

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

**ВІСНИК**

**ASAK**

**НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**науково-практичний журнал**  
**заснований в 1993 р.**

**4 (45)**

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

Амосова К.М. (Київ), Андрейчин М.А. (Тернопіль), Бігуняк В.В. (Тернопіль), Білозецька С.І. (Тернопіль),  
Бакалюк О.Й. (Тернопіль), Боднар Я.Я. (Тернопіль), Бойчук А.В. (Тернопіль), Бондаренко Ю.І. (Тернопіль),  
Вадзюк С.Н. (Тернопіль), Венгер І.К. (Тернопіль), Волков К.С. (Тернопіль), Гнатюк М.С. (Тернопіль),  
Голяченко О.М. (Тернопіль), Гудима А.А. (Тернопіль), Дзюбановський І.Я. (Тернопіль), Дикан І.М. (Київ),  
Дрижак В.І. (Тернопіль), Звершхановський Ф.А. (Тернопіль), Кіт О.М. (Тернопіль), Климиук С.І. (Тернопіль),  
Кондратюк В.А. (Тернопіль), Кузів П.П. (Тернопіль), Лисенко Г.І. (Київ), Лобода В.Ф. (Тернопіль),  
Мороз Г.С. (Тернопіль), Мисула І.Р. (Тернопіль), Посохова К.А. (Тернопіль),  
Маллінгер Р. (Відень), Стародуб Є.М. (Тернопіль), Файфура В.В. (Тернопіль), Хміль С.В. (Тернопіль),  
Чабан О.С. (Тернопіль), Шідловський В.О. (Тернопіль), Шманько В.В. (Тернопіль), Яшан О.І. (Тернопіль)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

Вайнштейн С. (Лейпциг), Вовк І.Б. (Київ), Губський Ю.І. (Київ), Дусчанов Б.А. (Ургенч),  
Зіменковський Б.С. (Львів), Книшов Г.В. (Київ), Ковешніков В.Г. (Луганськ), Курський М.Д. (Київ),  
Ковальчук Л.Я. (Тернопіль), Мінцер А.П. (Київ), Нейко Є.М. (Івано-Франківськ),  
Сміян І.С. (Тернопіль), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Цимбалюк В.І. (Київ),  
Чекман І.С. (Київ), Швед М.І. (Тернопіль), Ярема І.В. (Москва)

**До відома авторів!**

Рішенням Президії ВАК України журнал "Вісник наукових досліджень"  
перереєстровано і внесено до переліку видань, у яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт з медицини

**Шеф-редактор - Жулкевич І.В.**  
**Комп'ютерна верстка - Пілат А.В.**

ТДМУ "УКРМЕДКНИГА"  
Тернопіль - 2006

ЗМІСТ-CONTENTS

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ  
ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ, ПОЄДНОНОЇ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ  
ІНШИХ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ, В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

*Лисенко Г.І., Родонежська Ю.В.* ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ЛІПІДНОГО ОБ-МІНУ.....5

*Дзвонковська Т.Т.* ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ПРИ КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ, АСОЦІЙОВАНИХ З *HELICOBACTER PYLORI*.....7

*Федів О.І., Оліник О.Ю.* ВИРАЗКОВА ХВОРОБА ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ.....8

*Міщук В.Г., Маковецька Т.І., Масюк Н.А., Гоцуляк А.І.* ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕАМБЕРИНУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ІНТОКСИКАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ.....9

*Паліброда Н.М., Федів О.І.* ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕНЬ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА У ВИНИКНЕННІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ.....11

*Швед М.І., Лихацька Г.В., Лихацька Т.В., Нецюк О.Г.* МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНІ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ ТА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ.....13

*Зоря Л.В., Лазарчук Т.Б., Михайлів Л.М.* РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ПРОГРЕСУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ.....14

*Стародуб Є.М., Ільєсова О.В.* ЕНТЕРАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КИСНЮ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ.....15

*Бабінець Л.С.* КАЛЬЦИТРИОЛ ЯК ПОКАЗНИК ГЛИБИНИ ОСТЕОДЕФІЦИТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ.....17

*Глушко Л.В., Лапковський Е.Й.* СТАН МОТОРИКИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИЦЕТЕЛОМ.....19

*Лобода В.Ф., Бутницький Ю.І.* ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОВАНОЇ ОБЛІПИХОВОЇ ОЛІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ПОЄДНОНОЇ З ХВОРОБАМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ.....21

*Лобода В.Ф., Миколенко А.З.* ПРОФІЛАКТИЧНІ ОГЛЯДИ – ОСНОВА ФОРМУВАННЯ ДИСПАНСЕРНИХ ГРУП СІМЕЙНИМ ЛІКАРЕМ.....24

*Губська О.Ю.* ХРОНІЧНА ДІАРЕЯ ЯК ФАКТОР ВИСОКОГО РИЗИКУ НАЯВНОСТІ ЦЕЛІАКІЇ.....26

*Софронова О.М.* СТАН КАЛЬЦІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ПХЕС У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ.....27

*О. С. Заячківська, М.Р. Гжегоцький, О.М. Гаврилюк, З. Слівовський, С. Контурек* МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕЗОФАГЕАЛЬНОГО БАР'ЄРУ ПРИ ДІЇ МЕЛАТОНІНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ.....28

*Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б.* ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ.....29

*Кувів П.П., Ярема Н.З., Михайлів Л.М., Верещагіна Н.Я, Бількевич Н.А, Руда М.М.* УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ –МІШЕНЕЙ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ.....31

*Маковецька Т.І.* СТАН ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ У ЖІНОК.....32

*Шкробот С.І., Сохор Н.Р.* ПРЕПАРАТ “НООФЕН” У ЛІКУВАННІ АСТЕНОДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ФОНІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....34

ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

*Вітенко І.С., Капшитар Ю.Г., Григоренко І.А.* НЕОБХІДНІСТЬ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ УРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ.....36

*Гінчицька Л.В.* ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ОСТЕОПОРІЗ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ.....37

*Фастовець О.О.* ОСОБЛИВОСТІ СТИРАННЯ ЗУБІВ ПРИ РІЗНИХ pH СЕРЕДОВИЩА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....39

*Садляк О.В., Чоп'як В.В., Качмарська М.О., Бідюк М.М., Любінець Л.А.* ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ СТІНКИ АОРТИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСЕМІЇ.....41

<b>Тимків І.С. КОРЕКЦІЯ ГЕСТАЦІЙНОЇ АВТОІМУННОЇ ТИРЕОПАТІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СЕЛЕНУ.....</b>	<b>44</b>	<b>Лисенко Г.І., Маяцька О.В., Яценко О.Б. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПІДЛІТКІВ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ ВІД ВЕГЕТАТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ.....</b>	<b>81</b>
<b>Кишакевич І.Т., Дмитришин Л.М., Чернега Т.В. ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ..</b>	<b>46</b>	<b>Корнацький В.М., Сілантьєва О.В., Талаєва Т.В. ЕТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПРАВОВІ ПИТАННЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>84</b>
<b>Денисенко О.І. ВПЛИВ ХРОНОДЕТЕРМІНОВАНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ХАРАКТЕР ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ.....</b>	<b>48</b>	<b>Потяженко М.М., Скрипник І.М., Соколюк Н.Л., Люлька Н.О., Гопко О.Ф., Шепітько К.В. ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЕТИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ.....</b>	<b>86</b>
<b>Михальчук В.М., Дівоча В.П., Гоженко А.І. ДИНАМІКА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ВІРУСУ ГРИПУ В...</b>	<b>51</b>	<b>Бобров В.О., Давидова І.В., Боброва О.В., Самойленко Т.О. КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ БІСОКАРДУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ.....</b>	<b>88</b>
<b>Пасієшвілі Л.М., Андруша А.Б. ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОХОНДРОЗУ ТА ХРОНІЧНОГО КОЛІТУ ЧИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ...54</b>	<b>54</b>	<b>Заремба Є.Х., Зімба О.О. СИНДРОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЯК ВІРОГІДНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕВМАТИЗМУ.....</b>	<b>90</b>
<b>Швед М.І., Мазур Л.П. ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВОБЕНЗИМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ.....</b>	<b>55</b>	<b>Глушко Л.В., Чаплинська Н.В. КОРЕКЦІЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРЕПАРАТАМИ СИМВАСТАТИНУ І КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ.....</b>	<b>91</b>
<b>Черноброва О.І. КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ АНЕМІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ КОМБІНАЦІЄЮ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА ТА ВІТАМІНУ В12.....</b>	<b>58</b>	<b>Вакалюк І.П., Клименко В.І., Клименко А.О. АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ТА СТАН ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В АСПЕКТІ ТРИВАЛОЇ ЛІПІДЗНИЖУЮЧОЇ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ.....</b>	<b>93</b>
<b>Погорелов В.М., Брек В.В., Іванців В.М. ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЇЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА КОРЕКЦІЯ.....</b>	<b>60</b>	<b>Потабашний В.А. МІЖШЛУНОЧКОВИЙ ЕЛЕКТРОМЕХАНІЧНИЙ АСИНХРОНІЗМ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ ОБСТРУКТИВНОЮ ХВОРОБОЮ ЛЕГЕНЬ.....</b>	<b>96</b>
<b>Ташук В.К., Ілашук Т.О., Турубарова-Леунова Н.А., Поліщук О.Ю., Окіпняк І.В. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.....</b>	<b>62</b>	<b>Лизогуб В.Г., Волошина О.О., Бондарчук О.М., Левіщенко О.С. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ Х.....</b>	<b>98</b>
<b>Скрипник Н.В., Боцюрко В.І., Бабенко І.Г., Костіцька І.О. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ.....</b>	<b>64</b>	<b>Василюк В.В., Гаврилюк М.Є., Василюк В.М., Боднар Л.П., Кравчук Н.В. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ АСОЦІЙОВАНОЇ З HELICOBACTER PYLORI.....</b>	<b>99</b>
<b>Бабінець Л.С. ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОТАБЛЕТОК СТЕВІЇ «СТЕВІЯСАН» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ.....</b>	<b>68</b>	<b>Губіна Н.В. ДОБОВЕ МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.....</b>	<b>102</b>
<b>Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Мартинюк Л.П., Мазур Л.П., Літовкіна З.І., Сидоренко О.Л., Вербицька О.В., Швед Л.В. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ ІНСУЛІНІВ ЗАТ „ІНДАР” У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ.....</b>	<b>70</b>	<b>Марущак М.І., Андрейчин С.М. МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.....</b>	<b>104</b>
<b>Приймак А.В. ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІТА-МЕЛАТОНІНУ ТА ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ.....</b>	<b>73</b>	<b>Швед М.І., Тофан І. П., Радецька Л.В., Вівчар Н.М., Зубанюк В.М. ЗАСТОСУВАННЯ ВОБЕНЗИМУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ АВТОІМУННИХ УСКЛАДНЕННЯХ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА....</b>	<b>107</b>
<b>Корнага С.І. ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ (ХЛС) – НАЙБІЛЬШ ЧАСТА БЕЗПОСЕРЕДНЯ ПРИЧИНА СМЕРТІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ.....</b>	<b>77</b>		
<b>Кужко М.М., Процик Л.М. СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА ЯК ВАРІАНТ ГОСТРОГО ПЕРЕБІГУ САРКОЇДОЗУ...79</b>	<b>79</b>		

*Швед М.І., Смачило І.В., Гаврилюк М.Є., Гевко О.В., Усинська О.С.* КОРЕКЦІЯ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА.....110

*Швед М.І., Гриценко С.Й.* КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ РИТМУ СЕРЦЯ ТА ЗМІН ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ.....112

*Нейко Є.М., Глушко Л.В., Яцишин Р.І., Кожевнікова І.В., Скрипник Л.М.* ПОРУШЕННЯ АГРЕГАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ.....114

*Лихацька Т.В.* ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ І ОСТЕОДЕФІЦИТ.....116

# ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ, ПОЄДНАНОЇ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ ІНШИХ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ, В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Лисенко Г.І., Родонежська Ю.В.

## ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ – У статті розглянуте питання закономірності поєднання холестерозу жовчного міхура та ішемічної хвороби серця у хворих з порушенням ліпідного дистрес-синдрому та вплив порушення ліпідного обміну на функціональний стан жовчного міхура та корекції порушень, що виникають.

ДІАГНОСТИКА І ЛЕЧЕННЯ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В СОЧЕТАННІ С ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА – В статье рассмотрены вопросы закономерности сочетания у больных холестероза желчного пузыря и ишемической болезни сердца с позиции липидного дистресс-синдрома и влияние нарушения липидного обмена на функциональное состояние желчного пузыря и коррекции нарушений, которые развиваются.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GALLBLADDER CHOLESTEROSIS IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH LIPID METABOLISM DISORDERS – In article the problem of regularity combination in patients of the gallbladder cholesterosis and ischemic heart disease from the position of the lipid distress-syndrom and an influence of the lipid metabolism disorders on the functional condition of the gallbladder and correction of disorders that develop are discussed.

**Ключові слова:** холестероз, атеросклероз, ішемічна хвороба серця.

**Ключевые слова:** холестероз, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

**Key words:** cholesterosis, atherosclerosis, ischemic heart disease.

**ВСТУП** Актуальність даного дослідження полягає у широкому розповсюдженні патології жовчного міхура серед населення. Ланки розвитку атеросклерозу та холестерозу жовчного міхура є аналогічними. Часте поєднання холестерозу жовчного міхура з різноманітними проявами атеросклерозу перш за все, ішемічною хворобою серця (ІХС), а також порушеннями ліпідного обміну, додатково доводить їх етіологічну та патогенетичну спільність.

Холестероз жовчного міхура є однією з найбільш доведених причин зниження скоротливої здатності жовчного міхура внаслідок відкладення ліпоїдних компонентів і, насамперед, ефірів холестерину в стінці жовчного міхура. Некалькульозний холестероз є передстадією, а його калькульозна форма – синонімом жовчнокам'яної хвороби.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** Вивчення впливу порушень ліпідного обміну на функціональний стан жовчного міхура та серцево-судинної системи та корекція порушень, що виникають.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ 1.** Прослідкувати закономірність поєднання у хворих холестерозу жовчного міхура та ішемічної хвороби серця з позиції ліпідного дистрес-синдрому. **2.** Оцінити ефективність лікування холестерозу жовчного міхура в поєднанні з ІХС шляхом комбінованого застосування у хворих препаратів групи урсодезоксихолевої кислоти, препаратів групи статинів, та базисної терапії ІХС на тлі гіполіпемічної дієти.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** В дослідженні приймали участь 49 (100%) хворих з дифузною формою холестерозу жовчного міхура, стенокардією напруження I-II ФК СН 0-I стадії та дисліпідемією. Вік хворих становив 40 - 65 років (51,6±0,9 років).

Всі хворі були обстежені за наступною схемою до та після лікування: об'єктивне обстеження (скарги, огляд), загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (білірубін, АлТ, АсТ, загальний холестерин, тригліцериди, в-ліпопротеїни, ЛФ, ГГТП, глюкоза крові), УЗД печінки та жовчного міхура, ЕКГ, ехокардіографія, велоергометрія.

У всіх хворих були присутні наступні скарги: гіркота у роті зранку, відрижка, нудота, блювання, відчуття важкості у епігастральній ділянці, больові відчуття у ділянці правого підребер'я, метеоризм, порушення випорожнень, біль у ділянці серця, задишка, порушення ритму серця.

При вивченні стану показників ліпідного спектра крові хворих було виявлено: підвищення рівня загального холестерину (ХС) (6,47±0,27 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (4,46±0,24 ммоль/л), тригліцеридів (1,87±0,16 ммоль/л) та зниження рівня ХС ЛПВЩ (1,17±0,11 ммоль/л). Переважала гіперліпідемія ІІБ типу (38 (77,5%) хворих).

Дані УЗД жовчного міхура свідчили, що у всіх 49 (100%) хворих були виявлені наступні зміни з боку жовчного міхура: потовщення стінки (3мм і більше), зменшення скоротливості, збільшення густини міхурової жовчі, збільшення щільності стінки. Переважання гіпотонії спостерігалось у 47 (95,9%) хворих.

Дослідження біохімічного складу міхурової жовчі хворих показало наявність підвищення вмісту ХС жовчі (6,95±0,16 ммоль/л), зниження рівня жовчних кислот (32,36±1,04 ммоль/л), зниження холато-холестеринового коефіцієнта (4,70±0,15).

Всім хворим було призначено наступне лікування: · гіполіпемічна дієта; · препарати урсодезоксихолевої кислоти 1 капсула 250 мг х 4 рази на добу через 1 годину після їди; · препарати групи статинів у дозі 20 мг х 1 раз на добу на ніч; · базисне лікування ІХС. Лікування тривало 6 місяців.

Через 6 місяців у хворих спостерігалось: зменшення скарг, зміна показників ліпідного спектра крові поліпшення функціонального стану жовчного міхура, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Так, у хворих спостерігалось зниження рівня загального ХС крові (5,12±0,32 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (3,06±0,29 ммоль/л), тригліцеридів (1,72±0,14 ммоль/л), підвищення рівня ХС ЛПВЩ (1,29±0,12 ммоль/л) (табл.1). Тенденція до нормалізування ліпідного спектра крові була більш виражена і спостерігалась у 39 (79,6%) хворих (успішна та частково успішна терапія), з них, зниження загального ХС та ХС ЛПНЩ до цільового рівня спостерігалось у 29 (59,2%) хворих. Частково успішним ефект терапії був у 10 (20,4%) хворих (загальний холестерин знизився більше, ніж на 10 % від вихідного рівня загального холестерину). У 10 (20,4%) хворих II групи тенденція до нормалізування показників ліпідного спектра крові також спостерігалась, але була менш вираженою (рівень загального ХС знизився менше, ніж 10% від вихідного рівня).

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові протягом 6 місяців.

Показники	Здорові (n = 20) (100%)	n = 49 (100%) хворих		
		До початку лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Холестерин, ммоль/л	4,73±0,19	6,47±0,27*	5,72±0,25**	5,12±0,32**
ЛПНГ, ммоль/л	2,69±0,23	4,46±0,24*	3,68±0,31**	3,06±0,29**
ЛПВГ, ммоль/л	1,32±0,12	1,17±0,11*	1,23±0,13	1,29±0,12
Тригліцериди, ммоль/л	1,59±0,15	1,87±0,16*	1,79±0,18	1,72±0,14

\* - p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб;

\*\* - p<0,05 порівняно з показниками до початку лікування.

При проведенні УЗД жовчного міхура була виявлена позитивна динаміка – поліпшення функціонального стану жовчного міхура. Відповідність в ході проведення комбінованого лікування достовірному критерію холестерозу жовчного міхура (**нормалізація або регрес ймовірних ультразвукових критеріїв при медикаментозній дехолестеринізації**) спостерігалась у 32 (65,3 %) хворих. У 9 (18,3 %) хворих, спостерігалось поліпшення функціонального стану жовчного міхура, але відповідність достовірному критерію холестерозу жовчного міхура (**нормалізація або регрес ймовірних ультразвукових критеріїв при медикаментозній дехолестеринізації**) не була вираже-

ною. Можливо, цим хворим, як і іншим 8 (16,4%) хворим даної групи (у яких динаміка поліпшення функціонального стану жовчного міхура була слабо вираженою), потрібен більший термін лікування для досягнення відповідності достовірному критерію холестерозу жовчного міхура.

Вивчення показників біохімічного складу міхурової жовчі показало зниження рівня ХС жовчі (4,23±0,13 ммоль/л), підвищення рівня жовчних кислот (48,38±1,43 ммоль/л), підвищення холато-холестеринового коефіцієнту (11,43±0,37). Таким чином, для міхурової жовчі було характерне: підвищення рівня жовчних кислот жовчі в 1,6 раза, значне зниження рівня холестерину жовчі в 1,6 раза, підвищення Х/Х коефіцієнту в 2,4 раза (табл.2).

Таблиця 2. Дані вмісту жовчних кислот, холестерину та показники Х/Х коефіцієнта міхурової жовчі хворих на холестероз жовчного міхура в поєднанні з ІХС.

Показники	Здорові (n=20) (100%)	n = 49(100%) хворих		
		Порція В		
		До початку лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Жовчні кислоти (ммоль/л)	47,07±2,04	32,36±1,04*	44,70±1,15**	48,38±1,43**
Холестерин (ммоль/л)	3,35±0,12	6,95±0,16*	5,63±0,12**	4,23±0,13**
Холато-холестериновий коефіцієнт	14,05±0,36	4,70±0,15*	7,93±0,17**	11,43±0,37**

\* - p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб;

\*\* - p<0,05 порівняно з показниками до початку лікування.

Аналіз параметрів біохімічного спектра крові та біохімічного спектра жовчі показав наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем загального ХС крові, ХС ЛПНЦ, тригліцеридів та рівнем ХС жовчі, а також наявність зворотного кореляційного зв'язку між ХС жовчі та концентрацією ХС ЛПВЦ крові. Отримані дані кореляційного аналізу свідчать про тісний патогенетичний взаємозв'язок між дисліпідемією, холестерозом жовчного міхура та ІХС.

