слова: *стоматологическая заболеваемость, демографическая ситуация, пожилые больные.*

Современная демографическая ситуация характеризуется прогрессирующим процессом старения населения. Увеличение доли пожилых людей в структуре населения является одной из важнейших проблем здравоохранения на рубеже XX–XXI вв.

На сегодняшний день особую актуальность приобретает совершенствование стоматологической помощи пожилым больным как наиболее массового вида медицинского обслуживания среди населения. В возрастной группе старше 60 лет проблемы, связанные с органами полости рта, выходят на одно из первых мест среди общей заболеваемости [1].

Количество пожилых пациентов, обращающихся к стоматологу, неуклонно растёт с каждым годом, нуждаемость в стоматологической помощи этой категории больных очень высока [2]. Так, в возрастной группе 60–69 лет она составляет 94,9 %, 70–79 лет – 98,7 %, 80 лет и старше – 88,6 % [3].

Ожидается, что в скором будущем 75 % пациентов, обращающихся к стоматологам, будут люди пожилого возраста [4–9].

© И.И. Соколова, Н.Н. Савельева, 2013

Возрастные изменения органов полости рта, представленные в ряде обзоров и монографий, свидетельствуют о том, что стоматологический статус обследованных отражает закономерные инволютивные и патологические процессы, ведущие к утрате зубов и нарушению функций зубочелюстной системы, что в целом присуще старению организма [10–12].

Наиболее значимыми стоматологическими проблемами у пожилых больных, по мнению авторов [1], являются воспалительные заболевания периодонта, хронические очаги инфекции, связанные с некачественным эндодонтическим лечением, полная или частичная потеря зубов, переломы челюстей вследствие остеопороза, патология височно-нижнечелюстного сустава, рак ротоглоточной области. Они неблагоприятны сами по себе, а также негативно влияют на соматический статус, психологическое состояние и общее здоровье пожилых людей [13].

Среди стоматологических изменений у пожилых больных на первое место выступает утрата зубов с последующими функциональ-

ными нарушениями [1]. Данные исследования [14] показали, что от 21,4 до 64,2 % обследованных были с полной потерей зубов.

Анализ причин потери зубов обследованных пациентов выявил преобладание кариозной болезни и её осложнений с примерно одинаковым распределением во всех возрастных группах. Вместе с тем, отмечена тенденция к нарастанию с возрастом частоты заболеваний тканей пародонта, которые являются причиной удаления зубов у пожилых людей в 29,0–81,8 % случаев [15], развития различных изменений в височно-нижнечелюстном суставе, нарушения жевания.

В демографической картине населения быстро нарастает процент пожилых людей, которые в большей степени, нежели молодые, подвержены болезням пародонта [16]. Высокая распространённость и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта (от 97 до 100 %) в старшей возрастной группе населения свидетельствует о значительной актуальности данной проблемы в стоматологии [17].

Ведущие украинские учёные (Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко) отмечают взаимосвязь между возрастом и заболеваниями пародонта: с возрастом увеличивается частота данной патологии, усугубляется тяжесть течения [18].

Некоторые исследователи указывают, что для лиц среднего и пожилого возраста характерно тяжёлое течение пародонтита [19]. В то же время, по данным ряда работ, тяжёлая степень заболевания не столь распространена, как это принято считать. Однако прогрессирующее течение болезни всё же отмечается у 15–20 % данной возрастной категории [20].

В работе [21] показана высокая распространённость (96,7 %) и интенсивность заболеваний пародонта среди лиц пожилого населения г. Киева. С возрастом показатели патологических изменений пародонта нарастают при одновременном уменьшении начальных признаков патологии. Процент лиц с глубокими пародонтальными карманами с возрастом уменьшается, но это кажущееся благополучие объясняется большим количеством исключённых секстанов в результате потери зубов и увеличения рецессии десны.

