МІКРОБІОЛОГІЯ

УДК 579.84:579.86:616.381-002-089.168.1-06

А.Я. Циганенко, Н.І. Коваленко, Л.С. Габишева, О.Ю. Косілова

Харківський національний медичний університет

ЕТІОЛОГІЧНА РОЛЬ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Проаналізована частота виділення різних видів мікроорганізмів при інтраабдомінальних інфекціях. Визначено співвідношення мікроорганізмів, виділених в монокультурі та асоціаціях при даній патології. Визначені найбільш поширені асоціації при різних патологічних станах. Встановлено провідну етіологічну роль *E. coli* серед грамнегативних мікроорганізмів при інтраабдомінальних інфекціях.

Ключові слова: *умовно-патогенні мікроорганізми, інтраабдомінальні інфекції.*

Однією з найбільш складних проблем ургентної хірургії й інтенсивної терапії залишається лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини та їхніх ускладнень. Різко збільшилася кількість хворих з інфікованими формами панкреонекрозу, перфорацією шлунково-кишкового тракту, травматичними пошкодженнями органів черевної порожнини, перитонітом різної етіології. Летальність при цих патологічних процесах не має чіткої тенденції до зниження і коливається, за даними останніх років, від 19 до 70 % [1]. Тяжкі запальні і деструктивні ураження органів черевної порожнини є абдомінальними інфекційними захворюваннями, що нерідко призводять до розвитку некурабельного сепсису.

Інтраабдомінальні інфекції в хірургічних стаціонарах, які надають ургентну допомогу, приблизно у 90 % випадків мають позагоспітальне походження. Їхня етіологія зазвичай полімікробна, з участю грамнегативних і грампозитивних анаеробних і аеробних мікроорганізмів. Практично завжди виявляють змішану інфекцію, другим компонентом якої є анаероби, головним чином представники групи *Bacteroides fragilis* і рідше — *Clostridium perfringens* [2–4].

Перитоніт, найбільш часто реєстрована форма ускладненої інтраабдомінальної інфекції, є безпосередньою причиною смерті значного числа хворих з даною патологією. Такі особливості, як переважання деструктивних форм з тяжким перебігом, труднощі в діагностиці, виборі тактики лікування, велика частота діагностичних помилок, ускладнення, тривалі терміни тимчасової непрацездатності, складність клінічного прогнозу, часто неясність результату і висока летальність, ставлять перитоніт в один ряд з найбільш складними проблемами абдомінальної хірургії [5].

Метою даного дослідження було провести порівняльний аналіз етіологічної структури та визначити частку умовно-патогенних мікроорганізмів при різних гнійно-запальних процесах, ускладнених перитонітом, у відділенні хірургічного профілю.

Матеріал і методи. Обстежено 1186 хворих (886 чоловіків та 300 жінок) у віці від 18 до 75 років, які знаходились на лікуванні в Інституті загальної та невідкладної хірургії АМН України за період з 2000 по 2010 рік. Досліджені нозологічні одиниці: новоутворення, гостра кишкова непрохідність, захворювання жовчовивідних шляхів та підшлункової залози, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки з ускладненням, внутрішньочеревні абсцеси та гематоми, перитоніти, гострий апендицит, поранення та травми черевної порожнини, дивертикули та грижі.

© *А.Я. Циганенко, Н.І. Коваленко, Л.С. Габишева, О.Ю. Косілова, 2012*

Матеріалом для бактеріологічного дослідження були черевний ексудат, асцитична рідина, гнійні виділення післяопераційних ран, кров, мезентеріальні лімфовузли, мазки з дренажів, вміст абсцесів, порожнини позачеревного простору та холедоху.

Дослідження біоматеріалу хворих та інтерпретація отриманих результатів проводились відповідно до наказу МОЗ України № 59 від 10 лютого 2003 року. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили до виду і типу загальноприйнятими методами [6–8].

Результати та їх обговорення. Протягом 2000–2010 років у зазначеній групі хворих було ізольовано 1021 штам мікроорганізмів 20 видів. Мікробіологічна характеристика вмісту черевної порожнини за кількісним і якісним складом у хворих з різними нозологічними формами захворювань суттєво не розрізнялась. Переважала грамнегативна мікрофлора, яка складала при гострій кишковій непрохідності та перитонітах від 76,6 до 80 %, при захворюваннях жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, внутрішньочеревних абсцесах, гематомах, пораненнях і травмах черевної порожнини, дивертикулах та грижах від 69,5 до 73,5 %, а при гострому апендициті та новоутвореннях від 58 до 64 % (табл. 1).

Грампозитивні мікроорганізми виділялись при всіх нозологічних формах захворювань, але в меншій кількості, ніж грамнегативні, крім виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, де їх було трохи більше, ніж грамнегативних бактерій, — 50 % випадків. Серед грамнегативної мікрофлори переважала *E. coli*, яка при дивертикулах, грижах та гострій кишковій непрохідності висівалася в 53–54 % випадків, при захворюваннях жовчовивідних шляхів та підшлункової залози, гострому апендициті, внутрішньочеревних абсцесах, гематомах, новоутвореннях, а також при перитонітах — у 40–47 % випадків, при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, пораненнях і травмах черевної порожнини — у 30–32 %. Другою за значущістю була *P. aeruginosa*, яка найчастіше виділялась при пораненнях і травмах черевної порожнини та перитонітах (24–29 %), а при всіх інших формах інтраабдомінальної інфекції — в 10–21 % випадків.

Серед грампозитивних мікроорганізмів частіше за все збудниками інтраабдомінальної інфекції був *S. epidermidis*, який висівався у 28 % випадків при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, у 19 % — при апендицитах, у 10–14 % — при захворюваннях жовчовивідних шляхів та підшлункової залози, гострій кишковій непрохідності, пораненнях і травмах черевної порожнини та новоутвореннях і в 5,6–8,5 % — при внутрішньочеревних абсцесах, гематомах, перитонітах, дивертикулах і грижах.

Другим за частотою виділення був *S. aureus*, який найчастіше зустрічався при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гострих апендицитах, захворюваннях жовчовивідних шляхів, панкреатитах та внутрішньочеревних абсцесах — від 7 до 9 % випадків (табл. 1).

Виділені мікроорганізми зустрічалися як в монокультурі, так і в асоціаціях, але монокультури склали значну частину штамів (табл. 2). Так, при перитонітах, захворюваннях жовчовивідних шляхів і панкреатитах, гострій кишковій непрохідності, новоутвореннях, пораненнях і травмах черевної порожнини у 59–79 % випадків виділялась саме моноінфекція. При гострому апендициті, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, дивертикулах та грижах монокультура виділялась в 31–56 % випадків, але теж переважала над асоціаціями. Найчастіше реєструвалися двокомпонентні асоціації, які були представлені змішаною грампозитивною та грамнегативною мікрофлорою при апендицитах, виразковій хворобі, гострій кишковій непрохідності (71,4–100 % від загальної кількості виділених асоціацій). Такі асоціації складалися з *E. coli* та *S. epidermidis*, *S. aureus* чи *E. faecalis*.

Асоціації грамнегативних мікроорганізмів висівались переважно при захворюваннях жовчовивідних шляхів і панкреатитах (56 %), внутрішньочеревних абсцесах і гематомах (52 %), пораненнях і травмах черевної порожнини (80 %) та дивертикулах і грижах (100 %). Частіше за все вони складалися із *E. coli* та *P. aeruginosa* чи *E. coli* та *E. aerogenus*.

Змішані грампозитивні культури виділялися в незначній кількості лише при апендициті (14,2 %), перитоніті та захворюваннях жовчовивідних шляхів і панкреатитах (8 %). Отже, в етіологічній структурі інтраабдомінальних інфекцій у хворих хірургічного профілю продовжує зберігатись тенденція до переважної ролі грамнегативних мікроорганізмів у розвитку цих інфекцій. Основним збудником локальних і

Таблиця 1. Кількісний (процентний вміст) склад збудників

Вид мікроорганізмів	Апендициты	Панкреатити, холецистити	Виразкова хвороба з ускладненням	Внутрішньочеревні абсцеси та гематоми
Грамнегативні				
E. coli	43,0	40,0	28,0	43,6
P. aeruginosa	11,0	21,0	12,0	18,7
K. pneumonia	–	0,5	1,1	1,2
P. vulgaris	–	2,0	1,1	5,4
P. mirabilis	–	0,5	–	0,6
P. morganii	–	0,5	–	–
Enterobacter	–	0,5	–	–
Acinetobacter	–	–	–	–
E. aerogenus	4,0	5,3	2,3	3,6
всього штамів	58,0	69,5	44,0	73,3
Грампозитивні				
E. faecalis	3,0	7,4	7,0	7,8
E. faecium	1,0	2,0	2,3	0,6
E. cloacae	2,0	–	–	–
Enterococcus spp.	2,0	0,5	–	–
Staphylococcus spp.	–	–	–	–
S. aureus	8,4	7,4	7,0	9,0
S. epidermidis	19,0	9,6	28,0	5,4
S. saprophyticus	4,2	0,5	–	–
S. pyogenus	–	0,5	–	0,6
S. viridans	–	0,5	–	–
Micrococcus spp.	–	–	3,4	0,6
Candida	1,0	1,6	8,0	2,4
всього штамів	42,0	30,4	56,0	26,6

Таблиця 2. Частота виділення мікроорганізмів

Показники	Апендицити	Панкреатити, холецистити	Виразкова хвороба з ускладненням	Внутрішньочеревні абсцеси та гематоми
Монокультура*	68 (31,1 %)	137 (63,7 %)	66 (47,1 %)	116 (68,6 %)
Асоціації				
усього*	7 (3,2 %)	25 (11,6 %)	10 (7,1 %)	25 (14,7 %)
$Г^{+}+Г^{+}$**	1 (14,2 %)	2 (8 %)	–	–
$Г^{+}+Г^{-}$**	5 (71,4 %)	9 (36 %)	8 (80 %)	12 (48 %)
$Г^{-}+Г^{-}$**	1 (14,2 %)	14 (56 %)	2 (20 %)	13 (52 %)
із них:				
2-компонентні**	7 (100 %)	25 (100 %)	10 (100 %)	24 (96 %)
3-компонентні**	–	–	–	1 (4 %)
Відсутність росту*	143 (65,5 %)	53 (24,6 %)	64 (45,7 %)	28 (16,5 %)