**ВИСНОВОК** У процесі проведення комбінованого лікування препаратами урсодезоксихолевої кислоти та гіполіпідемічними препаратами було відмічено виражену тенденцію до нормалізації показників ліпідного спектра крові, регрес ймовірних ультразвукових критеріїв холестерозу жовчного міхура та зменшення клінічних проявів ішемічної хвороби серця. Оскільки некалькульозний холестероз є передstadією, а його калькульозна форма синонімом жовчнокам'яної хвороби, діагностика та лікування холестерозу жовчного міхура на ранніх етапах розвитку є профілактикою первинних жовчнокам'яних утворів у майбутньому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. – Москва: "ГЭОТАР-МЕД", 2001. – 264 с.
2. Лутай М.І. Дисліпопротеїдемії: клінічне значення та класифікації // Нова медицина. – 2003. – № 4(9). – С. 16-21.
3. Никитина М.Н., Пиманов С.И., Луд Н.Г. Ультразвуковое исследование и тактика ведения пациентов с полипами желчного пузыря // Мед. новости. – 2002. – № 9. – С. 62-64.
4. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря. – М.: Веди 2002. – 176 с.
5. Dietary supplementation with w-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results the GISSI-prevenzione trial // Lancet. – 1999. – V. 354, № 9. – P. 447-455.
6. Gores G.J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // J.Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – No2. – P. 11-13.
7. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. – 2001. – 236 p.
8. Tierney L., McPhee S. Current Medical Diagnosis and Treatment. – 2002.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ПРИ КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ,  
АСОЦІЙОВАНИХ З HELICOBACTER PYLORI

Івано-Франківський державний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ПРИ КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ, АСОЦІЙОВАНИХ З HELICOBACTER PYLORI – Ендоскопічними і патогістологічними методами вивчено структурно-функціональні зміни СО верхніх відділів травного тракту у 120 хворих на кислотозалежні захворювання, асоційовані з НР.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ПРИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С HELICOBACTER PYLORI – Эндоскопическими и патогистологическими методами изучено структурно-функциональные изменения СО верхних отделов пищеварительного тракта у 120 больных кислотозависимыми заболеваниями, ассоциированными с НР.

PECULIARITIES OF MUCOSAE CHANGES IN ACID-DEPENDING DISEASES, ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI: using endoscopic and pathohistological methods the structural and functional changes of the mucosa of upper gastrointestinal tract was studied in 120 patients suffering from acid-depending diseases associated with Helicobacter pylori.

**Ключові слова:** слизова оболонка, кислотозалежні захворювання, Helicobacter pylori.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка, кислотозависимые заболевания, Helicobacter pylori.

**Key words:** mucosa, acid-depending diseases, Helicobacter pylori.

**ВСТУП** Кислотозалежні захворювання – це група хвороб травного тракту, розвиток яких пов'язаний з дією соляної кислоти на слизові оболонки (СО) верхніх відділів травного тракту, при яких зміни варіюють від запалення до деструкції (О.Я.Бабак, 2003). Впровадження нових методів дослідження СО покращило ранню діагностику захворювань травлення, проте багато питань патоморфогенезу кислотозалежних захворювань залишаються до цього часу не розкритими (В.А. Горшков, 2002).

Метою роботи було вивчення ендоскопічних та патоморфологічних змін СО гастродуоденальної зони у хворих на кислотозалежні захворювання, асоційовані з Helicobacter pylori.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Обстежено 120 хворих: 89 чоловіків і 31 жінка, віком від 18 до 70 років. Всім хворим проведена езофагофіброгастроуденоскопія (ЕФГДС) апаратом "Olympus-GIF-10", під час якої здійснено забір біоптатів СО стравоходу, шлунка і ДПК для морфологічного дослідження. Біоптати обробляли за Т.А. Меркуловим (1969). Серійні зрізи зафарбовували гематоксилін-еозином, фукселіном і пікрофуксином за Гімза, вивчали під світловим мікроскопом.

При ендоскопічному огляді у 30 хворих діагностували ГЕРХ: гіперемія та набряк СО нижньої третини стравоходу виявлені у всіх 30 (100 %) пацієнтів, кровоточивість при контакті з ендоскопом у 40,0%, наліт фібрину в ділянці нижньої третини стравоходу у 36,6% хворих, у 21 – регургітацію шлункового вмісту в стравохід і у 20 – зіяння кардії.

При ЕФГДС у 22 хворих виявлено ХАГ типу В. Так, запальний процес у 54,5% хворих мав характер пангастриту, у 40,9 % – запалення антрального, в 1 – фундального відділу шлунка. Ексудативно-ерітематозні прояви виявлені у всіх 22 (100%) хворих. Ерозії діагностовано у 27,2%, а геморагічні зміни у 13,6%.

У 68 обстежених встановлена виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Виразки середніх (52,94 %) і малих (22,05 %) розмірів круглої або овальної форми локалізувалися на передній (52,94 %) і задній (33,8 %) стінці цибули-

ни ДПК. У 91,17 % була одна виразка, у 8,82% хворих – подвійний дефект в цибулині. Краї виразок ущільнені, інколи хрящоподібні, з гладким або дрібнозернистим дном.

Вивчення препаратів показало досить різноманітний спектр морфологічних змін в СО, які характеризуються дистрофічними, некробіотичними і одночасно проліферативно-репаративними процесами.

Так, у більшості (16 з 22) хворих при ХАГ В визначаються дифузні дистрофічні зміни янкового епітелію. Покривний епітелій дистрофічно змінений, місцями сплющується, десквамується і вакуолізується, змінюється кількість та розміри келихоподібних і Пенетовських клітин. Поряд з набряком строми, привертає увагу повнокрів'я і стаз, діapedезні крововиливи та інфільтрація лімфоцитами, нейтрофільними і еозинофільними лейкоцитами. НР, як правило, розміщувалися на поверхні епітеліального шару в товщі шару слизу або під ним, на вершині валиків, їх боковий поверхні і в глибині шлункових ямок. Місцями НР ніби розриває епітеліальний покрив, порушує його цілісність і занурюється в міжклітинний простір, не проникаючи за базальну мембрану. В місцях розміщення колоній мікроорганізмів спостерігається вогнищеве пошкодження муцину, який механічно захищає епітеліоцити, що призводить до оголення клітин. На ділянках, які не містять бактерій, ознаки деструкції слизового бар'єра відсутні.

Для мікроскопічної картини виразки в стадії загострення характерна широка зона ексудату і фібриноїдного некрозу в дні і краях дефекту, утворена поверхневим некротичним і глибоким фібриноїдним шарами. В більш глибоких шарах визначаються ознаки паренхіматозної дистрофії, атрофії, мукоїдного набряку кровоносних судин, клітинна інтенсивна інфільтрація, повнокрів'я судин, стаз, тромбоз і периваскулярні інфільтрати навколо дрібних кровоносних судин. Перераховані зміни поширені і на підслизову основу та м'язову оболонку.

При вивченні біоптатів СО нижньої третини стравоходу спостерігали багаточаровий, неороговіваючий плоский епітелій гіпертрофований з ознаками кератизації клітин. В підслизовій основі паренхіматозно змінені епітеліоцити, помірна клітинна лімфоцитарна інфільтрація, мукоїдний набряк кровоносних капілярів, повнокрів'я, деформація венолярних судин.

**ВИСНОВКИ** Виявлено різний ступінь ендоскопічно-морфологічних змін СО стравоходу, шлунка і ДПК, що покращує розуміння сімейними лікарями співвідношення структури і функції у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями.

Шляхи вирішення проблеми кислотозалежних захворювань, асоційованих з Helicobacter pylori, зводяться до необхідності розробки нових підходів щодо оптимізації діагностики, що залишається актуальним для подальших досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Лікування кислотозалежних захворювань: що ми сьогодні про це знаємо? // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4(6). – С. 4-8.
2. Горшков В.А. Кислотозависимые заболевания и кризис функциональных методов исследования желудка // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 3(9). – С. 7-12.

## ВИРАЗКОВА ХВОРОБА ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Буковинський державний медичний університет

ВИРАЗКОВА ХВОРОБА ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ – В роботі проведено аналіз клінічної картини виразкової хвороби шлунка (ВХ), поєднаної з цукровим діабетом (ЦД), та виділено 3 основні варіанти перебігу. Також з допомогою кольорової доплерографії судин верхньої кінцівки та проведення проби з нітроглицерином та проби на реактивну гіперемію було встановлено, що у хворих на ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, перебіг захворювання є обтяженим та супроводжується вираженою судинно-ендотеліальною дисфункцією.

ЯЗВЕННА БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА І ДВНАДЦЯТИПЕРСТНОЇ КИШКИ, СОЄДИНЕННІ С САХАРНИМ ДІАБЕТОМ, В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ВРАЧА – В роботі проведено аналіз клінічної картини язвенної хвороби (ЯБ) з супутнім цукровим діабетом (СД), і виділено 3 основні варіанти протекання. Також з допомогою кольорової доплерографії судин верхньої кінцівки та проведення проби з нітроглицерином та проби на реактивну гіперемію було встановлено, що у хворих на ЯБ шлунка та ДПК з СД, протекання захворювання обтяжено і супроводжується вираженою судинно-ендотеліальною дисфункцією.

GASTRIC AND DUODENUM ULCER, COMBINED WITH DIABETES MELLITUS, IN PRACTICE OF FAMILY DOCTOR – Analysis of clinical picture of ulcerous disease with contaminant diabetes mellitus has been carried out. Three major variants of its course have been described. By means of colour Dopplerography of vessels of upper extremity, nitroglycerine test and test for reactive hyperemia it has been established that the course of disease of patients with gastritis and duodenum ulcer with diabetes mellitus is complicated and it is accompanied by expressed vascular-endothelial dysfunction.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, цукровий діабет, ендотелій.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, сахарный диабет, эндотелий.

**Key words:** ulcerous disease, diabetes mellitus, endothelium.

*Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень:* Виразкова хвороба (ВХ) – поширене захворювання, на яке у різних країнах протягом життя страждають від 10 до 20 % дорослого населення. В Україні щорічно реєструється близько 9000 хворих, що становить 178-190 хворих на 100 тис. населення. Не зважаючи на більш ніж 150-річну історію дослідження ВХ, багато аспектів цієї патології залишаються не до кінця вивченими [1,5]. Нерідко зустрічається комбінація виразкової хвороби з цукровим діабетом, проте в літературі немає вичерпної інформації, що стосується даної проблеми. Цукровий діабет є дуже важливою проблемою в Україні на сьогодні, адже захворюваність на нього за останні 2 роки зросла на 10 %. Це найбільш поширена ендокринна патологія, в якій цукровий діабет II типу складає 90-95 % від загальної захворюваності. Соціальна значущість зростання захворюваності на цукровий діабет полягає у тому, що він призводить до ранньої інвалідизації та смертності [2,6]. Тому вивчення поєднання виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та цукрового діабету є важливою медичною та соціальною проблемою. За більш ніж 60 років вивчення поєднаної патології думка вчених щодо частоти такого поєднання у хворих змінилась від 0,7-2,1% на ранньому етапі вивчення до 11,8 % з впровадженням ендоскопії [2].