Благодаря успехам в изучении заболеваний пародонта прояснилась роль в их этиологии различных факторов, как локальных,

так и системных. Предрасполагающим фактором в развитии заболеваний пародонта у пожилых людей, несомненно, является наличие общесоматических заболеваний на фоне снижения защитных сил организма [17]. В среднем у больных пожилого и старческого возраста при обследовании определяются три–пять болезней [22]. Исследования [17] показали, что наиболее часто у пожилых людей встречается сочетание заболеваний пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем.

По мере увеличения возраста в прогрессии увеличивается количество соматической патологии, которая у пациентов пожилого и старческого возраста определяет как стоматологический статус, так и прогноз стоматологического лечения, в частности заболеваний пародонта.

Ряд исследований последних двух десятилетий показал существенную клиническую и патогенетическую взаимосвязь болезней пародонта и внутренних органов [23–26].

В последние годы в связи с быстрым развитием клинической иммунологии внимание исследователей привлекают иммунологические аспекты болезней пародонта. Так, при пародонтите большую роль играет иммунологическая система тканей полости рта, связанная с общим иммунитетом, но обладающая и значительной автономией [27]. При старении организма снижаются адаптивно-приспособительные резервы, и это отражается на защитных системах полости рта, где большую роль играют иммунные реакции местного и системного характера. Патогенетической особенностью течения хронического пародонтита у пожилых людей является несостоятельность врождённого иммунитета, поликлональная активация адаптивного иммунитета, связанная с эндотоксемией и аутоиммунными процессами, индуцированное свободнорадикальное окисление и нарушение гомоцистеинового обмена с увеличением концентрации гомоцистеина как повреждающего фактора в слюне и крови [28].

Немаловажное значение в патогенезе хронического пародонтита имеет системное поражение костной ткани – остеопороз, частота факторов риска которого возрастает с увеличением возраста пациентов. У больных остеопорозом в 100 % случаев имеются пато-

логические изменения в пародонте, в то время как у лиц с нормальной минеральной плотностью кости – в 80,1 % случаев. Со снижением показателей минеральной плотности кости сопряжено более тяжёлое течение заболеваний тканей пародонта [23].

Среди наиболее частых причин, обуславливающих распространённость и тяжесть заболеваний тканей пародонта у лиц пожилого и преклонного возраста, безусловно, следует отметить неудовлетворительную гигиену полости рта пациентов, их низкую гигиеническую культуру и грамотность (недостаток знаний и базирующихся на них навыков в отношении гигиенических мероприятий, консервативность в привычках) [21].

Возраст пациента существенно влияет на распространённость кариеса. Прежде всего следует подчеркнуть, что с увеличением возраста снижается распространённость как неосложнённого кариеса, так и одной из его осложнённых форм — пульпита [29], при этом отмечается параллельный значительный рост некариозных поражений зубов. В структуре некариозных поражений твёрдых тканей зубов преобладают повышенная стираемость (39,4 %) и клиновидные дефекты (29,5 %) [17].

Несколько иная картина получена при анализе распространённости периодонтита. С возрастом этот показатель увеличивается, достигая 33,3 % среди лиц 45–49 лет, затем происходит его снижение в возрасте до 60 лет,

после чего в самых старших возрастных группах частота встречаемости периодонтита опять возрастает до 50 % [29].

Показательными являются данные таблицы, в которой прослеживается тенденция к снижению количества пациентов с кариесом, пульпитом и к увеличению заболеваний пародонта в старших возрастных группах.

Установлено, что кариес зубов у людей пожилого возраста имеет характерные клинические проявления, чаще локализуется в пришеечной области и распространяется не вглубь, а по поверхности, приводя нередко к образованию циркулярного дефекта [30]. На долю корневого кариеса приходится 30–60 % случаев, а на долю кариеса коронковой части зуба – лишь 25 % [31]. Распространённость кариеса корня колеблется от 20 до 40 %. Кроме того, данная патология чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и её частота увеличивается с возрастом [32].