Примітки: 1. $Г^{+}+Г^{+}$ — асоціації грампозитивних мікроорганізмів; $Г^{+}+Г^{-}$ — асоціації грампози-
2. Процентний склад розраховано відносно загальної кількості: * обстежених хворих; ** виділених

системних гнійно-запальних процесів була *E. coli*. Крім того, у частини обстежених хворих із всіх нозологічних груп виділити збудника в аеробних умовах не вдалося. Частіше за все відсутність росту відмічалася при апендицитах (65,5 % випадків), виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (45,7 %) та дивертикулах і грижах (37,7 %). Це може свідчити про анаеробний характер мікрофлори. За даними [2, 3, 9], абдомінальні хірургічні інфекції, як правило, мають полімікробну етіологію з можливою участю широкого спектра грампозитивних і грамнегативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів [10, 11]. Але недооцінювати анаеробну інфекцію не

інтраабдомінальних інфекцій (грамнегативні і грампозитивні мікроорганізми)

Гостра кишкова непрохідність	Перитоніти	Поранення і травми черевної порожнини	Дивертикули та грижі	Новоутворення
53,0	46,7	32,0	54,0	45,0
13,0	24,0	29,0	14,0	10,0
2,2	0,9	–	–	0,6
2,2	4,6	6,0	–	4,0
–	–	–	–	–
–	–	–	–	–
–	–	–	–	–
–	–	3,0	–	–
9,0	–	3,0	3,0	3,3
80,0	76,6	73,5	71,4	64,0
7,0	8,4	6,0	8,5	12
–	0,9	–	3,0	0,6
–	–	–	–	–
–	–	–	3,0	–
–	–	3,0	3,0	–
–	5,6	6,0	3,0	3,0
13,3	5,6	12,0	8,5	14,0
–	–	–	–	1,3
–	–	–	–	0,6
–	–	–	–	–
–	–	–	–	–
–	2,8	–	–	3,3
20,0	23,3	26,4	28,5	36,0

при інтраабдомінальних інфекціях

Гостра кишкова непрохідність	Перитоніти	Поранення і травми черевної порожнини	Дивертикули та грижі	Новоутворення
37 (61,6 %)	69 (59,4 %)	23 (79 %)	29 (56 %)	119 (64 %)
4 (6,6 %)	25 (21,5 %)	5 (17,2 %)	3 (6 %)	16 (8 %)
–	2 (8 %)	–	–	–
4 (100 %)	13 (52 %)	1 (20 %)	–	11 (69 %)
–	10 (40 %)	4 (80 %)	3 (100 %)	5 (31 %)
4 (100 %)	21 (84 %)	3 (60 %)	3 (100 %)	13 (81,2 %)
–	4 (16 %)	2 (40 %)	–	3 (18,7 %)
19 (31,6 %)	22 (19 %)	1 (3,4 %)	20 (37,7 %)	52 (28 %)

тивних та грамнегативних мікроорганізмів; $Г^{-}+Г^{-}$ — асоціації грамнегативних мікроорганізмів. асоціацій.

можна, тому що вона призводить до затяжного перебігу або генералізації процесу [12, 13], що позначається на якості лікування хворих і становить проблему госпітальних інфекцій.

Висновки

1. Протягом 2000–2010 рр. основним етіологічним чинником інтраабдомінальної інфекції була *E. coli*, яка виділялася як в монокультурі, так і в асоціаціях переважно з грампозитивними мікроорганізмами.

2. *P. aeruginosa* була другою за частотою виділення майже при всіх нозологічних одиницях.

3. Відсутність росту мікроорганізмів в аеробних умовах у значної кількості хворих

може свідчити про анаеробний характер збудників інфекції.

4. Недостатньо широке використання методичних підходів та доступних методів виділення анаеробів в практичних лабораторіях призводить до помилок в етіологічній діагностиці гнійно-запальних захворювань.

Перспективність дослідження. Доцільним і перспективним є вдосконалення мікробіологічної діагностики інтраабдомінальних інфекцій з урахуванням поліетіологічної структури збудників даних захворювань, які здебільшого представлені грамнегативними мікроорганізмами та асоціаціями аеробної та анаеробної мікрофлори.

Список літератури

1. *Зубков М. Н.* Клинико-фармакологическое обоснование применения ингибиторозащищенного цефалоспорина при тяжелых хирургических инфекциях / М. Н. Зубков // Фарматека. — 2003. — № 15. — С. 1–6.

2. Эффективность моксифлоксацина *in vitro* в отношении 900 аэробных и анаэробных изолятов у пациентов с инфекциями органов брюшной полости и с синдромом диабетической стопы / C. E. Edmiston, C. J. Krepel, G. R. Seabrook [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2004. — № 48. — P. 1012–1016.

3. *Blot S.* Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections / S. Blot, J. J. De Waele // Drugs. — 2005. — V. 65, № 12. — P. 1611–1620.

4. *Salivan S.* Моксифлоксацин становится стандартным методом лечения осложненных инфекций / S. Salivan // Inpharma. — 2005. — № 1472. — P. 13–14.

5. *Гостищев В. К.* Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. — М. : ГЭОТАР-мед, 2002. — 240 с.

6. *Зубков М. Н.* Неферментирующие бактерии: классификация, общая характеристика, роль в патологии человека. Идентификация Pseudomonas spp. и сходных микроорганизмов / М. Н. Зубков // Инф. антимикроб. терапия. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 4–15.

7. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий (аэробных и факультативно анаэробных) / [Вейант Р., Мосс У., Уивер Р. и др.]. — М. : Мир, 1999. — 791 с.

8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений : Приказ МЗ СССР от 22.04.85 № 535. — М., 1985. — 126 с.

9. Proposal of the genera Anaerococcus gen. nov., Peptoniphilus gen. nov. and Gallicola gen. nov. for members of the genus Peptostreptococcus / T. Ezaki, Y. Kawamura, N. Li [et al.] // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2001. — № 51. — P. 1521–1528.

10. Manual of clinical microbiology / [Murray P. R., Baron E. I., Yorgensen I. H. et al.]. — [8th ed.]. — Washington : ASM Press, 2003. — 421 p.

11. *Hedberg M.* Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe / M. Hedberg, C. E. Nord // Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — № 9. — P. 475–488.

12. *Bosshard P. P.* Turicibacter sangvinis gen. nov., sp. nov., a novel anaerobic / P. P. Bosshard, R. Zbinden, M. Altwegg // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2002. — № 52. — P. 1263–1266.

13. Characterization of Eubacterium-like strains isolated from oral infections / J. Downes, A. Mark, D. A. Spratt [et al.] // J. Med. Microbiol. — 2001. — № 50. — P. 947–951.

А.Я. Цыганенко, Н.И. Коваленко, Л.С. Габышева, О.Ю. Косилова

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Проанализирована частота выделения разных видов микроорганизмов в возникновении интраабдоминальных инфекций. Определено соотношение микроорганизмов, выделенных как в монокультуре, так и в ассоциациях. Выделены наиболее часто встречаемые ассоциации при разных патологических состояниях. Установлена ведущая роль *E. coli* среди грамотрицательных микроорганизмов при данной патологии.

Ключевые слова: *условно-патогенные микроорганизмы, интраабдоминальные инфекции.*

A.Ya. Tsyganenko, N.I. Kovalenko, L.S. Gabycheva, O.J. Kosilova

ECOLOGICAL ROLE OF OPPORTUNISTIC BACTERIA TO ORIGIN OF INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS

We analyzed the frequency of isolation of different microorganisms from patients with intra-abdominal infections, and determined correlation between bacteria are isolated from monoculture and bacteria are isolated from microbial associations. We isolated the most usual microbial associations from patients with different patologies, and made conclusion, that the role of *E. coli* for definite pathology in comparison with other Gram-negative microorganisms is direct.

Key words: *opportunistic bacteria, intra-abdominal infections.*

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-005.4-018.74-002-092:612.017.1

П.Г. Кравчун, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова, Б.О. Шелест, Д.В. Ольховський

Харківський національний медичний університет

МАРКЕРИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ І ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Проаналізовано дані літератури з проблеми вивчення факторів ризику ішемічної хвороби серця. В розвитку ішемічної хвороби серця найголовніше значення має атеросклероз вінцевих артерій серця, який виникає як реакція-відповідь на пошкодження ендотелію судин і відповідає за найпотужніший з відомих ендогенних вазодилятаторів — оксид азоту. Рівень фактора Віллебрандта в крові є патофізіологічно, експериментально і клінічно верифікованим маркером дисфункції ендотелію. Запальний процес при атеросклерозі є наслідком універсальної реакції-відповіді ендотелію на пошкоджуючу дію різних факторів ризику і, можливо, деяких інфекційних агентів.

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, ендотелій, запалення, цитокіни.*

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) набули глобального поширення, зайняли провідне місце серед усіх причин непрацездатності, інвалідизації й смертності населення. В Україні смертність від ССЗ складає 60,7 %, зокрема 900 випадків на 100 тис. населення [1].