Патогенез, особливості клініки та діагностики, а також причини тривалого періоду загоєння виразок шлунка та дванадцятипалої кишки є недостатньо вивченими. Не існує також налагодженої тактики терапевтичного лікування. Вирішення цих проблем має важливе значення як для лікарів загальної практики, так і для гастроентерологів та ендокринологів.

Враховуючи вищезазначене, ми поставили перед собою наступне завдання: вивчити деякі клініко-патогенетичні особливості ВХ шлунка та ДПК, поєднаної з ЦД.

*Матеріал дослідження:* нами було обстежено 10 хворих на ВХ, поєднану з ЦД (група 1), у т.ч. 2 хворих на ЦД I типу

та 8 хворих на ЦД II типу, а також 10 хворих на ВХ без супровідної патології (група 2) та 10 практично здорових осіб (група 3).

Аналіз клінічної картини ВХ за наявності супровідного ЦД дозволив виділити 3 варіанти перебігу захворювання.

Для першого варіанту (30 % обстежених, у т.ч. 2 з ЦД I типу) характерний розвиток обох захворювань у молодому віці. Клінічні симптоми ВХ залишаються типовими, відрізняючись лише меншою інтенсивністю. Зберігається сезонність рецидивів ВХ, частота яких не перевищує 2-х впродовж року, але при цьому істотно збільшується їх тривалість. Водночас ВХ нерідко обтяжує перебіг ЦД (особливо I типу), що проявляється його декомпенсацією за кожного рецидиву захворювання, збільшенням тривалості загострення, зростанням добової потреби в інсуліні. У свою чергу, рубцювання виразки, як правило, не настає доти, поки не досягнута компенсація СД. Таким чином, поєднання цих двох захворювань призводить до розвитку своєрідного «синдрому взаємного обтяження».

Другий варіант (30 % хворих) характеризується розвитком, насамперед, ВХ з наступним приєднанням ЦД II типу. При цьому ВХ починається в молодому віці (до 30 років), а ЦД приєднується після 40 років. Після розвитку ЦД середньої тяжкості, ускладненого судинними проявами, ВХ перебігала тяжче й атипово, здобуваючи риси, властиві симптоматичним виразкам. Зменшення інтенсивності болю, нечіткість його добового ритму і невизначеність локалізації, зникнення періодичності і сезонності рецидивів утрудняли своєчасну діагностику ВХ, а в ряді випадків створювали помилкове враження про покращення перебігу хвороби. Відзначалася велика частота ускладнень, зокрема, виразкової кровотечі спостерігалися в 67 % хворих.

При третьому варіанті (40 % обстежених) пептичні виразки шлунка та ДПК були уперше виявленими на тлі вже існуючого ЦД II типу, переважно у віці після 40-50 років. У хворих з цим варіантом перебігу симптоматика виразок є менш вираженою й атиповою: був відсутній «голодний» і «нічний» біль, періодичність і сезонність рецидивів. У 25 % випадків спостерігалася «німа» форма ВХ. Усі обстежені відмічали взаємозв'язок між загостренням ЦД та ВХ.

Таким чином, клінічна картина у хворих на ВХ, поєднану з ЦД не є однорідною і залежить від того, яке із захворювань було первинним, проте у будь-якому випадку ці захворювання обтяжують взаємний перебіг. Також відмічено безпосередній зв'язок між загостренням ВХ та ЦД, і частіше поєднання ВХ з ЦД II типу (80 %).

Зважаючи на отримані нами результати, сімейним лікарям варто пам'ятати, що часто хвора на цукровий діабет людина може не знати, що у неї є виразка шлунка чи ДПК, а це, в свою чергу, може призвести і часто призводить до виникнення шлунково-кишкових кровотеч (ШКК). Адже щороку в Україні проходить стаціонарне лікування більш ніж 3000 хворих з приводу ШКК на фоні цукрового діабету і лише від поінформованості та уважності лікаря залежить попередження подібних ускладнень.

Поряд із вивченням клінічних особливостей перебігу ВХ, поєднаної з ЦД, досліджувалась судинно-ендотеліальна дисфункція за допомогою визначення чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії шляхом застосування кольорової доплерографії судин верхньої кінцівки [3]. Для оцінки ендотеліальної вазодилатації розраховували зміну напруження зсуву та діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії та чутливість артерії до



напруження зсуву. Ендотелійнезалежну вазодилатацію для контролю перевіряли за допомогою приймання обстежуваного препарату нітрогліцерину та виміру тих самих показників.

Як свідчать результати наших досліджень, у хворих на виразкову хворобу, поєднану з цукровим діабетом, вихідне напруження зсуву ( $39 \pm 2$  дин/см<sup>2</sup>) та напруження зсуву на реактивну гіперемію ( $53 \pm 5$  дин/см<sup>2</sup>) є істотно меншим ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих на виразкову хворобу без супутньої патології ( $40 \pm 2$  дин/см<sup>2</sup> та  $70 \pm 6$  дин/см<sup>2</sup> відповідно) та у здорових осіб ( $41 \pm 2$  дин/см<sup>2</sup> та  $89 \pm 7$  дин/см<sup>2</sup> відповідно). Ці зміни підтверджують і показники коефіцієнта К (група 1 -  $0,079 \pm 0,012$ ; група 2 -  $0,05 \pm 0,012$ ; група 3 -  $0,006 \pm 0,014$ ), який вказує на чутливість плечової артерії до напруження зсуву. Не зважаючи на те, що ендотелійнезалежна дилатація (реакція судини на приймання нітрогліцерину) не страждала у жодній з груп, нами за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності були виявлені порушення ендотеліальної вазодилатації плечової артерії та зниження чутливості плечової артерії до напруження зсуву у хворих на виразкову хворобу і ще більш виражені порушення у хворих на виразкову хворобу, поєднану з цукровим діабетом.

Мищук В.Г., Маковецька Т.І., Масюк Н.А., Гоцуляк А.І.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕАМБЕРИНУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ІНТОКСИКАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

Івано-Франківський державний медичний університет

**ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕАМБЕРИНУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ІНТОКСИКАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ** – В статті висвітлюється клінічна ефективність включення до комплексної терапії хворих на хронічний гепатит алкогольної етіології з інтоксикаційним синдромом реамберину. Встановлено переваги внутрішньовенного курсового застосування реамберину, про що свідчить достовірне зниження активності АлАТ і АсАТ, рівня загального та прямого білірубину, показника тимолової проби. Одночасно курсове призначення реамберину сприяло більш вираженому зниженню активності г-глутамілтрансептидази, рівня малонового діальдегіду, ЦІК, підвищення альбуміну в крові та зменшення показників ЛЛІ, індексу зсуву лейкоцитів, які є маркерами синдрому інтоксикації.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ИНТОКСИКАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ** – В статье отражена клиническая эффективность включения реамберина в комплекс лечения больных хроническим гепатитом алкогольной этиологии с интоксикационным синдромом. Установлены преимущества внутривенного курсового применения реамберина, о чём свидетельствует достоверное снижение активности АлАТ и АсАТ, уровня общего и прямого билирубина, показателя тимоловой реакции. Одновременно курсовое назначение реамберина способствует более выраженному снижению активности г-глутамил-трансептидазы, уровня малонового диальдегида, ЦИК, повышению содержания альбумина в крови, уменьшению показателей ЛЛІ, индекса сдвига лейкоцитов, являющихся маркерами интоксикационного синдрома.

**REAMBERIN EFFICIENCY AT CHRONIC HEPATITES OF ALCOHOLIC ETIOLOGY WITH INTOXICATION SYNDROME** – The clinical efficiency of reamberin inclusion into complex treatment of patients with chronic hepatitis of alcoholic etiology with intoxication syndrome is shown in the clause. Advantages of intravenous course application of reamberin have been established. They are proved by authentic decrease of AlAT and AsAT activity, level of general and direct bilirubin, parameter thymol reactions. Simultaneously, the course application of reamberin promoted more expressed decrease in activity of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, level of malonic dialdehyde, CIC, increase of albumin maintenance in blood, reduction of LII parameters, index of leukocytes shift, being the markers of intoxication syndrome.

**Ключові слова:** хронічний гепатит алкогольної етіології, реамберин, інтоксикаційний синдром.

**Ключевые слова:** хронический гепатит алкогольной этиологии, реамберин, интоксикационный синдром.

**Key words:** chronic hepatitis of alcoholic etiology, reamberin, intoxication syndrome.

Отже, у хворих на виразкову хворобу ДПК, поєднану з цукровим діабетом, перебіг захворювання є обтяженим та супроводжується вираженою судинно-ендотеліальною дисфункцією, що зумовлює необхідність розробки нових підходів до лікування зазначеної поєднаної патології. Особливо увага в розробці удосконалених схем лікування цієї складної патології повинна приділятися судинному компоненту.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гоженко А.І., Авраменко А.О. Виразкова хвороба: етіологія і патогенез // Досягнення біології та медицини. – 2004. – №1. – С. 108-111.
2. Зиннатулин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 17-24.
3. Опарин А.Г., Опарин А.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 2002. – Т. 80, №1. – С.53-54.
4. Трусов В.А. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 17-24.
5. Федорченко Ю.Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 2003. – Т.49, №1. – С.7-12.

**ВСТУП** Хронічні гепатити вірусної та алкогольної етіології нерідко супроводжуються інтоксикаційним синдромом [2, 10]. Серед його особливостей і системних проявів – анорексія, слабкість, лихоманка, диспепсичні розлади, зниження детоксикаційної функції печінки, рівня альбуміну, трансферину, активація процесів перекисного окислення ліпідів, на фоні зниження пулу жиророзчинних антиоксидантів, підвищення активності г-глутамілтранс-пептидази [4, 6]. Г.С. Архипов і соавт. [1] рекомендують в комплексній терапії таких хворих використовувати препарати з антиоксидантною активністю. Широкий фармакологічний спектр дії, зокрема антиоксидантними, цитопротекторними властивостями володіють сполуки бурштинової кислоти [3]. До препаратів, що містять бурштинову кислоту, належить реамберин. Він являє собою солевий плазмозамінний розчин, який складається з 1,5 % натрійметил-глюкамінової солі бурштинової кислоти і збалансованого набору мікроелементів – натрію, калію, магнію. Препарат володіє антигіпоксичними, дезінтоксикаційними властивостями, зменшує продукцію вільних радикалів і відновлює енергетичний потенціал клітин [7].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити ефективність застосування реамберину в комплексній терапії хворих на хронічний гепатит алкогольної етіології.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 32 хворих на хронічний гепатит алкогольної етіології, що перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні першої міської лікарні м. Івано-Франківська. Діагноз хронічного гепатиту встановлювали на основі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного огляду, результатів біохімічних (маркерів синдрому цитолізу, холестатичного, мезенхімально-запального, гепатодепресивного), серологічних (визначення в крові HBsAg, HBeAg, анти-HBcAg JgM, G, анти-HCV методами імуноферментного аналізу) досліджень.