Кариес корня не может возникнуть без потери периодонтального связочного аппарата (с гингивальной рецессией или без неё). Десневая рецессия наблюдается у людей среднего, а чаще пожилого возраста. Она может возникать в области одного зуба и носить локальный характер, а может быть в области многих зубов или всего зубного ряда. С возрастом количество причин, ведущих к таким изменениям, увеличивается, соответственно увеличивается и степень рецессии.

Распространённость кариеса зубов и его осложнений и доля пациентов, имеющих удалённые зубы, в разных возрастных группах, %

Возраст	Распространённость			Доля пациентов, имеющих удалённые зубы
	кариеса	пульпита	периодонтита	
До 25	90,0	30,0	10,0	60,0
25–29	96,6	37,9	13,8	72,4
30–34	93,8	37,5	21,9	75,0
35–39	94,6	32,4	27,0	75,7
40–44	95,0	27,5	27,5	82,5
45–49	90,0	16,7	33,3	88,3
50–54	92,9	7,1	14,3	100
55–59	83,3	3,3	26,7	100
60–64	75,0	12,5	37,5	100
65 и более	50,0	–	50,0	100
Всего	89,1	22,8	24,6	81,5

Причинами десневой рецессии являются заболевания тканей пародонта, некорректная чистка зубов (сильное нажатие на зубную щетку и чистка движениями вперед-назад, вдоль зубов); бруксизм – ночное скрежетание зубами или привычка сильно сжимать зубы.

Среди факторов, способствующих возникновению кариеса корня, наряду с увеличением возраста, исследователи называют ношение съёмных конструкций с опорой на зубы, не покрытые коронками, а также заболевания пищеварительного тракта; эндокринную патологию, курение, мужской пол и др. Исследования показали, что лица старшего возраста, страдающие кариесом корня, подвергаются повышенному риску нарушений сердечного ритма. Так, лица, имеющие три и более корня, поражённых кариесом зубов, в два раза чаще страдают аритмией. Считается, что кариес корней может быть признаком общего физического угасания лиц пожилого возраста [32].

У лиц пожилого и старческого возраста довольно частой патологией являются заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР), характеризующиеся длительным упорным течением и представляющие одну из наиболее сложных проблем в стоматологии из-за трудностей в диагностике и лечении [33].

Авторы [17] указывают, что с возрастом уменьшается доля пациентов с нормальными характеристиками СОПР и увеличивается доля больных, имеющих ряд возрастных особенностей. Данное положение полностью согласуется с точкой зрения большинства исследователей [17].

Заболевания СОПР у людей пожилого (60–74 лет) и старческого (74–88 лет) возраста выявляются чаще, чем у лиц молодого (20–39 лет) и среднего (40–60 лет) возраста, что обусловлено соматическим статусом и возрастными особенностями слизистой оболочки полости рта [33], а также неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта и зубных протезов.

Очевидное влияние на СОПР у пожилых больных оказывают соматические заболевания, среди которых сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания, поражения печени и др. Для каждого вида патологии характерными являются определённые признаки реактивных изменений

СОПР [33], которые следует учитывать врачу при планировании тактики лечения.

Слизистая оболочка полости рта и губ является тончайшим индикатором оценки патологических процессов пищеварительного тракта, иммунного статуса организма, общего уровня активности, пролиферации клеточных систем [34]. С возрастом заболевания СОПР развиваются на фоне снижения слюноотделения и местной резистентности тканей, нарушения процессов дифференцировки и ороговения клеток эпителия, а также изменения микробиоценоза слизистой оболочки.

Даже при незначительных повреждениях СОПР, например, зубными протезами, у пожилых людей с нарушенной трофикой и у ослабленных общесоматическими хроническими заболеваниями больных нередко образуются болезненные, долго незаживающие, декубитальные язвы.