Більшість ССЗ як у чоловіків, так і у жінок проявляється у віці старше 65 років. У цьому віковому періоді дані захворювання зумовлюють майже 85 % смертей. Ризик розвитку ССЗ у чоловіків значно вищий, ніж у жінок (49 % — чоловіки, 32 % — жінки у віці до 40 років). У чоловіків у 2–5 разів вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), ніж у жінок, а ризик інсульту — в 1,25 разу вищий. Ця різниця найбільш виразно спостерігається у віці до 65 років і значно змінюється після менопаузи, коли ризик розвитку ССЗ у жінок стає у 2–3 рази вищим за ризик у жінок того ж віку, але в доменопаузальному періоді [2].

В Росії смертність від ССЗ серед чоловіків і жінок працездатного віку більш ніж в 3–4 рази перевищує таку в окремих країнах Європи. При ІХС, яка займає перше місце серед причин смерті в економічно розвинутих країнах світу, морфологічною основою є атеросклероз [3].

В США за даними Фремінгемського дослідження, частота ІХС склала 8 % у чоловіків у віці 30–44 років, 18 % — в 55–62 роки; у жінок — відповідно 1,3 та 13 %. В Україні розповсюдженість всіх форм ІХС у чоловіків найвища у віці 60–69 років — 24,5 % та найменша у віці 20–29 років — 0,8 %. Ці дані свідчать і про велике соціально-економічне значення ІХС [4]. Стабільна стенокардія напруги є найбільш розповсюдженою формою ІХС [5].

Розвитку невідповідності між потребою в кисні та можливостями коронарного кровообігу забезпечити ці потреби сприяють такі основні патогенетичні фактори: спадковість, коронаросклероз, коронароспазм, порушення мікроциркуляції з утворенням тромбоцитарних агрегатів, тромбоз коронарних артерій. Найголовніше значення в розвитку ІХС має атеросклероз вінцевих артерій серця, на який припадає не менше 90 % випадків, всі інші причини складають близько 5 %.

© *П.Г. Кравчун, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова та ін., 2012*

Атеросклероз — це захворювання з фазами стабільності та нестабільності. Атеросклеротична бляшка складається із двох основних компонентів: атероматозного (ліпідного) ядра і сполучної тканини, яка забезпечує її стабільність. Атероматозне ядро обмежене від просвіту судини фіброзною капсулою, в якій є гладеньком'язові клітини і колаген [6].

Однією з найбільш популярних та аргументованих, що пояснює походження та прогресування атеросклерозу, є гіпотеза «відповідь на пошкодження». Згідно з цією гіпотезою атеросклеротичний процес виникає як реакція-відповідь на пошкодження ендотелію судин. У відповідності до цієї теорії виділяють послідовні етапи: перший — дисфункція та пошкодження ендотелію; другий — адгезія та діапедез моноцитів; третій — формування пінистих клітин; четвертий — міграція в інтиму і проліферація гладеньком'язових клітин судин. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) характеризується дисбалансом процесів релаксації та скорочення, анти- та прокоагулянтних властивостей, антипроліферативної та проліферативної активності [7].

Ініціатором атеросклеротичного процесу завжди є ушкодження ендотелію судинної стінки. За цих обставин настає денудація (оголення ендотелію артерій), порушуються бар'єрні властивості судинної стінки, зростає її проникність і, як наслідок, складові частини плазми крові (ліпопротеїди — ЛП, альбумін, фібриноген) інфільтрують інтиму судин, розвивається ліпоїдоз. І нині багато вчених вважають, що ініціатором атерогенезу є не стільки денудація ендотелію, скільки його дисфункція [8].

ЕД проявляється збільшенням адгезивності до лейкоцитів та тромбоцитів унаслідок посилення експресії генів, що кодують молекули клітинної адгезії (Е- і Р-селектини, VCAM, ICAM-1) [9]; збільшенням проникності ендотелію до білків плазми крові, зокрема ЛПНЩ [10]; збільшенням прокоагулянтних і зменшенням антикоагулянтних властивостей ендотелію; зменшенням утворення вазодилятаторів, зокрема оксиду азоту, і збільшенням продукування вазоконстрикторних речовин, унаслідок чого істотно порушується залежне від ендотелію розширення кровоносних судин; збільшенням синтезу і вивільненням цитокінів, хемокінів, факторів росту та інших біологічно активних речовин [11].

Термін дисфункція ендотелію (активація ендотелію) широко використовується для позначення комплексу функціональних і біохімічних змін ендотеліальних клітин, що справляють вплив на розвиток атеросклерозу, а на думку багатьох авторів, і започатковують розвиток цього процесу в судинній стінці.

З сучасних позицій ключовою ланкою в патогенезі атеросклерозу вважається дисфункція ендотелію. Відомо, що ендотелій не тільки утворює бар'єр між кров'ю і гладенькою мускулатурою судин, а й виробляє ряд вазоактивних речовин, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку і судинний тонус. Дисбаланс між чинниками, що забезпечують ці процеси, — ЕД — розглядають в даний час як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу [10, 12].

ЕД також відіграє суттєву роль у виникненні коронароспазму. У хворих з коронарним атеросклерозом ендотеліальна вазоактивна функція прогресивно погіршується починаючи від селективного порушення функції ендотелію до повної втрати ендотелійзалежної вазодилятації (ЕЗВД) [13].

Ендотелій судин є складним паракринним органом, який відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Його підтримка відбувається шляхом регулювання тонусу судин (рівновага між процесами вазодилятації та вазоконстрикції), будови судин (синтез та інгібування процесів проліферації) та місцевого запалення (синтез прота протизапальних факторів) [10].

Ендотелій судин відповідає за найпотужніший з відомих ендогенних вазодилататорів — оксид азоту (NO), який синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази: двома конститутивними; нейрональною, ендотеліальною (eNOS) і індуцибельною (iNOS) [14]. Існують два рівні секреції NO — базальний та стимульований. Постійна базальна продукція NO відіграє важливу роль у регулюванні тонусу судинної стінки, перешкоджаючи її констрикції.

В перетвореннях і функціонуванні оксиду азоту в живих системах важливу роль відіграють S-нітрозотіоли: по-перше, вони можуть виступати як депо і, по-друге, як транспортний засіб оксиду азоту і можуть забезпечувати перетворення нейтральних молекул оксиду азоту при фізіологічних значеннях pH в іони нітрозонію, стабілізувати і переносити останні в клітинах і тканинах.

Оксид азоту відіграє значну роль у регулюванні фізіологічних процесів, які від-

буваються в організмі. Серед ефектів NO найголовнішим є вазодилятація, хоча відомі й інші важливі властивості — NO гальмує проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин, запобігає процесу окиснення ЛПНЩ, гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів та лейкоцитів (моноцитів) на ендотеліальних клітинах, зниження вивільнення ендотеліну, ангіотензину II та промоутерів росту (тромбоцитарного фактора росту, трансформуючого фактора росту β-1), що формують антипроліферативну дію, зниження окислювальної проліферації ЛПНЩ, що перешкоджає формуванню пінистих клітин та прогресуванню атеросклерозу [15].

Сьогодні увага багатьох дослідників прикута до вивчення ролі фактора Віллебрандта в патогенезі атеросклерозу і зокрема ІХС [16]. По деяким даним, відсутність в крові тварин фактора Віллебрандта співпадає з відсутністю здатності до розвитку експериментального атеросклерозу.

Вперше повідомлення про фактор Віллебрандта як про маркер ураження ендотелію було сформульовано в 1975 році B. Boneu зі співавт. Гіпотеза базувалась на спостереженні, що пацієнти з периферичним атеросклерозом мали підвищений рівень фактора Віллебрандта і ступінь підвищення корелював з розповсюдженістю судинного ураження.

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що рівень фактора Віллебрандта в крові є патофізіологічно, експериментально і клінічно верифікованим маркером ЕД, що дозволяє оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при різних захворюваннях серцево-судинної системи [10, 17].

Доведено, що функції ендотелію порушуються раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу. В даний час ЕД вважається предиктором високого ризику ССЗ [10]. У численних дослідженнях показано, що несприятливий вплив практично всіх відомих факторів ризику атеросклерозу реалізується через дисфункцію ендотелію, причому ризик її розвитку підвищується в залежності від збільшення загального числа факторів ризику у пацієнта та їх комбінації [18].

Ураження судинної стінки — найбільш ранній етап розвитку атеросклеротичного процесу. Низка проспективних та ретроспективних досліджень показала, що порушення функціонального стану ендотелію частіше спостерігається у осіб, ідентифікованих як особи з високим ризиком розвитку атеросклерозу, та у пацієнтів із встановленою ІХС [19].

ЕД тісно пов'язана з порушенням метаболізму ліпідів. За нормальних умов ліпіди не проникають через ендотелій судин. При порушенні бар'єрної функції ендотелію під впливом різних факторів: гіперхолестеринемії, паління, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, гіпергомоцистеїнемії — спостерігається підвищення проникності його для ЛПНЩ, що сприяє атеросклеротичному процесу. Окислені ЛПНЩ пошкоджують ендотелій, стимулюють моноцити продукувати інтерлейкін (ІЛ)-1, фактор некрозу пухлин (ФНП)-α, які відіграють велику роль у формуванні атеросклеротичної бляшки [20].

При інфільтрації ліпідами інтими судин відбувається порушення синтезу NO ендотеліальними клітинами, що призводить до спазму судин, у тому числі й коронарних, і потенціює розвиток атеросклерозу [21]. Ремнантні частини, які утворюються при метаболізмі ліпопротеїнів, збагачених ТГ — хіломікронів і ЛПДНЩ, порушують функцію ендотелію та продукцію NO. Є дані, що високий рівень ЛПВЩ перешкоджає порушенню синтезу NO ендотеліоцитами [20].

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, що пов'язано з асоціацією факторів ризику — дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету. Воно часто супроводжується інсулінорезистентністю, що призводить до прискореного атерогенезу [22]. Окрім того, ожиріння супроводжується підвищенням рівня прозапальних факторів, таких як С-реактивний білок (С-РБ), цитокіни, фібриноген, а також рівня реніну в плазмі та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє ЕД, розвитку і прогресуванню атеросклерозу.