Обстежені хворі були розділені на дві групи. Першу з них склали 14 пацієнтів, яким призначалась традиційна терапія, що включала внутрішньовенне введення есенціалу по 10 мл на добу, 40 % розчин глутаргіну 20-40 мл,

лактулозу по 60 мл 2 рази на день всередину, вітамін С, ліпоєву кислоту в звичайних дозах. До другої групи віднесені 18 хворих, яким на фоні базисної терапії внутрішньовенно крапельно вводили 1,5 % розчин реамберину по 200 мл через день (1000–1200 мл на курс).

Для оцінки ступеня вираженості інтоксикаційного синдрому, окрім клінічних ознак, до і після застосування реамберину визначали активність  $\gamma$ -глутамілтрансферази за допомогою наборів фірми „Lachema”, альбуміну в крові методом електрофорезу, малонового альдегіду по Ю.А. Владимирову, А.И. Арчакову (1972), рівня протромбіну за Квіком, циркулюючих імунних комплексів методом Гашкової. Для оцінки ступеня інтоксикації і ефективності лікування також використовували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), в основу якого покладено визначення співвідношення клітин формули крові. Тим більше, що застосування математичних інтегральних показників лейкоцитарної формули дозволяє розширити можливості отримання інформації про стан неспецифічної імунореактивності організму. З індексів інтоксикації вираховували

лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа, лейкоцитарний індекс (ЛІ), який відображає співвідношення гуморальної і клітинної ланок імунної системи, індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), підвищення якого свідчить про активний запальний процес і порушення імунологічної реактивності, лімфоцитарно-грануляційний індекс (ЛГІ), що дозволяє диференціювати ауто- і інфекційну інтоксикацію, та індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), який відображає співвідношення клітин неспецифічного і специфічного захисту.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Після проведеного лікування у хворих обох груп зменшились розміри печінки, відповідно, у 71,4 і 72,2 % випадка. Анорексія зникла у 64,3 % хворих першої та у 83,3 % – другої. Диспепсичні явища припинились, відповідно, у 71,4 % та 88,9 % обстежених. Нормалізація температури тіла відмічена у 85,7 % першої та у всіх пацієнтів другої групи. Прояви печінкової енцефалопатії зменшились у 57,1 та 66,7 % хворих обох груп. Проведене лікування також позитивно вплинуло на функціональний стан печінки (табл. 1).

**Таблиця 1. Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на хронічний гепатит алкогольної етіології**

Показник	Здорові	Групи хворих	
		Базисна терапія	Базисна терапія + реамберин
Ал АТ (ммоль/л)	0,52 ± 0,04	1,6 ± 0,2 1,25 ± 0,14	1,40 ± 0,17 0,50 ± 0,06*
Ас АТ (ммоль/л)	0,45 ± 0,01	0,90 ± 0,04 0,85 ± 0,07	0,72 ± 0,10 0,31 ± 0,04*
Загальний білірубін (мкмоль/л)	17,2 ± 0,9	51,2 ± 9,3 23,2 ± 3,3*	55,5 ± 6,5 30,9 ± 2,8**
Прямий білірубін (мкмоль/л)	2,3 ± 0,3	21,7 ± 6,4 11,4 ± 3,9	15,5 ± 2,0 4,0 ± 0,7*
Тимолова проба (од.)	3,2 ± 0,4	7,1 ± 0,9 5,0 ± 0,6	6,4 ± 1,0 3,5 ± 0,7*
Протромбін %	79,0 ± 1,9	50,9 ± 2,5 55,8 ± 2,4	52,9 ± 2,5 65,7 ± 1,7

Примітка: в чисельнику – показники до лікування, в знаменнику – після. \* P<0,05; \*\* P<0,01

Як видно з наведених в таблиці 1 даних, включення до комплексної терапії реамберину більш позитивно впливало на показники окремих біохімічних синдромів пошкодження печінки. Зокрема, рівень загального білірубину достовірно зменшився у хворих обидвох груп, відповідно у 2,2 і 1,7 раза. При цьому більш виражено цей процес відбувається за рахунок прямого, вміст якого в крові достовірно знизився в 3,8 раза у групі хворих, які отримували реамберин. Активність АлАТ і АсАТ теж достовірно і більш виражено знизилась у хворих на ХГ алкогольної етіології основної групи. З маркерів мезенхімаль-

но-запального синдрому у хворих, що отримали реамберин достовірно зменшився показник тимолової проби в 1,8 раза. Отримані дані співзвучні з результатами досліджень інших авторів [1], в яких показано позитивну динаміку рівня білірубину, АлАТ і показників тимолової проби у хворих на гострий та хронічний вірусний гепатит середньотяжкого та тяжкого перебігу, що отримували реамберин.

Під впливом реамберину також відмічена більш позитивна динаміка клініко-біохімічних маркерів інтоксикаційного синдрому (табл. 2).

**Таблиця 2. Динаміка окремих показників інтоксикаційного синдрому у хворих на хронічний гепатит алкогольної етіології, при застосуванні різних лікувальних комплексів**

Показник	Базисна терапія	Базисна терапія + реамберин
$\gamma$ -глутамілтрансфераза Од/л	44,9±3,0 33,5±1,6**	38,3±1,7 23,9±1,3***
МДА (мкмоль/л)	65,0±2,9 57,0±2,7	69,2±2,9 49,1±2,9**
ЦІК од	80,1±3,4 72,7±1,9	87,2±3,0 58,0±2,3***
Альбумін %	44,8±2,3 47,0±2,1	49,1±2,1 56,1±2,1*
ЛІІ Кальф-Каліфа	3,52±0,64 1,84±0,27*	3,16±0,55 1,17±0,23**
ІЗЛ	5,2±0,4 3,7±0,4*	4,7±0,9 1,8±0,2**
ЛІ	0,53±0,07 0,41±0,04	0,51±0,07 0,23±0,03**
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	26,5±3,4 14,5±1,8**	21,4±2,5 11,3±2,3**

Примітка: в чисельнику – показники до лікування, в знаменнику – після. \* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001.

Так, активність  $\alpha$ -глутамілтранспептидази у хворих, що отримували базисну терапію, зменшилась в 1,3 раза ( $P < 0,01$ ), а у обстежених, яким вводився реамберин, – в 1,6 раза ( $P < 0,001$ ). Рівень малонового діальдегіду, як кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів, що значно підвищений при токсичному експериментальному гепатиті [8], після внутрішньовенного курсового введення реамберину знизився на 29,5 %, тоді як у пацієнтів, що отримували базисну терапію, мав лише тенденцію до зниження. Реамберин сприяв зменшенню рівня циркулюючих імунних комплексів в крові у 1,5 раза ( $P < 0,01$ ) та достовірному підвищенню вмісту альбуміну на 7 %. Враховуючи той факт, що основною функцією альбуміну є транспортна, особливо транспорт гормонів, іонів багатьох металів ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) до тканин, а також здатність зв'язувати велику кількість токсичних низькомолекулярних речовин [2, 11], їх підвищення особливо важливе. Оскільки вміст ЦІК в крові підвищення особливо важливе. Оскільки вміст ЦІК в крові підвищення особливо важливе. Оскільки вміст ЦІК в крові підвищення особливо важливе.

Зниження показника лейкоцитарного індексу інтоксикації, рівень якого зростає з підвищенням ендогенної інтоксикації і активності процесів тканинного розпаду, свідчить про їх пригнічення. На зменшення активного запального процесу і підвищення імунологічної реактивності вказує зниження індексу зсуву лейкоцитів. Одночасно під впливом реамберину активувалась клітинна ланка імунної системи, на що вказує нормалізація лейкоцитарного індексу [9].

**ВИСНОВКИ** 1. Включення до комплексної терапії хронічних гепатитів алкогольної етіології інфузій 1,5 % розчину реамберину добре переноситься хворими. Препарат володіє вираженими гепатопротективними властивостями, про що свідчить нормалізація основних біохімічних показників функції печінки.

2. Реамберин також володіє добрим дезінтоксикаційним і антиоксидантним ефектами, підсилює неспецифічну імунологічну реактивність хворих на хронічний гепатит алкогольної етіології.

3. Вивчення ефективності реамберину повинно бути продовжено при терапевтичній і хірургічній патології, що супроводжується синдромом інтоксикації та порушенням функціонального стану печінки.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Архипов Г.С. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Белякова Н.В. Влияние реамберина на клинико-лабораторные показатели у наркозависимых больных вирусным гепатитом // Лечащий врач. – 1999. – № 10. – С.39-43.
2. Волчкова Е.В., Пак С.Г., Малов В.А., Умбетова К.Т. Динамика уровня белков острой фазы при вирусных поражениях печени // Терапевтический архив. – 2000. – № 11. – С.18-21.
3. Ивницкий Ю.Ю. и др. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. С.Пб. – 1998. – 82 с.
4. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: Справочник / Пер. с англ. В.Ю. Халатова; Под. ред. В.Н. Титова. – М.: ГЭОТАР – Мед., 2004. – 960 с.
5. Мухамедов Н.Б., Иноятова Ф.И., Арипов О.А., Холиметов Г. Эндотоксемия при хроническом вирусном гепатите у детей и способы ее снижения // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 11-13.
6. Подопрigorova В.Г., Цыганова Г.М., Фаращук Н.Ф. Особенности цитолитического синдрома у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от тяжести патологического процесса // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 1. – С. 15-17.
7. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и гепатобилиарной системы. – С.Пб. Издательство «Диалект»; М. Издательство «БИНОМ», – 2005. – 864 с.
8. Тефтоева Н.Б. Перекисное окисление липидов печени шурів за умов токсичного гепатиту та дії настоянки перстачу прямоствоячого // Одеський медичний журнал. – 2001. – №6(68). – С. 23-25.
9. Чистякова Г.Н. Газиева И.А., Ремизова И.И. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложненной гестозом беременности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 35-37.
10. Шаповалов К.А. Влияние реамберина на показатели перекисного окисления липидов при лечении больных с хроническим гепатитом алкогольной этиологии // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 5. – С. 184-185.
11. Savajevic L., Irlanoic-Matics, Petroroic M. et al. Regulation of plasma acute phase protein anal albumin levels in the liver of scalded rats // Biochem. J. – 1989. – 58(3). – P. 663–668.