Наиболее часто у людей пожилого и старческого возраста диагностируется стоматалгия (до 72 % случаев), как правило, развившаяся на фоне сочетанных общесоматических заболеваний (гипертоническая болезнь, заболевания пищеварительного тракта, сахарный диабет, атеросклероз и многие другие) [33].

Кроме того, у лиц пожилого и старческого возраста выявляются заеды в углах губ (19 %) различного генеза: стрептококковые, вызванные грибами рода *Candida*, а также обусловленные уменьшением межальвеолярного расстояния (снижения «высоты» прикуса), которые характеризуются длительным течением и отсутствием тенденции к заживлению [33].

Пожилые люди нередко страдают также хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, который, как правило, связывают с рядом факторов риска [35].

Распространённость многих из существующих болезней СОПР увеличивается с возрастом людей. Особенно это относится к опасным для жизни болезням, имеющим тенденцию трансформироваться в злокачественные опухоли.

Наибольшее число исследований посвящено лейкоплакии полости рта, которая выявляется более чем у каждого десятого из обследованных, что с учётом потенциальной опасности этой болезни для жизни требует неотложных мер лечения и профилактики. Пик распространённости лейкоплакии приходится

на возраст 50–59 лет (27 % поражённых) и существенно не различается в зависимости от пола [35]. Аналогичные данные приводятся в монографии проф. J. Vanoszu [36] с уточнением, что в возрасте 70 лет и старше наблюдается уменьшение распространённости лейкоплакии, однако отмечается самый высокий процент перерождения её в рак (5,9 %).

Менее частое поражение слизистой оболочки рта, но опасное тем, что довольно часто перерождается в карциному, – эритроплакия, заболевание, возникающее как осложнение плоского лишая, пик которого приходится также на пожилую возраст: 60–80 лет.

Относительно пациентов пожилого возраста практикующий стоматолог чаще всего не может использовать общепринятую схему лечения того или иного стоматологического заболевания из-за имеющейся сопутствующей общесоматической патологии, что диктует необходимость поиска инновационных технологий для решения этой проблемы.

Организация в 1983 г. Международной ассоциации по геронтологии (IAG) положила начало развитию геронтостоматологии как

самостоятельного научного направления, после чего стал шире применяться термин «геронтостоматология» как название этой прикладной науки.

Однако следует отметить, что на фоне стремительно развивающейся и совершенствующейся в последние десятилетия стоматологической помощи гериатрическая стоматологическая помощь не столь успешна и требует дальнейшего развития [8].

Европейское региональное бюро ВОЗ определило цели стоматологического здоровья, которые должны быть достигнуты к 2020 г. Согласно им 90 % населения в возрасте 65–74 лет должны иметь полноценные зубные ряды (естественные или восстановленные протезами), при этом число беззубых лиц не должно превысить 1 % [3]. Достижение поставленной цели – серьёзная, но вполне выполнимая задача для врачей-стоматологов, владеющих совокупностью знаний, применяющих их в своей практической деятельности, а также осознающих, что пожилые больные заслуживают к себе исключительно бережного и внимательного отношения.