ЕД є генералізованим феноменом, який визначається на різних рівнях судинної системи. Вазомоторна реактивність судин, які є доступними для дослідження (артерії передпліччя, плеча), відображає стан ендотелію судин інших внутрішніх органів (у тому числі й коронарних артерій), вивчення яких потребує використання інвазивних методів [10].

Ендотеліальна функція коронарних артерій може бути оцінена інвазивно під час коронарографії [23]. У пацієнтів без ІХС ацетилхолін надає дозозалежну вазодилятацію, в той час як у пацієнтів з ІХС спостерігається парадоксальна вазоконстрикція,

що свідчить про ЕД. Контрольні проби проводять з ендотеліїнезалежними вазодилататорами, зокрема, нітрогліцерином.

Широко розповсюдженим неінвазивним методом оцінки вазодилятуючої функції ендотелію є проба з реактивною гіперемією [13]. Проба полягає в блокуванні кровотоку в плечовій артерії шляхом накладання на верхню третину плеча манжети з подальшою швидкою декомпресією. За допомогою ультразвуку високої частоти визначають зміну діаметра плечової артерії у відповідь на зростаючий потік крові (ЕЗВД). Одержані дані зіставляють з ендотеліїнезалежною вазодилятацією у відповідь на сублінгвальне застосування нітрогліцерину. Судинна реакція розглядається як патологічна у випадках, коли ЕЗВД становить менше 10 % від вихідного діаметра судини, а також у випадках, коли спостерігається вазоконстрикція. Даним методом було показано, що при збільшенні факторів ризику ССЗ порушення ЕЗВД найбільш виражені.

У дослідженнях продемонстровано зниження ЕЗВД у хворих з артеріальною гіпертензією і гіперхолестеринемією [24], у пацієнтів з ІХС, у осіб з обтяженою по атеросклерозу спадковістю, більшою мірою при поєднанні таких факторів ризику, як паління, гіперхолестеринемія і надлишкова маса тіла [15].

В останні роки особливого значення набула запальна теорія атерогенезу [6]. Справді, ознаки локального і, що слід підкреслити, системного неспецифічного запалення при атеросклерозі відмічаються з ранніх стадій ураження судинної стінки до моменту пошкодження і при дестабілізації атеросклеротичної бляшки [17]. При атеросклерозі в запальний процес залучаються декілька типів імунокомпетентних клітин, перш за все моноцити, Т- і В-лімфоцити, а клітинна взаємодія забезпечується хемоатрактантами та адгезивними молекулами, цитокінами [25].

Запальний процес при атеросклерозі є наслідком універсальної реакції — відповіді ендотелію на пошкоджуючу дію різних факторів ризику і, можливо, деяких інфекційних агентів. Такий погляд об'єднує дві популярні гіпотези: «відповідь на пошкодження» та запальну. Схожість атеросклерозу і запального процесу полягає в загальних гуморальних та клітинних реакціях, оскільки в них беруть участь ті ж клітини сполучної тканини: ендотеліальні та гладеньком'язові, фібробласти, моноцити, макрофаги, нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, тромбоцити. Адгезія нейтрофілів і моноцитів забезпечується одними молекулами взаємодії: інтегрини — на мембрані нейтрофілів та моноцитів, Е-селектин — на мембрані ендотелію та Р-селектин — на поверхні тромбоцитів. При обох процесах відбувається активна інфільтрація тканин циркулюючими в крові моноцитами й нейтрофілами. Вони беруть участь в утворенні активних форм кисню, супероксид-радикалів, посиленні перекисного окиснення ліпідів та білків [30]. Як при атеросклерозі, так і при запаленні руйнування фагоцитів веде до активації синтезу клітинами різних факторів взаємодії (хемоатрактанти і інтерлейкіни), а також проліферація ГМК та відкладання ліпідів [27].

Серед проблемних питань запалення і атеросклерозу залишається вплив порушень енергетичного обміну судинної стінки на розвиток її уражень. Апріорі можна виділити процеси, здійснення яких в осередках атерогенезу потребує витрат енергії. Існують докази, що проникнення ЛПНЩ в судинну стінку через неушкоджений ендотелій є енергозалежним процесом. З огляду на це постає питання: як впливають первинні порушення енергозабезпечення судинної стінки на процеси атерогенезу. А з урахуванням сучасних поглядів на атеросклероз як на процес хронічного запалення важливо знати, як впливають розлади енергетичного обміну на розвиток запалення взагалі. На жаль, остаточної відповіді на ці питання ще немає [28].

Субендотеліальне відкладання атерогенних ЛП, що викликає ряд реакцій, внаслідок яких проходить пошкодження судин, є ключовим моментом, який провокує атеросклероз. Під пошкодженням розуміють не механічну травму ендотелію, а його дисфункцію, яка проявляється у підвищенні проникності й адгезії, збільшенні рівня прокоагулянтних і судинозвужуючих факторів. При цьому цитокіни — медіатори імунозапального процесу за участю факторів росту координують клітинні взаємодії та модулюють функцію клітин в осередку атеросклеротичного ураження, сприяють накопиченню вільних радикалів та протеїназ і цим самим підтримують активне запалення в стінці артерії [29].

Відповідно до сучасних уявлень атеросклероз фундаментально не відрізняється від інших хронічних запальних фібропроліферативних хвороб. Для нього характерна

відсутність гранулоцитів в осередках уражень, натомість відбувається інфільтрація тканини кровоносних судин макрофагами: лімфоцитами. Роль сполучнотканинних клітин за цих обставин в артеріальній стінці відіграють гладеньком'язові клітини [30].

Якщо ушкоджуючі агенти не усуваються, не знищуються під час запального процесу, прогресують, то запалення втрачає своє значення і перетворюється в небажаний механізм розвитку патологічного процесу. При цьому стимулюються фібропроліферативні процеси, які через утворення своєрідного бар'єра відділяють осередок постійного впливу від оточуючої тканини [31].

При атеросклерозі, як і при інших запальних процесах, у плазмі крові істотно зростає концентрація прозапальних цитокінів, фібриногену і С-РБ — відомих маркерів запалення [26, 32]. Вважають, що така запальна реакція організму є ранньою ознакою атеросклерозу, тобто такого, що виникає за відсутностю інших клітинних ознак атеросклеротичних уражень [25, 33].

Активно вивчається роль С-РБ в атерогенезі, але це питання ще далеке від остаточного з'ясування. На сьогодні не зрозуміло, чи бере участь С-РБ у пошкодженні стінки судини, чи є тільки маркером тяжкості системного запалення та підвищеного ризику атеросклерозу.

У ряді клінічних робіт у сироватці крові хворих з ІХС виявлене підвищення рівнів ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та ІЛ-8, встановлено їхній зв'язок зі ступенем ураження коронарного русла, дестабілізацією перебігу захворювання [34, 35].

Високі рівні ФНП-α корелюють з підвищеним ризиком ССЗ [22]. Він синтезується великою різноманітністю клітин, включаючи макрофаги, ендотеліальні і гладенькоm'язові клітини. Разом з ІЛ-1 та інтерфероном-γ, ФНП-α стимулює продукцію ІЛ-6, основного індуктора синтезу С-РБ в печінці. Окрім того, він втягнутий у процес накопичення оксі-ЛПНЩ у атеросклеротичній бляшці і пов'язаний з її нестабільністю [36].

Аналіз даних патологоанатомічного матеріалу, проведений у хворих, які померли від ІХС, показав, що деструкція фіброзної покришки атеросклеротичної бляшки проявлялась у вигляді надриву у 35 %, розриву — в 50 %, внутрішнього надриву — у 9 %, ерозії — у 6 %. Розрив частіше всього спостерігався при стоншенні покришки. Характерним для нестабільної бляшки було те, що моноцити переважали над лімфоцитами [37].

Отже, атеросклеротичне пошкодження артерій викликає ішемію певних ділянок міокарда, випадіння їх з акту скорочення, перерозподіл навантаження на збережений міокард, розвиток гіпертрофії цього міокарда, а в подальшому і розтягнення гіпертрофованих ділянок. Ці особливості є основним субстратом для зміни функціональних, механічних, об'ємних характеристик серця при ІХС.

Таким чином, перебіг ішемічної хвороби серця та прогноз залежать від ряду факторів (ЕД, фактори запалення) і не є однозначними. Не чітко окреслені структурно-функціональні параметри міокарда залежно від наявності певних факторів ризику. В літературі відсутні вичерпні дані про роль ожиріння в перебігу ІХС залежно від форми і наявних факторів ризику. І подальші дослідження в цьому напрямі вкрай важливі як для розуміння процесів, що розвиваються в атеросклеротично зміненій судинній стінці, так і для пошуку ефективних засобів впливу на атерогенез.

Список літератури

1. *Коваленко В. М.* Демографія і стан здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко. — К., 2010. — 96 с.

2. *Schulze P. C.* Oxidative stress and atherosclerosis / P. C. Schulze, R. T. Lee // Current Atherosclerosis Reports. — 2005. — V. 7 (3). — P. 242–248.

3. *Оганов Р. Г.* Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 8. — С. 7–14.

4. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly — subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study / R. S. Vasan, L. M. Sullivan, R. Roubenoff [et al.] // Circulation. — 2003. — V. 107 (11). — P. 1486–1491.

5. *Waters D. D.* Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? / D. D. Waters, J. R. Guyton, D. M. Herrington // Amer. J. Cardiology. — 2004. — V. 93, № 2. — P. 154–158.

6. *Братусь В. В.* К вопросу о патогенезе атеросклероза / В. В. Братусь // Укр. кардіолог. журнал. — 2009. — № 3. — С. 103–104.

7. *Нетяженко В. З.* Ведення хворих із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента ST (згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Американської колегії кардіологів / В. З. Нетяженко, А. М. Гончар // Мистецтво лікування. — 2007. — № 6. — С. 59–61.

8. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях у пожилых. Часть 2. Сигнальные молекулы и патогенез атеросклероза / К. И. Прощаев, А. Н. Ильницкий, И. М. Кветной [и др.] // Клиническая медицина. — 2007. — № 12. — С. 4–7.

9. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis susceptible and resistant regions of human vasculature / G. Dai, R. K.-M. Mohammad, S. Natarajan [et al.] // P.N.A.S. — 2004. — V. 101, № 41. — P. 14871–14876.

10. *Davignon J.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. — 2004. — V. 109. — P. 27–32.

11. *Гитель Е. П.* Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е. П. Гитель, Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. — 2006. — № 6. — С. 10–16.

12. *Денисюк В. І.* Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Серце і судини. — 2006. — № 3. — С. 104–107.

13. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здорових и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю. И. Гурфинкель, Н. В. Кац, Л. М. Парфёнова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. — 2009. — № 32. — С. 38–43.

14. *Бондарь Т. Н.* Система L-аргинин/оксид азота и иммунитет / Т. Н. Бондарь // Експериментальна і клінічна медицина. — 2009. — № 3. — С. 4–8.

15. *Kreisberg R. A.* Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia / R. A. Kreisberg, A. Oberman // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2003. — V. 88, № 6. — P. 2445–2461.

16. *Серкова В. К.* Прогностическая значимость определения уровня маркеров воспалительной реакции при оценке риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца / В. К. Серкова, Л. А. Вознюк // Вісник проблем біології і медицини. — 2009. — Вип. 2. — С. 91–94.

17. *Simon D.* Assotiation studies between — 1185A/G von Willebrand factor gene polymorphism and coronary artery disease / D. Simon // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003. — V. 36, № 1. — P. 709–714.

18. *Лутай М. И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // Укр. кардіол. журнал. — 2007. — № 5. — С. 37–46.

19. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky, N. Gokce, J. F. Keaney [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 42. — P. 1149–1160.

20. *Коваленко В. М.* Холестерин, триглицериды, нарушение обмена липопротеинов — патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость в атерогенезе (обзор литературы и собственные исследования) / В. М. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Журнал АМНУ. — 2009. — № 4. — С. 685–725.

21. Cardiovascular risk factor profiles and endothelial function in coronary artery disease patients treated with statins / Y. Okura, M. Takao, B. Zhang, Y. Nakashima // Hypertens. Res. — 2004. — V. 27. — P. 723–729.

22. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / Біловол О. М., Ковальова О. М., Попова С. С., Тверетинов О. Б. — Тернопіль : ТДМУ — Укрмедкнига, 2009. — С. 300–301.

23. *Бахтияров Р. З.* Современные методы исследования функции эндотелия / Р. З. Бахтияров // Рос. кардиолог. журнал. — 2004. — № 2. — С. 76–79.

24. *Кательницкая Л. И.* Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции / Л. И. Кательницкая, Л. А. Хаишева, С. А. Плескачев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 6. — С. 17–22.

25. *Hansson G. K.* Inflammation? Atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. — 2005. — V. 352, № 4. — P. 1685–1695.

26. *Libby P.* Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libby, P. M. Ridker // Am. J. Med. — 2004. — V. 116. — P. 9–16.

27. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — V. 359 (20). — P. 2105–2120.

28. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / T. Pischon, C. J. Girman, F. M. Sacks [et al.] // Circulation. — 2005. — V. 112. — P. 3375–3383.

29. *Талаева Т. В.* Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардіол. журнал. — 2007. — № 5. — С. 101–110.

30. *Zannad F.* Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iragi // Heart Fail. Rev. — 2010. — V. 15. — P. 319–330.

31. *Oliveira G. H.* Novel serologic markers of cardiovascular risk / G. H. Oliveira // Current Atherosclerosis Reports. — 2005. — V. 7. — P. 148–154.

32. *Сєркова В. К.* Інструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця / В. К. Сєркова, Г. В. Побережна // Кровообіг та гемостаз. — 2010. — № 3. — С. 42–47.

33. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком / Е. В. Пашогина, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов, Ю. А. Карпов // Кардиология. — 2009. — № 4. — С. 40–45.

34. *Волков В. И.* Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / [В. И. Волков, В. И. Строна] ; под ред. О. Я. Бабака. — К. : Четверта хвиля, 2011. — 480 с.

35. Уровни цитокинов и острофазных реактантов воспаления при инфаркте миокарда у мужчин / С. В. Архипова, Н. А. Зорин, М. Ю. Янкин [и др.] // Клиническая медицина. — 2009. — № 12. — С. 20–27.

36. Оценка содержания С-РБ, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в крови больных ранним остеоартрозом коленных суставов / М. С. Светлова, Н. Н. Везикова, В. В. Ромашина [и др.] // Тер. архив. — 2009. — № 6. — С. 52–56.

37. *Марков Х. М.* Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х. М. Марков // Кардиология. — 2011. — № 3. — С. 86–94.

П.Г. Кравчун, А.Н. Шелест, Ю.А. Ковалёва, Б.А. Шелест, Д.В. Ольховский

МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Проанализированы данные литературы по проблеме изучения факторов риска ишемической болезни сердца. В развитии ишемической болезни сердца основное значение имеет атеросклероз венечных артерий сердца, который возникает как реакция-ответ на повреждение эндотелия сосудов и отвечает за наиболее мощный из известных эндогенных вазодилататоров — оксид азота. Уровень фактора Виллебрандта в крови — патофизиологично, экспериментально и клинически верифицированный маркер дисфункции эндотелия. Воспалительный процесс при атеросклерозе является следствием универсальной реакции-ответа эндотелия на повреждающее действие разных факторов риска и, возможно, некоторых инфекционных агентов.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, эндотелий, воспаление, цитокины.*

P.G. Kravchun, O.M. Shelest, Yu.O. Kovalyova, B.O. Shelest, D.V. Olchovsky

MARKERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

The literary data for the problems of the study ischemic heart disease risk factors are analysed. Atherosclerosis of the coronary arteries of heart plays one of the main role in formation ischemic heart diseases,which appears as a reaction-response to vascular endothelial damage and is responsible to the most powerful vasodilatators known as nitric oxide. The level of Willebrand factor in the blood is phatophisiological, experimentally and clinically verificated marker of endothelial dysfunction. The inflammatory process in atherosclerosis is a consequence of the universal reaction-response to the damaging effect of the endothelium of various risk factors, and possibly infectious agents.

Key words: *coronary heart disease, endothelium, inflammation, cytokines.*

УДК 616.24-003.6+616.233-002-036.1-003.6]:612.017.1

В.А. Капустник, О.Г. Мельник

Харківський національний медичний університет

ОЦІНКА СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ПНЕВМОКОНІОЗ І ХРОНІЧНИЙ ПИЛОВИЙ БРОНХІТ

Вивчено імуноглобуліновий і цитокіновий профілі, рівень антитіл до нативної ДНК у сироватці крові хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт. Встановлено підвищення вмісту IgA, IgM, IgE на фоні зниження IgG у пацієнтів. Специфічні зміни в імунологічному статусі хворих на пневмоконіоз визначаються суттєво збільшеним вмістом антитіл до нативної ДНК, ІЛ-4 на фоні незначного підвищення рівня інтерферону-γ і значного зменшення рівня фактора некрозу пухлини-α. Специфічні зміни при хронічному пиловому бронхіті полягають у суттєвому збільшенні вмісту інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини-α на фоні незначного збільшення ІЛ-4 і суттєвого — ІЛ-8. Доведено, що при пневмоконіозі переважають аутоімунні механізми, а при хронічному пиловому бронхіті — запальні та деструктивно-дегенеративні.

Ключові слова: *пневмоконіоз, хронічний пиловий бронхіт, імуноглобуліни, цитокіни, антитіла.*

Через значні етіологічні зміни та розширення спектра шкідливо діючих факторів на організм людини хвороби органів дихання становлять останнім часом одну з актуальних проблем професійної патології. Ураження легень пилової етіології займає не тільки значне місце у загальній структурі пульмонологічної захворюваності, але й лідирує серед професійних захворювань в Україні [1, 2]. У даний час практично не викликає сумнівів той факт, що запальні процеси у респіраторному тракті супроводжуються порушеннями імунологічної реактивності [3]. Сучасні дані щодо функціонування імунної системи за умов пневмоконіозу й хронічного пилового бронхіту (ХПБ) фрагментарні, іноді суперечливі, потребують поглибленого вивчення та уточнення. Відсутність надійних методів реєстрації ранніх симптомів указаних професійних захворювань визначається тим, що не розроблена єдина система оцінки дефектів імунної системи, що виникають за умов впливу факторів довкілля. Тому очевидною є необхідність проведення більш глибоких імунологічних обстежень з використанням сучасних методів клінічної імунології.

Метою даного дослідження було оцінити стан імунної системи у хворих на пневмоконіоз і ХПБ шляхом визначення імуноглобулінового й цитокінового профілів, рівня антитіл до нативної ДНК (нДНК).

Матеріал і методи. Було сформовано дві групи хворих з підтвердженим діагнозом пневмоконіоз і ХПБ. Пацієнти проходили обстеження й лікування в клініці інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету. В першу групу увійшло 67 хворих на пневмоконіоз, у другу — 25 хворих на ХПБ. Контрольну групу склали 24 практично здорових особи. Хворі і практично здорові особи за віком були зіставлені.

Вміст імуноглобулінів, цитокінів у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою відповідних тест-систем. Реєстрацію результатів щодо вмісту цитокінів проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм, концентрації в досліджуваних сироватках визначали графічно, шляхом побудови калібрувальних кривих «оптична щільність/концентрація» (D/C), використовуючи дані по концентраціях, указані для розчинів стандартів. Рівень антитіл до нДНК у сироватці крові визначали за допомогою тест-системи «ВектоДНК-IgGстип». Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій

© *В.А. Капустник, О.Г. Мельник, 2012*

Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [4].