**Паліброда Н.М., Федів О.І.**

**ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕНЬ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА У ВИНИКНЕННІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ**

**Буковинський державний медичний університет**

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕНЬ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА У ВИНИКНЕННІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ – Досліджували морфо-функціональні властивості еритроцитів, рівень фактора Віллебранда у плазмі крові 46 хворих на цироз печінки (ЦП) з різним ступенем ураження СОШ та у 8 практично здорових осіб. Встановили, що суттєвим патогенетичним фактором виникнення портальної гіпертензивної гастропатії у хворих на ЦП є зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів. Прогресування даних порушень, а також зростання рівня фактора Віллебранда, сприяють виникненню ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на ЦП. Негативні зміни портального кровотоку, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та пошкодження ендотелію є взаємопов'язаними процесами, які мають значення у виникненні мікроциркуляторних порушень та відіграють патогенетичну роль у розвитку уражень СОШ у хворих на ЦП.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ И ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ – Исследовали морфо-функциональные свойства эритроцитов, уровень фактора Виллебранда в плазме крови, индекс обструкции у 46 больных циррозом печени с разной степенью поражения слизистой оболочки желудка и у 8 практически здоровых лиц. Обнаружили, что определенную роль в возникновении портальной гипертензивной гастропатии играют нарушения реологических свойств

эритроцитов. Дальнейшее прогрессирование данных нарушений, а также повышение уровня фактора Виллебранда, имеют большое значение в возникновении эрозивно-язвенных поражений желудка у больных циррозом печени. Нарушения сопротивляемости портальному кровотоку, реологических свойств эритроцитов и повышение уровня фактора Виллебранда в плазме крови являются взаимосвязанными процессами и играют определенную роль в возникновении поражений слизистой желудка у больных циррозом печени.

PATOGENETIC ROLE OF REOLOGICAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AND INCREASING LEVEL OF VON WILLEBRAND FACTOR IN THE APPEARANCE OF DEFEAT OF GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – Reological properties of erythrocytes, Von Willebrand factor level and portal bloodstream were examined in 46 patients with liver cirrhosis and 8 apparently healthy persons. It was found out that the aggravation of reological characteristics of erythrocytes play the role in the development of portal hypertensive gastropathy. The progress of such aggravation and increasing Von Willebrand factor level lead to development of erosive-ulcerative lesions of gastric mucosa. The abnormalities of portal resistance, morphofunctional properties of erythrocytes, Von Willebrand factor level are interrelated data which play the role in appearance of defeat of the gastric mucosa in patients with liver cirrhosis.

**Ключові слова:** цироз печінки, портальна гіпертензивна гастропатія, ерозивно-виразкові ураження шлунка, морфо-функціональні властивості еритроцитів, фактор Віллебранда, індекс обструкції.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензивная гастропатия, эрозивно-язвенные поражения желудка, морфо-функциональные свойства эритроцитов, фактор Виллебранда, индекс обструкции.

**Key words:** liver cirrhosis, portal hypertensive gastropathy, erosive-ulcerative lesions of gastric mucosa, morphofunctional properties of erythrocytes, Von Willebrand factor, congestive index.

**ВСТУП** Морфологічна перебудова печінки та каскад гемодинамічних порушень, що виникають при ЦП, призводять до виникнення одного з провідних синдромів даного захворювання – портальної гіпертензії (ПГ) [4]. Співіснування патологічних змін шлунка і ПГ відомо давно, тоді як судинна природа цих уражень встановлена порівняно нещодавно. Ураження шлунка, локалізоване переважно у дні та тілі шлунка, в основі якого лежать зміни слизової оболонки та підслизового шару судинної природи, становлять поняття портальної гіпертензивної гастропатії (ПГГ). Частота виявлення ПГГ у хворих на ЦП становить 50-80 % [6]. Порушення мікроциркуляції у слизовій оболонці шлунка (СОШ), зниження її резистентності сприяють виникненню ерозивно-виразкових уражень шлунка (ЕВУШ) у хворих на ЦП: частота розвитку виразкових уражень гастродуоденальної зони становить 5,5-24%, ерозування – понад 30 % [2,5].

Ураженням СОШ за наявності ЦП приділяється мало уваги, оскільки вони відрізняються малосимптомністю, клінічна картина часто нагадує прояви функціональної диспепсії, на перший план виступають ознаки основного захворювання. Поряд з цим, ПГГ та ЕВУШ – це друге за значенням джерело кровотечі після варикозно розширених вен стравоходу у хворих на ЦП [1,9]. Летальність при гострій кровотечі у хворих на ЦП з ПГГ становить 12,5 %, а за наявності виразкового ураження СОШ – понад 75 % [1, 2].

Водночас ураження СОШ, які виникають внаслідок ЦП, призводять до прогресування основної патології, погіршують якість життя хворих та прогноз захворювання. Це зумовлює актуальність даної проблеми та потребує її подальшого вивчення.

Враховуючи те, що в основі виникнення уражень СОШ у хворих на ЦП лежать судинні зміни, **метою нашого дослідження** стало встановлення ролі порушень реологічних властивостей еритроцитів та рівня фактора Виллебранда (ФВ) як маркера пошкодження ендотелію у виникненні ПГГ та ЕВУШ у таких хворих.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Обстежено 46 хворих на ЦП, які були поділені на 3 групи, залежно від характеру уражень СОШ: I група – хворі на ЦП без ПГГ та ЕВУШ (8 осіб), II група – хворі на ЦП з ПГГ (19 осіб), III група – хворі на ЦП з ПГГ та ЕВУШ (19 осіб). Контрольну групу склали 8 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку і статі.

Реологічні властивості еритроцитів визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) – за методом С. Tannert, V. Lux у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовської, відносно в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) за методом О.Ф. Пирогової, В.Д. Джорджікія в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовської [3]. Вміст ФВ у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів "Shield Diagnostics" (Велика Британія).

Доплерографічне дослідження кровотоку у ворітній вені (в.в.) проводили зранку натще. Ворітну вену візуалізували так, щоб кут між судиною та датчиком був менше 60°. Швидкість кровотоку та діаметр в.в. визначали на відиху впродовж 2-3 с. При аналізі доплерівської кривої оцінювали індекс обструкції (ІО), який характеризує опір портальному кровотоку за методом F. Moriyasu та співавторів [10].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Застійні явища в судинній системі при портальній гіпертензії, особливо виражені в мікроциркуляторному руслі,

гіпоксія, стаз та агрегація еритроцитів, ендотоксемія призводять до порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ЦП, зменшення кількості нормоцитів за рахунок збільшення вмісту змінених форм червонокровців та пошкодження ендотеліальних клітин [8].

Структурні зміни мембран еритроцита впливають на його реологічні властивості, зокрема здатність до деформації, на показники в'язкості крові, що зумовлює порушення кровообігу в мікроциркуляторному руслі, виникнення так званого "хибного кола".

У всіх хворих на ЦП виявлено зменшення ІДЕ: у хворих без ПГГ та ЕВУШ – на 22,3 %, з ПГГ – на 34,9 %, а за наявності ЕВУШ – на 45,7 %, порівняно з групою ПЗО ( $p < 0,001$ ), із достовірною різницею між показниками в усіх основних групах ( $p < 0,05-0,001$ ).

Визначення ВВЕС показало, у всіх хворих на ЦП цей показник достовірно перевищує норму: у пацієнтів 1-ї групи на 19,8%, 2-ї групи – на 35,3%, а у хворих 3-ї групи – на 49,7% ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, зростання вираженості уражень СОШ у хворих на ЦП супроводжується прогресуванням порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів, максимально виражених за наявності ЕВУШ.

Крім того, у хворих на ЦП має місце виражена васкулопатія: інтима судин істотно пошкоджена, виявляються злучення ендотелію, оголення та набряклість базальної мембрани, інфільтрація нейтрофілами та фібробластами, пристінкове тромбоутворення [8]. Ураження ендотеліальних клітин призводить до вивільнення ФВ – мультимерного глікопротеїну, який бере участь у адгезії та агрегації тромбоцитів, сприяє утворенню мікротромбів та подальшому порушенню мікроциркуляції [7].

Нами встановлено підвищення рівня ФВ у всіх хворих на ЦП, а також чітка тенденція до зростання даного показника із прогресуванням уражень СОШ: у пацієнтів 1-ї групи до  $10,94 \pm 1,55$  МО/мл ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи – до  $16,99 \pm 2,07$  МО/мл ( $p < 0,01$ ), а у хворих 3-ї групи – до  $18,37 \pm 2,31$  МО/мл ( $p < 0,01$ ), порівняно з ПЗО ( $4,76 \pm 1,70$  МО/мл).

Виявлено чітку тенденцію до зростання даного показника із прогресуванням уражень СОШ, із вірогідною різницею між показниками в групі хворих з ЕВУШ, порівняно з 1-ю групою пацієнтів ( $p < 0,05$ ).

При вивченні опору портальному кровоплину були виявлені наступні зміни: достовірне збільшення індексу обструкції у хворих на ЦП із супутнім ураженням шлунка порівняно з ПЗО ( $p < 0,001$ ) та хворими на ЦП без ПГГ та ЕВУШ ( $p < 0,01$ ), причому із зростанням ступеня важкості ураження СОШ зростав ІО (у хворих 1-ї групи – в 1,7 раза порівняно з групою ПЗО,  $p < 0,01$ ; у хворих 2-ї групи – в 3,5 раза,  $p < 0,001$ ; у хворих 3-ї групи – в 6,8 раза,  $p < 0,001$ ).

Про роль порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів та пошкодження ендотелію у патогенезі розладів портального кровотоку при ЦП свідчить виявлений прямий кореляційний зв'язок між ВВЕС та ІО ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,001$ ), ФВ та ІО ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,01$ ). Отже, зростання в'язкості крові, мікротромбоутворення сприяють прогресуванню порушень мікроциркуляції та посиленню опору портальному кровотоку в печінці.

**Висновки** 1. Суттєвим патогенетичним фактором виникнення портальної гіпертензивної гастропатії у хворих на ЦП є зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

2. Механізмами виникнення та прогресування ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на ЦП є подальше порушення реологічних властивостей еритроцитів та збільшення в плазмі крові рівня фактора Виллебранда.

3. Негативні зміни портального кровотоку, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та пошкодження ендотелію є взаємопов'язаними процесами, які сприяють ви-

никненню порушень мікроциркуляції та відіграють патогенетичну роль у виникненні портальної гастропатії, а при подальшому прогресуванні – ЕВУШ у хворих на ЦП.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени // Лечение циррозов печени: Метод. рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2003. – С. 40-48.
2. Пономарев А.А., Куликов Е.П. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – Рязань: Узорожье, 2003. – 154 с.
3. Травина О.В. Руководство по биохимическим методам исследования. – М.:Медгиз, 1955. – 256 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 860 с.
5. Auroux J., Lamarque D., Roudot-Thoraval F. et al. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, № 6. – P. 1118-1123.