Список литературы

1. Проценко А.С. Потребность в стоматологической помощи лиц преклонного возраста с учетом состояния их зубочелюстной системы и соматического статуса / А.С. Проценко, Е.Г. Свистунова // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 11. – С. 188–190.
2. Линник Л.Н. Показатели стоматологического здоровья пациентов преклонного возраста / Л.Н. Линник // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 7–8. – С. 199–203.
3. Ткаченко Т.Б. Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта и губ : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.53 «Геронтология и гериатрия» / Т.Б. Ткаченко. – СПб., 2009. – 24 с.
4. Борисенко Л.Г. Обоснование долгосрочной целеориентированной комплексной программы лечебно-профилактической стоматологической помощи населению старших возрастных групп / Л.Г. Борисенко // Стomat. журн. – 2003. – № 3. – С. 9–11.
5. Борисенко Л.Г. Мониторинг основных показателей стоматологического здоровья / Л.Г. Борисенко // Стomat. журн. – 2004. – № 2. – С. 13–15.
6. Борисенко Л.Г. Компьютерная программа «Аденция» / Л.Г. Борисенко // Стomat. журн. – 2004. – № 3. – С. 16–19.
7. Борисенко Л.Г. Распространенность кариеса зубов и болезней периодонта, нуждаемость в стоматологической помощи пожилого населения Республики Беларусь / Л.Г. Борисенко // Белорусск. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 28–30.
8. Борисенко Л.Г. Анализ обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в Республике Беларусь / Л.Г. Борисенко // Мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 32–34.
9. Оценка эффективности программы стоматологической помощи пожилому населению Беларуси / Л.Г. Борисенко А.И. Гричанюк, А.В. Ковалевская, А.К. Шабловский // Мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 20–22.
10. Акулович А.В. Зубы на склоне лет (геронтостоматология) / А.В. Акулович, Л.Ю. Орехова // Мир медицины. – 1997. – № 8. – С. 29–30.

11. *Быкова И.А.* Результаты цитологического исследования отпечатков со слизистой полости рта у лиц пожилого возраста / И.А. Быкова, А.А. Агаджанян, Л.Д. Серова // *Клин. лаб. диагностика.* – 1999. – № 2. – С. 20–22.
12. Нестехиометрический апатит твердых тканей зубов человека: Возрастные изменения / О.В. Франк-Каменецкая, В.В. Толубцов, О.Л. Пихур [и др.] // *Записки Всероссийского минерального общества.* – 2004. – № 5. – С. 120–130.
13. *Кузьмина Э.М.* Стоматологическая заболеваемость населения России / Э. М. Кузьмина. – М.: Медицина, 1999. – С. 227–235.
14. An epidemiological study of dental health in a population of pensioners / I. Cassado, A. Gill Miguel, R. Lopez Jimenez [et al.] // *Aten. Primaria.* – 1990. – № 15. – P. 178–181.
15. *Вагнер В.Д.* Объемы и виды неотложной стоматологической помощи, оказываемой в амбулаторно-поликлинических условиях / В.Д. Вагнер, Р.А. Дистель, А.И. Матешук // *Маэстро.* – 2011. – № 5. – С. 65.
16. *Герберт Ф.* Пародонтология / Ф. Вольф Герберт, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
17. Полиморбидность какотягощающий фактор стоматологических проблем у пациентов пожилого и старческого возраста / Е.С. Михайлова, А.Л. Арьев, А.В. Цимбалстов [и др.] // *Клин. геронтология.* – 2008. – Т. 14, № 7. – С. 12–21.
18. *Данилевский Н.Ф.* Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К., 2000. – 462 с.
19. *Иванов В.С.* Заболевания пародонта // *Терапевтическая стоматология* / под ред. Е.В. Боровского, Ю.М. Максимовского. – М.: Медицина, 2001. – С. 365–458.
20. *Алимский А.В.* Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста Москвы и Подмосковья / А.В. Алимский, В.С. Вусатый, В.Ф. Прикулс // *Стоматология.* – 2004. – № 1. – С. 55–57.
21. *Кананович Т.Н.* Состояние тканей пародонта и факторы риска развития их болезней у лиц пожилого возраста / Т.Н. Кананович // *Совр. стоматология.* – 2009. – № 5. – С. 18–21.
22. *Пименов Ю.С.* Старение, старость, болезни // *Практическая гериатрия* / под ред. Г.П. Котельникова, О.Г. Яковлева. – Самара, 1995. – С. 24–29.
23. *Иванов В.С.* Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: МИА, 2001. – 300 с.
24. *Барер Г.М.* Неоперативные методы лечения пародонтита / Г.М. Барер, И.А. Овчинникова, С.В. Холодов // *Клин. стоматология.* – 2001. – № 2. – С. 60–62.
25. *Грудянов А.И.* Пародонтология. Современное состояние вопроса и направления научных разработок / А.И. Грудянов, Л.А. Дмитриева, Ю.М. Максимовский // *Стоматология.* – 1999. – № 1. – С. 31–33.
26. *Kinane D.* Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology / D.Kinane, P. Bouchard // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35. – Suppl. 8. – P. 333–337.
27. *Воложин А.И.* Иммуитет, типовые формы его нарушения и принципы коррекции: Метод. рекомендации / А.И. Воложин, Т.И. Сашкина, З.И. Савченко. – М., 1993. – 100 с.
28. *Логинова Н.К.* Патофизиология пародонта / Н.К. Логинова, А.И. Воложин. – М.: Медицина, 1993. – С. 80.
29. *Вишняков Н.И.* Изучение заболеваемости кариесом зубов по данным обращаемости населения за стоматологической помощью/ Н.И. Вишняков, Е.О. Данилов, Н.В. Прозорова // *Вестник С.-Пб. ун-та.* – 2007. – Сер. 11, вып. 4. – С. 133–142.
30. *Ольховская Е.Б.* Некоторые аспекты современной геронтостоматологии. Обзор литературы / Е.Б. Ольховская // *Стоматология для всех.* – 2003. – № 1. – С. 8–12.
31. *List W.* Анестезия у пожилых больных // *Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: (курс лекций)* / под ред. Э.В. Недашковского. – Архангельск–Тромсе, 1998. – С. 67–70.
32. *Волченкова Г.В.* Этиология, патогенез и распространённость кариеса корня / Г.В. Волченкова, В.П. Загороднова // *Математическая морфология. Электронный математический и*