Результати та їх обговорення. У хворих з ХПБ спостерігається зниження у сироватці крові порівняно з контролем вмісту IgG на 27 % на фоні підвищення IgA на 60 %, IgM на 44 %, IgE на 35 %. У хворих на пневмоконіоз рівень IgA, навпаки, мав тенденцію до зниження, але воно було недостовірним й складало 12 %. Для всіх інших імуноглобулінів простежувалася менш виражена динаміка: вміст IgM збільшувався на 25 %, IgE — на 23 %, а IgG — зменшувався на 18 %. Слід відзначити достовірне збільшення рівня IgA у хворих на ХПБ порівняно з хворими на пневмоконіоз (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові хворих на пневмоконіоз і ХПБ (M±m)

Показник	Контроль (n=24)	Хворі на пневмоконіоз (n=67)	Хворі на ХПБ (n=25)
IgA, г/л	1,77±0,13	1,56±0,14	2,84±0,33*#
IgM, г/л	1,09±0,11	1,36±0,11*	1,57±0,16*
IgG, г/л	12,45±1,27	10,16±1,12	9,08±0,93*
IgE, МЕ/мл	67,53±6,41	83,16±8,42*	91,15±9,14*

Примітка. p<0,05: * достовірність порівняно з контролем; # порівняно з хворими на пневмоконіоз. Тут і в табл. 2, 3.

Зниження вмісту IgA при пневмоконіозі можна пояснити, з одного боку, пригніченням системи фагоцитозу, з іншого — підвищенням при даній патології кількості бактеріальних агентів і токсинів, з якими цей імуноглобулін специфічно зв'язується. Підвищення IgA при ХПБ є досить характерною зміною при пилових захворюваннях легень [5]. Виявлене зниження IgG слід розглядати як зменшення потреби в опсонізації бактерій на реакції зв'язування комплементу. Це може бути, на нашу думку, результатом десенсибілізації внаслідок елімінації мікробних агентів. Зменшення у сироватці крові IgG можливе й внаслідок прямого зв'язування з протеїнами мікроорганізмів у респіраторному тракті. Підвищення IgM можна пояснити стійкою антигенною відповіддю і важливою роллю у протимікробному імунітеті. Підвищення вмісту IgE, ймовірно, пов'язане з впливом в умовах промислового середовища не тільки пилу, але й речовин з подразнювальною і сенсибілізуючою дією. При формуванні асептичного гранулематозного типу запалення при професійних хворобах легень відбувається зв'язування промисловим алергеном специфічного IgE, фіксованого на високоафінних IgE-рецепторах першого типу. Це, у свою чергу, викликає активацію тучних клітин і базофілів, які індукують і підтримують алергічну реакцію у верхніх і нижніх відділах респіраторного тракту за допомогою IgE-залежного механізму [6].

Результати щодо цитокінового профілю в обстежуваних хворих наведені у табл. 2.

У хворих з пневмоконіозом спостерігалося зниження рівня інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) на 60 % порівняно з контролем. У хворих з ХПБ цей показник знижувався ще більше (на 77 %) і залишався достовірно зниженим й порівняно з хворими на пневмоконіоз (на 42 %). ІЛ-1β, що є прозапальним цитокіном, має чисельні загальні ефекти і може сприяти розвитку системного характеру патологічного процесу шляхом формування аутоантитіл і підвищення концентрації в крові С-реактивного білка. Зниження цього показника у нашому випадку є критерієм хронічного перебігу запального процесу в бронхолегеневій системі як при пневмоконіозі, так і при ХПБ.

Таблиця 2. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на пневмоконіоз і ХПБ, (M±m) пг/мл

Показник	Контроль (n=24)	Хворі на пневмоконіоз (n=67)	Хворі на ХПБ (n=25)
ІЛ-1β	26,34±2,53	10,59±1,12*	6,18±0,64*#
ІЛ-4	34,16±3,32	96,49±10,07*	46,19±5,32*#
ІЛ-8	17,56±1,65	36,21±4,05*	51,20±4,88*#
ФНА-α	55,41±5,48	33,63±3,27*	92,63±8,97*#
ІНФ-γ	186,90±19,10	208,40±19,30	443,50±43,90*#

Як маркер аутоімунних, алергічних процесів розглядають ІЛ-4. Він несе відповідальність за активацію гуморального ланцюга імунної системи, стимулює проліферацію й диференціювання В-клітин, синтез загального IgE, інгібує моноцити і макрофаги, продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 і фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) [6]. У хворих з пневмоконіозом у сироватці крові рівень ІЛ-4 суттєво підвищувався (на 182 %) порівняно з контролем, тоді як у хворих з ХПБ збільшення цього показника складало лише 35 % і залишалося достовірно зниженим порівняно з пневмоконіозом на 52 %. За рекомендаціями виробника тест-системи рівень ІЛ-4 при ХПБ знаходився у межах норми (допустима норма до 50 пг/мл). Відомо, що ІЛ-4 є прямим антагоністом інтерферону-γ (ІНФ-γ) — маркера підгострого й хронічного запалення [6].

При пневмоконіозі вміст у сироватці крові ІНФ-γ мав тенденцію до незначного недостовірного підвищення; при ХПБ цей показник суттєво збільшувався порівняно з контролем (на 137 %), при цьому він був достовірно збільшеним й порівняно з пневмоконіозом (на 113%). Суттєве підвищення в сироватці крові хворих на ХПБ концентрації ІНФ-γ на фоні практично незмінного рівня ІЛ-4 переконливо свідчить про переважання запальних процесів у перебігу даної нозологічної форми пилових хвороб легень. Суттєве підвищення вмісту ІЛ-4 на фоні незначного збільшення ІНФ-γ при пневмоконіозі відображає можливе переважання аутоімунних механізмів розвитку даної патології.

У хворих на пневмоконіоз простежувалося достовірне збільшення концентрації у сироватці крові ІЛ-8 на 106 % порівняно з контрольною групою. При ХПБ цей показник збільшувався ще більше (на 192 %) і залишався достовірно підвищеним й порівняно з пневмоконіозом (на 41%). Відомо, що ІЛ-8 продукується моноцитами і макрофагами, виконує роль індуктора гострих запальних реакцій, стимулює адгезивні властивості і хемотаксис нейтрофілів [7]. Цікавими виявилися результати щодо вмісту ФНП-α. Так, у пацієнтів з пневмоконіозом його вміст у сироватці крові достовірно знижувався на 39% порівняно з контролем. Низькі рівні ФНП-α можуть бути пов'язані з недостатньою стимуляцією макрофагального захисту організму. При ХПБ спостерігалося, навпаки, підвищення його рівня на 67 %. У цих пацієнтів рівень ФНП-α достовірно збільшувався на 175 % порівняно з пневмоконіозом, що підтверджує розвиток запалення та клітинну деструкцію тканин. Крім того, збільшення концентрації ФНП-α добре узгоджується з динамікою ІЛ-4 у сироватці крові. Відомо, що підвищення синтезу останнього інгібує продукцію ФНП-α.

Імунна система в нормі має здатність виробляти антитіла до більшості власних антигенів у сироватці крові [8]. Порушення механізмів імунорегуляції може призвести до розвитку аутоімунних процесів з підвищенням у сироватці крові антитіл до власних антигенів організму, що звичайно супроводжується патологічними змінами у різних органах і тканинах. Для більшості аутоімунних захворювань характерним є підвищення вмісту в сироватці крові антитіл до нДНК. Це, у свою чергу, розглядається як один з факторів розвитку аутоімунних процесів [9]. Результати визначення антитіл до нДНК у сироватці крові хворих на пневмоконіоз і ХПБ наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Вміст антитіл до нДНК у сироватці крові хворих на пневмоконіоз і ХПБ (M±m)

Групи	Антитіла до нДНК
Контроль (n=24)	5,84±0,64
Хворі на пневмоконіоз (n=67)	12,96±1,35*
Хворі на ХПБ (n=25)	8,42±0,89*#

Як свідчать дані табл. 3, у хворих на пневмоконіоз рівень антитіл до нДНК достовірно збільшувався на 122 % порівняно з контролем. При ХПБ вміст антитіл також мав тенденцію до достовірного збільшення, але воно було менш вираженим і складало в середньому 44 %. Також при цьому рівень антитіл до нДНК залишався достовірно зменшеним на 35 % порівняно з пневмоконіозом. Отже, рівень антитіл до нДНК свідчить про наявність деструктивно-дегенеративних процесів аутоімунного ґенезу, більш виражених при пневмоконіозі.

Таким чином, отримані результати свідчать про порушення функціонування імунної системи за умов пневмоконіозу і ХПБ. У формуванні реакції-відповіді на пиловий вплив суттєве значення має стан загальної імунологічної реактивності організму і місцевого імунітету бронхолегеневої системи. Аналіз отриманих результатів відображує не тільки загальні, а й специфічні імунні механізми формування пневмоконіозу і ХПБ.

Висновки

1. Для пневмоконіозу і хронічного пилового бронхіту характерна однонаправлена зміна імуноглобулінового профілю сироватки крові, найбільш виражена при хронічному пиловому бронхіті: підвищення вмісту IgA, IgM, IgE на фоні зниження IgG.

2. Досліджувані профзахворювання супроводжуються підвищенням вмісту в сироватці крові антитіл до нативної ДНК, особливо у випадку пневмоконіозу.

3. Визначення цитокінового профілю сироватки крові виявляє при пневмоконіозі збільшення вмісту ІЛ-4 на фоні незначного підвищення ІНФ-γ і значного зменшення рівня ФНП-α; при ХПБ — збільшення вмісту ІНФ-γ, ФНП-α на фоні незначного збільшення ІЛ-4 і суттєвого — ІЛ-8.