6. Carpinelli L., Primignani M., Preatoni P. et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. North Italian Endoscopic Club // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 533-540.
7. Gunther R., Folsch U.R. High plasma levels of factor VIII and von Willebrand factor in a patient with portal vein thrombosis // Z. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 409-412.
8. Li T., Yang Z. Research progress of vasculopathy in portal hypertension // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 39. – P. 6079-6084.
9. Minami T. Bleeding in portal hypertensive gastropathy evaluated in terms of gastric mucosal microcirculation and coagulation-fibrinolysis system // Kurume Med. J. – 1997. – Vol. 44, № 4. – P. 241-251.
10. Moriyasu F., Nishida O., Ban N et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90, N 3. – P. 710-717.

**Швед М.І., Лихацька Г.В., Лихацька Т.В., Нецюк О.Г.  
МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНІ ХРОНІЧНИЙ  
ГАСТРОДУОДЕНІТ ТА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ**

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

**МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНІ ГАСТРОДУОДЕНІТ ТА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ** – виявлено залежність впливу тривалого перебігу хронічного гастродуоденіту та виразкової хвороби з ураженням печінки на показники мінеральної щільності кісткової тканини. Показники мінеральної щільності кісткової тканини визначали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії. Встановлено, що збільшення тривалості та тяжкості мікст-патології гастродуоденальної системи супроводжується зростанням частоти остеопорозу.

**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРЗАВИСИМЫМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ** – выявлено зависимость влияния длительного течения хронического гастродуоденита и язвенной болезни с поражением печени на показатели минеральной плотности костной ткани. Показатели минеральной плотности костной ткани изучали методом двофотонной рентгеновской абсорбциометрии. Установлено, что увеличение длительности и тяжести микст-патологии гастродуоденальной системы сопровождается увеличением частоты остеопороза.

**MINERAL DENSITY OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH HELICOBACTER-DEPENDENT CHRONIC GASTRODUODENITIS AND PEPTIC ULCER** – It was detected that there is a dependence of chronic gastroduodenitis duration influence and peptic ulcer with liver affection on indices of mineral density of bone tissue. The indices of mineral density of bone tissue were indicated by means of two-photon X-ray absorptiometry. It was determined that the increase of duration and severity of mixed-pathology of gastroduodenal system is accompanied by increase of osteoporosis frequency.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, реактивний гепатит, хронічний гастродуоденіт, мінеральна щільність кісткової тканини.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, реактивный гепатит, хронический гастродуоденит, минеральная плотность костной ткани.

**Key words:** ulcerous disease, reactive hepatitis, chronic gastroduodenitis, mineral density of bone tissue.

**ВСТУП** У хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД) та виразкову хворобу (ВХ) зі структурно-функціональними змінами печінки розвивається порушення травлення і всмоктування кальцію, і, як наслідок цього, розвиваються остеопатії [3,5,7,9]. Саме печінка відіграє домінуючу роль у

метаболізмі вітаміну Д і, можливо, визначає ефективність утилізації цього вітаміну [2, 5, 6, 8]. Тому можна очікувати, що порушення функції печінки у хворих на ВХ додатково будуть зумовлювати розлади метаболізму вітаміну Д, що асоціюється з метаболічними захворюваннями кісток і гіпокальціємією.

Мета роботи – вивчити мінеральну щільність кісткової тканини у хворих на гелікобактерзалежні хронічний гастродуоденіт та виразкову хворобу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Ми провели обстеження 72 хворих на ХГД та пептичну виразку цибулини дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) з реактивним гепатитом (РГ) методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії. Серед обстежених було 53 чоловіки (73,6 %) і 19 жінок (26,4 %).

При клінічному обстеженні пацієнтів на ХГД та ВХ з реактивним гепатитом виявлено значну кількість скарг, які вказували на ураження опорно-рухового апарату (артралгії, міалгії, біль у спині). Крім того, з анамнезу виявлено, що у хворих з остеопатією відмічалось порушення якості харчування – у 68 чол. (94,4 %); наявність шкідливих звичок (куріння тютюну та вживання алкоголю) – у 26 (36,1 %); частих психоемоційних стресів – у 15 пацієнтів (20,8 %).

З метою визначення порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у обстежених хворих проведено денситометричне обстеження поперекового відділу хребта. Всі пацієнти були розподілені на чотири групи, згідно з рекомендацією ВООЗ із доповненнями Л.Я. Рожинської (2000). Першу групу склали 23 хворих (32,0 %) з нормальною КТ, другу групу – 37 (51,4 %) – з остеопенією, серед яких: остеопенія I ступеня спостерігалася у 9 (12,5 %) обстежуваних, остеопенія II – у 13 (18,1 %), остеопенія III – у 15 (20,8 %), третю групу – 7 хворих (9,7 %) – з остеопорозом і четверту групу – 5 хворих (6,9 %) – з остеосклерозом.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Виявлено залежність впливу тривалості перебігу ХГД та ВХ з ураженням печінки на показники МЩКТ (табл. 1).

**Таблиця 1. Вираженість змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ХГД та ВХ зі структурно-функціональними змінами печінки залежно від тривалості захворювання**

Тип порушення МЩКТ	Хворі на ХГД та виразкову хворобу з ураженням печінки (n=72)					
	до 5 років, n=36		5 – 10 років, n=23		більше 10 років, n=13	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
З нормальною кістковою тканиною	13	36,1	8	34,8	2	15,3
З остеопенією	20	55,5	11	47,8	6	46,2
З остеопорозом	1	2,8	2	8,7	4	30,8
З остеосклерозом	2	5,6	2	8,7	1	7,7

Так, у пацієнтів із тривалістю ХГД та ПВ ДПК більше 10 років нормальна кісткова тканина спостерігається на 20,8 % рідше порівняно з хворими із задавненою недугою до 5 років, одночасно в цій підгрупі відмічалось збільшення частоти остеопорозу в 11 разів.

На думку багатьох дослідників, саме перебіг ХГД та ВХ з ураженням печінки визначають тяжкість уражень кісткової тканини, що має вагомий вплив на процеси гомеостазу організму, у тому числі кальцій-фосфорного обміну. Тому для перевірки даного припущення нами визначено структурно-функціональний стан кісткової тканини в обстежених хворих залежно від тяжкості перебігу мікст-патології (табл. 2).

**Таблиця 2. Частота змін МЩКТ у хворих на ХГД та ВХ з ураженням печінки залежно від тяжкості захворювання**

Тип порушення мінеральної щільності кісткової тканини	Характеристика перебігу захворювання			
	середній, n=48		тяжкий, n=24	
	абс.	%	абс.	%
Нормальна кісткова тканина	18	37,5	5	20,8
Остеопенія	27	56,2	10	41,7
Остеопороз	1	2,1	6	25,0
Остеосклероз	2	4,2	3	12,5

Як видно з поданих даних, у хворих на ХГД та ВХ з ураженням печінки при тяжкому перебігу відсоток пацієнтів з остеопорозом в 11,9 раза вищий ніж при середній ступені тяжкості перебігу мікст-патології.

При ПВ ДПК в поєднанні з РГ спостерігається зниження синтезу холестерину, порушення утворення жовчних кислот та їх метаболізації в стероїдні гормони та вітамін D<sub>2</sub>, що призводить до гормонального дисбалансу в організмі та дефіциту будівельного матеріалу, необхідного для процесів регенерації кісткової тканини, що ускладнюється при тяжкому перебігу захворювання [4, 5].

Отже, існує тісний взаємозв'язок між ступенем функціональної недостатності печінки і порушенням процесів кісткового ремоделювання.

**ВИСНОВКИ** 1. До групи хворих на ХГД та ВХ з ураженням печінки, які мають підвищений ризик виникнення остеопорозу належать пацієнти з аліментарною недостатністю кальцію, з шкідливими звичками (куріння тютюну та вживання алкоголю) та психоемоційними стресами.

2. Збільшення тривалості та тяжкості мікст-патології гастроуденальної системи супроводжується зростанням частоти остеопорозу.

Перспективи подальших досліджень полягають у корекції остеодефіциту препаратами, які нормалізують стан кісткової тканини.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Вдовиченко В.І., Острогляд А.В., Бичков М.А., Ковальчук Г.І. Особливості лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки поєднаної з дуоденогастральним та гастроєзофагальним рефлюксами // Гастроентерологія. – 2005. – Вип. 36. – С. 460 – 465.
2. Галева Р.Т., Струков В.І., Шурыгина Е.Б. Кальцій в дуоденальному середимом на фоні остеопенії у дітей с язвенної болезню дванадцятиперстої кишки // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2004. - № 2. - С. 56 - 59.
3. Головач І.Ю. Метаболічні хвороби кісток // Лікування та діагностика. - 2005. - № 1. - С. 30 - 42.
4. Митник З.М. Порівняльна характеристика мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта і стегнової кістки у хворих на хронічний гепатит // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 3. - С. 58 - 61.
5. Ромашкина Л.Н., Скляр Н.И. Микробиоценозы желудка и двенадцатиперстной кишки при дуоденальных пептических язвах // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - № 1. - С. 67 - 72.
6. Center J.R., Nguyen T.V., Sambrook P.N., Eisman J.A. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men // Journal of Bone and Mineral Research. – 2000. – Vol. 15.
7. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study // J. Bone Miner. Res. – 2000. – Vol. 15, № 8. – P. 1526-1536.
8. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly // Clin. Endocrinol. - 2005. – Vol. 623. – P. 261-281.
9. Scott E.M., Scott B.B. A strategy for osteoporosis in gastroenterology // Eur. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 10(8). – P. 689-698.

**Зоря Л.В., Лазарчук Т.Б., Михайлів Л.М.**

**РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ПРОГРЕСУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, Медичний центр “Ultra-діагноз”**

**РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ПРОГРЕСУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ** – Отримані під час ультразвукового обстеження колінних суглобів дані свідчать про наявність зв'язку між перебігом хронічного холецистититу та прогресуванням остеоартрозу. Своєчасна діагностика та лікування хронічного холецистититу зменшує прогресування остеоартрозу у осіб працездатного віку.

**РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ В ПРОГРЕСИВАННІ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННИХ СУСТАВІВ** – Полученные во время ультразвукового исследования коленных суставов данные свидетельствуют о наличии связи между течением хронического холецистита и развитием и прогрессированием остеоартроза. Своєчасна діагностика і лікування хронічного холецистититу зменшує ризик частоти обострених остеоартрозу у осіб трудоспособного віку.

**ROLE OF CHRONIC HOLESYSTITIS IN PROGRESSION OF KNEE OSREOARTRITIS** – Results which obtained by ultrasound diagnostic of knee joints suggest about connection between course of chronic holecystitis from one side and development and progression of oosteoarthritis from other side. So timiled diagnostic and treatment of chronic holecystitis decrease the risk of early appeared oosteoarthritis in workable person.

**Ключові слова:** ультразвукове дослідження колінного суглоба, остеоартроз, хронічний холецистит.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование коленного сустава, остеоартроз, хронический холецистит.