медико-биологический журнал. – 2008. – Т. 7, Вып. 4. Режим доступа: <http://www.smolensk./user/sgma/MMORPH/N-20-html/volchenkova-1/volchenkova-1.htm>

33. *Копыл О.А.* Состояние слизистой оболочки полости рта в зависимости от возраста и соматического статуса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология», 14.03.02 «Патологическая анатомия» / О.А. Копыл. – СПб., 2011. – 25 с.

34. Оценка уровня дифференцировки клеток эпителия в отпечатках разных участков слизистой оболочки полости рта здоровых людей / Г.В. Банченко, О.Г. Акоюн, А.А. Агаджанян [и др.] // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 1. – С. 12–14.

35. *Борисенко Л.Г.* Особенности в распространенности болезней слизистой оболочки рта среди населения старших возрастных групп / Л.Г. Борисенко // Режим доступа: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=3189:2026-05-16-01-41-16&catid=158:12005&Itemid=52

36. *Vanocy J.* Oral leukoplakia / J. Vanocy. – Budapest: Akademiai Kiado, 1982. – 231 p.

I.I. Sokolova, N.M. Savel'seva

СТОМАТОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ЛІТНІХ ХВОРИХ

Досить різкі зміни в демографічній структурі суспільства, обумовлені процесом старіння населення, викликають закономірний інтерес до медичних проблем літніх людей. Зміна структури населення розширила коло проблем лікарів-стоматологів, визначивши завдання підвищення якості надання стоматологічної допомоги людям похилого та старечого віку як однієї з пріоритетних. У статті представлені відомості про стоматологічну захворюваність у осіб похилого віку, необхідні для оцінки потреби в різних видах стоматологічної допомоги даній категорії хворих.

Ключові слова: стоматологічна захворюваність, демографічна ситуація, літні хворі.

I.I. Sokolova, N.N. Savel'eva

DENTAL DISEASE PATIENTS AGED

Rather sharp changes in the demographic structure of the society due to the aging of the population, causing a natural interest in the medical problems of the elderly. Changes in the structure of the population expanded range of problems dentists, defining the task of improving the quality of dental care to people with middle and old age as a priority. This article provides information about dental disease in the elderly needed to assess needs in different types of dental care in these patients.

Key words: dental diseases, demographic situation, elderly patients.

Поступила 08.07.13