4. При пневмоконіозі переважають аутоімунні механізми розвитку захворювання (що підтверджується суттєвим підвищенням антитіл до нДНК, ІЛ-4, ІЛ-1β на фоні незначного збільшення ІНФ-γ), тоді як запальні процеси виражені слабко.

5. При формуванні хронічного пилового бронхіту максимально вираженими є запальні та деструктивно-дегенеративні механізми розвитку захворювання.

6. При пневмоконіозі запальні процеси переважають над аутоімунними, а при хронічному пиловому бронхіті, навпаки, аутоімунні над запальними.

7. Як інформативні, прогностично-значущі показники оцінки стану імунної системи у хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт можна вважати: інтерферон — маркер підгострого і хронічного запалення, ІЛ-4 — маркер аутоімунної патології, антитіла до нативної ДНК — критерій деструктивно-дегенеративних і аутоімунних процесів. Їх можна використовувати у профілактиці та визначенні перебігу, прогнозу та лікуванні профзахворювань пилової етіології.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на дослідження ролі окремих показників стану імунної системи у хворих на пилові захворювання легень з метою більш ефективної первинної і вторинної профілактики цих захворювань.

Список літератури

1. *Карнаух Н. Г.* Актуальные вопросы профессиональной пылевой патологии легких / Н. Г. Карнаух, Т. А. Ковальчук. — К. : Книга, 2004. — 104 с.

2. *Зиц В. Р.* Клинико-рентгенологическая диагностика болезней органов дыхания: общая врачебная практика / В. Р. Зиц, С. В. Зиц. — М. : Логосфера, 2009. — 148 с.

3. *Дуева Л. А.* Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний / Л. А. Дуева // Медицина труда и пром. экология. — 2003. — № 6. — С. 5–10.

4. *Лакин Г. Ф.* Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М. : Высш. шк., 1990. — 154 с.

5. *Дуева Л. А.* Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний / Л. А. Дуева // Медицина труда и пром. экология. — 2003. — № 6. — С. 5–10.

6. *Казмірчук В. Є.* Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 528 с.

7. Клиническая иммунология : руководство для врачей / под ред. Е. И. Соколова. — М. : Медицина, 1996. — 272 с.

8. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals / S. Lacroix-Desmazes, S. V. Kaveri, L. Mouthon [et al.] // J. Immunol. — 1998. — V. 216. — P. 117–137.

9. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus / M. R. Arbuckle, J. A. James, K. F. Kohlhase [et al.] // Scand. J. Immunol. — 2001. — V. 54. — P. 211–219.

В.А. Капустник, О.Г. Мельник

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПЫЛЕВЫМ БРОНХИТОМ

Изучен иммуноглобулиновый и цитокиновый профили, уровень антител к нативной ДНК в сыворотке крови больных пневмокониозом и хроническим пылевым бронхитом. Выявлено повышение содержания IgA, IgM, IgE на фоне снижения IgG у пациентов двух заболеваний. Специфические изменения в иммунологическом статусе больных пневмокониозом определяются значительным повышением содержания антител к нативной ДНК, ИЛ-4 на фоне незначительного повышения уровня интерферона-γ и значительного снижения фактора некроза опухоли-α. Специфические изменения при хроническом пылевом бронхите проявляются в значительном повышении уровней интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α на фоне незначительного повышения ИЛ-4 и существенного — ИЛ-8. Доказано, что при пневмокониозе преобладают аутоим-

мунные механизмы, а при хроническом пылевом бронхите — воспалительные и деструктивно-дегенеративные.

Ключевые слова: *пневмокониоз, хронический пылевой бронхит, иммуноглобулины, цитокины, антитела.*

V.A. Kapustnyk, O.G. Melnik

IMMUNITY EVALUATION IN PATIENTS WITH PNEUMOCONIOSIS AND CHRONIC DUST BRONCHITIS

Immunoglobulin and cytokine profiles, level of antibodies to native DNA were studied in blood serum from patients with pneumoconiosis and chronic dust bronchitis. Elevation of IgA, IgM, IgE on the background of lowering of IgG in patients was revealed. Specific changes in immunity of patients with pneumoconiosis are defined by significant elevation of antibodies to native DNA, IL-4 on the background of slight increase of interferon-γ and substantial decrease of tumor necrosis factor-α. Specific changes in case of chronic dust bronchitis are manifested by significant increase of interferon-γ and tumor necrosis factor-α levels on the background of small elevation of IL-4 and substantial growth of IL-8. It was proofed, that in case of pneumoconiosis autoimmune processes predominate, while in case of chronic dust bronchitis inflammatory and destructive-degenerative changes prevail.

Key words: *pneumoconiosis, chronic dust bronchitis, immunoglobulines, cytokines, antibodies.*

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 614.2:616.379-008.64-053.2

В.А. Огнєв, Л.І. Чумак, Н.М. Федак

Харківський національний медичний університет

АСПЕКТИ ОПТИМІЗАЦІЇ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Наведені результати комплексного медико-соціального дослідження по проблемі оптимізації системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом. Досліджували компоненти стану здоров'я: якість життя дітей з цукровим діабетом, фактори ризику виникнення даної патології, організація медико-санітарної допомоги. Запропонована оптимізація системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом передбачає стандартизацію, управління ресурсами, технологією та результатом через розробку клінічних настанов та клінічних протоколів для раціонального використання ресурсів охорони здоров'я.

Ключові слова: *цукровий діабет, діти, якість життя, фактори ризику, прогнозування ризику, медична допомога, стандартизація, управління якістю.*

Управління якістю медичної допомоги виводить галузь охорони здоров'я на новий сучасний рівень. Діючі підходи щодо забезпечення якості у системі охорони здоров'я засновані на принципах контролю, а стурбованість щодо фінансових витрат на медичні послуги низької якості зробили необхідним перехід до принципу управління процесом, який передбачає вимірювання та оцінювання якості надання медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 31.03.08 № 166 затвердив Концепцію управління якістю медичної допомоги населенню України на період до 2010 року [1]. Важливим є забезпечення оптимального ступеня упорядкування управління шляхом розробки та впровадження вимог, норм та правил, що має здійснюватись завдяки розвитку стандартизації в системі охорони здоров'я. Управління якістю медичної допомоги базується на Галузевій програмі стандартизації медичної допомоги, яка має здійснюватись шляхом розробки і впровадження в повсякденну медичну практику клінічних настанов та клінічних протоколів. Розроблені методичні засади стандартизації медичної допомоги, які викладені у методичних рекомендаціях «Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (I, II)» та «Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги» [2–6].

Впровадження нових медичних технологій і форм організації роботи в дитячій ендокринології відбувається на основі таких державних документів, як Державна цільова програма «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки та Накази МОЗ України «Про удосконалення організації надання ендокринологічної допомоги населенню України» [7–9]. Враховуючи сучасні медичні технології та вимоги до розробки нових медичних технологій [10–13], необхідно проводити роботу з оптимізації процесу надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет дітям. Значного прогресу у лікуванні хворих можна досягти за умов створення та забезпечення належного функціонування системи профілактики, діагностики та лікування, широкого застосування сучасних медичних технологій, впровадження в практичну діяльність стандартів надання медичної допомоги [14–19].

© *В.А. Огнєв, Л.І. Чумак, Н.М. Федак, 2012*

Метою роботи була розробка аспектів оптимізації системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом.

Матеріал і методи. Комплексне медико-соціальне дослідження стану об'єкта дослідження проводилось з використанням суцільного та вибіркового методів збору інформації. В дослідженні брали участь дві групи дітей віком від народження до 18 років, мешканці м. Харкова. До першої групи ввійшли діти, що хворіють на цукровий діабет, до другої — здорові діти, що не мають хронічної патології. Досліджували компоненти стану здоров'я дітей: якість життя, фактори ризику виникнення патології, організацію медико-санітарної допомоги. Дослідження базувалось на системному підході та аналізі. Для анкетування дітей використовували соціологічний метод, для збору, обробки та оцінювання отриманої інформації — статистичний, для дослідження факторів ризику та розробки методики прогнозування — метод прогнозування. Для оцінювання стану організації та якості медичної допомоги використовували соціологічний та метод експертних оцінок. Прогнозування ризику виникнення захворювання проводили із застосуванням послідовної діагностичної процедури А. Вальда, що передбачає послідовне накопичення інформації до певного порога, який визначає належність дитини до групи підвищеного ризику розвитку цукрового діабету. Для дослідження якості життя була розроблена спеціальна методика, що базується на рекомендаціях та вимогах ВООЗ щодо 6 основних складових критеріїв цього поняття. Інформація щодо дотримання стандартів діагностики, лікування та диспансерного спостереження отримана за даними соціологічного опитування та експертного оцінювання. Отримані в результаті дослідження дані стали основою для розробки оптимізованої системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом, яка проводилась методом моделювання.

Результати. На основі дослідження якості життя, факторів ризику та особливостей організації медико-санітарної допомоги дітям з цукровим діабетом розроблені аспекти оптимізації системи управління якістю медичної допомоги, що відповідають досягненням сучасної медичної науки.

Необхідним на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я є дослідження якості життя як важливої характеристики для оцінювання ефективності медичної допомоги. Визначення рівня якості життя та найбільш значущих обмежень у різних сферах життєдіяльності дитини дозволить оптимізувати управління якістю. Дослідження якості життя дітей з цукровим діабетом показало, що цей показник знаходиться на рівні 63,9 % та залежить від обмежень у харчуванні, психологічній та духовній сферах, у суспільному та повсякденному житті, від фізичних обмежень. Вивчення цього показника у динаміці дозволить реалізувати управління результатами та досягти більш високої якості результату обслуговування пацієнта.

Дослідження організації медико-санітарної допомоги дітям з цукровим діабетом встановило особливості диспансерного спостереження, а саме: ретельне відвідування пацієнтами дитячого ендокринолога (оцінка експертів — 4,18) і менш ретельне — стоматолога, дитячого невролога та дитячого офтальмолога (оцінки експертів — 3,79; 3,63 та 3,52 відповідно). Найвищий рівень дотриманості протоколу надання медичної допомоги у досліджуваних медичних закладах визначений щодо контролю рівня глюкози крові (4,25) та рівня глікозильованого гемоглобіну (3,96) і меншою мірою щодо інших передбачених документом досліджень. Результати соціологічного дослідження встановили достатньо високий рівень планових звертань по лікувально-профілактичну допомогу до дитячих ендокринологів амбулаторно-поліклінічних закладів — (81,8±2,5) %, значну частку консультативної роботи лікарів-ендокринологів стаціонарів, до яких звертаються (82,7± 2,5) % усіх опитаних, та незадовільно низький рівень планових візитів до дитячого нефролога, дитячого невролога, дитячого офтальмолога: протягом року до цих фахівців звертаються лише (22,5±2,7), (52,4±3,3) та (72,3±2,9) % відповідно — та психолога, якого відвідують лише (12,1±2,1) % дітей.

За результатами оцінювання задоволеності пацієнтів медичною допомогою найкращі результати отримали лікарі-ендокринологи спеціалізованих ендокринологічних відділень лікарень: на «відмінно» оцінили їхню роботу (63,6±3,2) % батьків, на «добре» — (20,3±2,6) %, а найнижчі оцінки задоволеності отримали офтальмологи, нефрологи та невропатологи. Оптимізація управління якістю результату передбачає більш вагому роль пацієнтів у цьому процесі. Має бути зворотний зв'язок від пацієнтів та їхніх батьків щодо задоволеності якістю

медичної допомоги та рівня проінформованості щодо проблеми цукрового діабету.

Підвищення рівня якості медичної допомоги можна встановити за оцінкою якості життя та задоволеності пацієнтів наданою допомогою, що потребує підготовки спеціалістів з оцінки якості медичної допомоги, які будуть володіти методиками дослідження як якості життя хворих на цукровий діабет дітей, так і методиками дослідження задоволеності пацієнтів медичною допомогою.

Поглиблене вивчення факторів ризику розвитку цукрового діабету дозволило виявити фактори ризику, які відповідно до показника сили впливу 3 % та більше враховувались як значущі. Найбільш вагомі серед біологічних факторів — це наявність рідних з цукровим діабетом у родоводі дитини (сила впливу — 7 %), наявність хронічних захворювань у матері та хвороб перших місяців вагітності (сила впливу кожного фактора — 3 %), серед психологічних факторів — стресові ситуації у родині (сила впливу — 6 %), а серед соціальних факторів — відсутність занять спортом, недотримання режиму харчування (сила спливу кожного фактора — 4 %), особливості літнього відпочинку та незначна частка гарячого харчування протягом дня (сила впливу кожного фактора — 3 %). Таким чином, провідна роль у розвитку цукрового діабету у дітей належить таким факторам, як обтяжена спадковість, наявність стресів, відсутність занять спортом та недотримання режиму харчування. Отримані дані покладені в основу прогнозування ризику виникнення цукрового діабету у дітей та виділення контингентів з високим ризиком формування ендокринної патології серед дитячого населення. Методика прогнозування включає розробку прогностичної таблиці для визначення належності дитини до певної групи ризику щодо виникнення цукрового діабету, що містить фактори ризику, їхні градації та прогностичні коефіцієнти та внесена до оптимізованої системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом.

При розробці клінічних настанов та клінічних протоколів пропонується додати до алгоритму надання медичної допомоги методику прогнозування розвитку захворювання на доклінічній стадії, що дозволить визначити належність дитини до певної групи ризику та оптимізувати роботу з профілактики цукрового діабету. Методики прогнозування розвитку ускладнень цукрового діабету у дітей мають бути у складі технологій надання медичної допомоги.

Оптимізація системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом передбачає врахування сучасних досягнень медичної науки. Метою оптимізації є надання якісної медичної послуги, яка вважається такою, якщо відповідає досягненням сучасної науки та передової практики, позитивно впливає на здоров'я пацієнта, задовольняє його потреби згідно зі стандартами, які визначаються сертифікатом відповідності. В основу структурно-функціональної моделі оптимізації системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом покладений циклічний процес, що розпочинається з етапу визначення проблеми, етапу планування вирішення проблеми, організації системи для виконання рішень та контролю. Діяльність по забезпеченню якості медичної допомоги проводиться через управління ресурсами, технологією та результатом, що на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я здійснюється через стандартизацію медичних технологій, акредитацію та ліцензування закладів охорони здоров'я.

Висновки

Оптимізація якості медичної допомоги дітям з цукровим діабетом — це динамічний процес, в ході якого мають задовольнятись потреби суспільства в якісній медичній допомозі та покращуватись якість життя пацієнтів. Реалізація запропонованих аспектів оптимізації системи управління якістю медичної допомоги дітям з цукровим діабетом дозволить керувати захворюванням в режимі планових відвідувань та госпіталізацій. Пропонується врахувати результати медико-соціального дослідження цукрового діабету у дітей при перегляді стандартів надання медико-санітарної допомоги дітям з цим захворюванням, а також при розробці клінічних рекомендацій по профілю даної патології.

Список літератури

1. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я України на період до 2010 року. Наказ МОЗ України від 31.03.08 № 166.

2. План заходів на виконання Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я на період до 2010 року. Наказ МОЗ України від 25.06.08 № 340.

3. Про затвердження Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2010 року. Наказ МОЗ України від 25.06.08 № 341.

4. Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша). Наказ МОЗ України від 19.03.09 № 102/18.

5. Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга). Наказ МОЗ України від 03.11.09 № 798/75.

6. Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги. Наказ МОЗ України та НАМН України від 11.03.11 № 141/21. — Режим доступу :
http://document.ua/pro-zatverdzhennja-metodichnih-rekomendacii-unifikovana-metodoc50703.html.

7. Про удосконалення організації надання ендокринологічної допомоги населенню України. Наказ МОЗ України від 28.03.06 № 175/23.

8. Про удосконалення організації надання ендокринологічної допомоги населенню України. Наказ МОЗ України від 01.10.07 № 609.

9. Про затвердження Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки. Постанова Кабінету міністрів України від 19 серпня 2009 р № 877. — 7 с. — Режим доступу :
http://ovu.com.ua/articles/2469-pro-zatverdzhennya-derzhavnoyi-tsilovoyi-programi.

10. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины / Триша Гринхальх /пер. с англ. ; — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.

11. Изучение качества жизни детей — важнейшая задача современной педиатрии / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, С. А. Валиуллина [и др.] // Рос. педиатрич. журнал. — 2005. — № 5. — С. 30–34.

12. *Рудзький С. Л.* Сучасний стан надання ендокринологічної допомоги населенню України / С. Л. Рудзький // Охорона здоров'я України. — 2008. — № 1 (29). — С. 220–221.

13. *Степаненко А. В.* Стандартизация в системе здравоохранения / А. В. Степаненко // Вісник стоматології. — 2000. — № 2. — С. 56–58.

14. *Баєва О. В.* Менеджмент в галузі охорони здоров'я : навчальний посібник / О. В. Баєва. — К. : Центр учбової літератури, 2008. — 640 с.

15. *Бобрик М. І.* З досвіду організації медичної допомоги хворим на ендокринну патологію у Техасі / М. І. Бобрик // Науковий вісник медичного університету ім. О. О. Богомольця. — 2006. — № 3. — С. 241–242.

16. *Лехан В. М.* Сучасна модель управління якістю медичної допомоги в Україні (структурно-процесійний підхід) / В. М. Лехан, О. Л. Зюков // Охорона здоров'я України. — 2008. — № 1 (29). — С. 28–33.

17. Менеджмент в здравоохранении / [Петрова Н. Г., Вишняков Н. И., Пенюгина Е. Н. и др.]. — М., 2009. — 256 с.

18. *Москаленко В. Ф.* Сучасні тенденції, проблеми і стратегія розвитку громадського здоров'я в Україні / В. Ф. Москаленко, О. В. Грузєва, Л. І. Галієнко // Науковий вісник медичного університету ім. О. О. Богомольця. — 2008. — № 1. — С. 63–76.

19. *Романюк Л. М.* Інформаційні аспекти оцінки якості та ефективності медичної допомоги / Л. М. Романюк // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2003. — № 3. — С. 46–48.

В.А. Огнев, Л.И. Чумак, Н.Н. Федак

АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Приведены результаты комплексного медико-социального исследования по проблеме оптимизации системы управления качеством медицинской помощи детям с сахарным диабетом. Исследовали компоненты состояния здоровья: качество жизни детей с сахарным диабетом, факторы риска возникновения данной патологии, организация медико-санитарной помощи. Предложенная оптимизация системы управления качеством медицинской помощи детям с сахарным диабетом предполагает стандартизацию, управление ресурсами, технологией и результатом через разработку клинических установок и клинических протоколов для рационального использования ресурсов здравоохранения.

Ключевые слова: *сахарный диабет, дети, качество жизни, факторы риска, прогнозирование риска, медицинская помощь, стандартизация, управление качеством.*

V.A. Ognev, L.I. Chumak, N.N. Fedak

ASPECTS OF OPTIMISATION OF THE QUALITY MEDICAL SERVICE MANAGEMENT FOR CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

The results of complex medico-social investigation for problem of optimization of system management of quality medical service for children with diabetes mellitus are presented. The components of health state as quality of life of children with diabetes mellitus, risk factors of diabetes mellitus, organisation of medicosanitary service were studied. The optimization of system management of quality medical service for children with diabetes mellitus, which was proposed to provide the standardization, management of resources, technologies and results using efficiently resources of health protection.

Key words: *diabetes mellitus, children, life quality, risk factors, risk forecasting, medical service, standardization, management of quality.*