**Key words:** ultrasound diagnostic of knee, oosteoarthritis, chronic holecystitis.

**ВСТУП** Остеартроз (ОА) займає одне з провідних місць в структурі захворювань опорно-рухового апарату. Його поширеність зростає з кожним роком, уражаючи все частіше людей працездатного віку. Проблема своєчасної діагностики та ефективного лікування ОА є однією з найбільш актуальною в діяльності сімейного лікаря. Згідно сучасних даних ОА розглядається як запально-дистрофічне захворювання суглобів, яке характеризується дегенеративними змінами хрящової тканини [1,2]. Не дивлячись на значні успіхи у вивченні патогенезу ОА, залишається не до кінця вивченою роль супутньої патології у виникненні та прогресуванні даного захворювання. Загальноприйнятим є те, що хвороби, які супроводжуються порушенням обміну речовин (зокрема аліментарно-конституційне ожиріння) сприяють виникненню та прогресуванню ОА. На нашу думку, певний інтерес становить вплив хронічного холецистититу на розвиток та перебіг ОА.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Нами обстежено 38 пацієнтів з верифікованим діагнозом

зом хронічного холецистити (з них 19 – з калькульозним та 29 з некалькульозним) віком від 35 до 48 років. Контрольну групу склали 15 здорових осіб відповідного віку. Усім їм було проведене ультразвукове обстеження колінних суглобів на апараті "Aloka SSD 1400" лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц. Оцінювався стан хрящової тканини (товщина хряща, його ехогенність, наявність патогенних включень, фрагментації тощо). У здорових людей під час ультразвукового дослідження отримали наступні результати (табл.1).

**Таблиця 1. Нормальні показники хрящової тканини**

Показники	Правий колінний суглоб	Лівий колінний суглоб
Товщина гіалінового хряща в ділянці, мм:		
- патело-фemorального суглоба	3,1±0,1	3,1±0,1
- зовнішнього виростка	2,8±0,1	2,8±0,1
- внутрішнього виростка	2,7±0,1	2,7±0,1
Ехогенність	Гіпоехогенний	Гіпоехогенний
Однорідність структури	Однорідний	Однорідний
Наявність гіперехогенних включень	Відсутні	Відсутні
Наявність фрагментації	Відсутні	Відсутні

Проводячи ультразвукове дослідження у пацієнтів з хронічним холециститом, відмічаємо наступні зміни: стоншення гіалінового хряща, зміну його структури (неоднорідність, фрагментації), появу патологічних гіперехогенних включень. Отримані дані наведені в таблиці 2.

Результати обстежень свідчать, що у пацієнтів з холециститом відмічається стоншення гіалінового хряща в усіх ділянках колінного суглоба. У хворих з калькульозним холециститом товщина хряща достовірно нижча ніж при некалькульозному холециститі. Ультразвуковий аналіз хряща доводить, що у 42 % хворих з некалькульозним та у 76 % хворих з калькульозним холециститом спостерігаєть-

**Таблиця 2. Показники хрящової тканини у хворих на хронічний холецистит**

Показники	Хронічний некалькульозний холецистит		Хронічний калькульозний холецистит	
	Правий колінний суглоб	Лівий колінний суглоб	Правий колінний суглоб	Лівий колінний суглоб
- патело-фemorального суглоба	2,4±0,3	2,3±0,3	1,6±0,2*	1,5±0,3*
- зовнішнього виростка	2,1±0,2	2,2±0,3	1,4±0,3*	1,5±0,3*
- внутрішнього виростка	1,9±0,3	2,0±0,3	1,2±0,3*	1,3±0,2*

\*p<0,05

ся його розволокнення, у 54 % – при некалькульозному та у 87 % – при калькульозному холециститі виявляються гіперехогенні включення в хрящах діаметром 0,2 - 0,5 мм. У цих пацієнтів результати ультразвукового обстеження виявляли об'єктивні зміни хрящової тканини, які відповідали ступеню клінічних проявів ОА. Практично усі обстежені хворі з калькульозним холециститом скаржаться на певні зміни зі сторони колінних суглобів (хрускіт, періодичні болі, припухання). У 25 % хворих з некалькульозним холециститом будь-які скарги зі сторони опорно-рухового апарату були відсутні, але при ультразвуковому обстеженні виявлені ранні ознаки ОА (стоншення хряща, порушення його структурності). Відсутність кореляції між клінічними проявами та ультразвуковими ознаками змін хряща у таких хворих свідчить про ранню діагностику початкових дегенеративних змін хрящової тканини.

**ВИСНОВОК** Таким чином, можна припустити, що ОА і хронічний холецистит є взаємопов'язаними патологічними процесами. Своєчасна діагностика і адекватне лікування захворювань жовчовивідних шляхів запобігає прогресуванню ОА, зменшує частоту загострень у осіб працездатного віку.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Станіславчук М.А., Борткевич О.П. Протириччя та консенсус у поглядах на лікування остеоартрозу. – К., 2005. – 24 с.
2. Recommendations for the Medical management of Osteoarthritis of the Hip and Knee / Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. –P. 1905-1915.

**Стародуб Є.М., Ільслова О.В.**

**ЕНТЕРАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КИСНЮ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ**

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

ЕНТЕРАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КИСНЮ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ – У 24 хворих на пептичну виразку в комплексній терапії застосовували безперервну тривалу шлункову оксигенотерапію (0,15 мл·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>). Виявили позитивний ефект, який проявлявся швидкою регресією клінічних ознак виразки та її загоюванням у коротші терміни порівняно з пацієнтами контрольної групи, що отримували стандартне лікування.

ЕНТЕРАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КИСЛОРОДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ – У 24 больных с пептической язвой использовали непрерывную длительную желудочную оксигенотерапию (0,15 мл·кг<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>). Установили положительный эффект, проявившийся ускоренной регрессией клинических проявлений язвы и её

заживлением в более быстрые сроки в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых применялось стандартное лечение.

THE ENTERAL USE THE OXYGEN IN COMPLEX THERAPY BY PATIENTS WITH PEPTIC ULCER – In 24 patients with peptic ulcer used long gastric oxygenotherapy (0,15ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>). It was found that regression of the clinical manifestations of the ulcer and it's healing was at more quick periods in comparison with patients of the checking group, beside which was used standard treatment.

**Ключові слова:** пептична виразка, гіпоксія, оксигенотерапія.

**Ключевые слова:** пептическая язва, гипоксия, оксигенотерапия.

**Key words:** peptic ulcer, hypoxia, oxygenotherapy.

**ВСТУП** В основі виникнення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки та її резистентності до лікування значна роль належить феномену гіпоксії [1]. В комплексі лікування виразкової хвороби застосовують кисень (гіпербаричну оксигенацію [6], ентральне його введення [4]) При цьому оксигенотерапію хворим проводять сеансами (гіпербаричну оксигенацію – по 50-60 хвилин через день; ентральне введення кисню – фракційним способом, по 800-1200 мл щодня). Згідно фізичного закону (Hангу) [2], внаслідок різниці парціальних тисків газу по обидві сторони клітинних мембран відбувається надходження молекул кисню у клітини слизової, що призводить у них до ліквідації гіпоксії. Однак після призупинення подачі газу парціальний тиск кисню знову повертається до попередніх значень, і тому ефект оксигенотерапії виявляється короточасним. Л.Я. Ковальчук та співавт. [5] пацієнтам з ускладненими виразками у периопераційному періоді з успіхом застосовували методику безперервного тривалого введення кисню у шлунок.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – дослідити ефективність застосування методики безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії у комплексному лікуванні пептичної виразки.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Ми пролікували 24 хворих на виразкову хворобу шлун-

ка і дванадцятипалої кишки, в комплекс стандартної медикаментозної терапії включаючи застосування безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії (досліджувана група). Контрольну групу склали 18 хворих, яких лікували традиційним способом. Консервативну терапію хворих на пептичну виразку проводили згідно диференційованих програм з синхронною оцінкою стану секреторної, моторної функції, регіонарного кровобігу і ступеня інфікування *Helicobacter pylori* [3].

Пацієнту після роз'яснювальної розмови через носовий хід вводили у шлунок еластичний катетер діаметром 2 мм, кризь просвіт якого пропускали газоподібний кисень з об'ємною швидкістю 0,15 мл·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>, дозуючи його подачу роликівим насосом. Джерелом подачі газу була киснева подушка. Дану методику застосовували безперервно, тривало, вдень і вночі, протягом 7-12 діб. Під час проведення хворим гігієнічних процедур, приймання їжі тощо, катетер від'єднували від магістралі, не витягаючи його з шлунка.

Проводили клінічну оцінку ефективності застосування шлункової оксигенотерапії; перед та після її застосування хворим здійснювали ендоскопічне обстеження слизової стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки.

Клінічні ознаки лікування наведені у таблиці 1.

**Таблиця 1. Клінічні ознаки ефективності застосування безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії у лікуванні пептичних виразок (M±m)**

Хворі на виразкову хворобу, група:	Клінічні прояви			
	зменшення болю, годин	ліквідація диспепсичних розладів, годин	нормалізація сну, годин	одужання, дні
досліджувана n=24	1,5±0,5	4,4±0,5	16,6 ±1,2	18,8 ±1,2
контрольна n=18	3,4±1,0 **	6,5±0,7 *	36,0 ±1,2 **	24,6±2,4 **

Примітка: \* - p<0,05; \*\* - p < 0,001

Встановлено, що застосування способу тривалої безперервної внутрішньошлункової оксигенотерапії сприяє покращанню самопочуття хворих уже в перші години лікування; зменшенню болю та диспепсичних розладів у терміни, на 30-50 % коротші, ніж у хворих контрольної групи; нормалізації сну уже в першу добу; статистично достовірному скороченню тривалості перебування хворих у стаціонарі з ефективним загоюванням виразки.

Ендоскопічно після проведеного комплексного лікування відмічали зменшення гіперемії слизової оболонки та запального валу в периульцерозній зоні. Виразка змінювала свою форму: зменшувалась в розмірах та ставала менш глибокою, очищувалась від фібринозних нашарувань. У результаті скорочувались терміни стаціонарного лікування і виразкові дефекти загоювались без утворення рубця.

**Висновок** Безперервна тривала шлункова оксигенотерапія, ліквідовуючи гіпоксію клітин слизової оболонки шлун-

ка і дванадцятипалої кишки, у комплексній терапії сприяє ефективному загоюванню пептичної виразки. При цьому відносна простота методики дозволяє застосовувати її у практиці сімейного лікаря.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Л.Шевченко. – ЭлБИ-СПб., 2000. – С. 12-23.
2. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. – М.: Медицина, 1989. – С. 342-381.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М.: Литтерра, 2003. – С. 49-52.
4. Капалан Ф.С. Внутривенная оксигенотерапия при язвенной болезни // Клиническая медицина – 1970. – № 10. – С. 57-61.
5. Патент 45638 А (Україна). Спосіб внутрішньошлункової оксигенотерапії / Ковальчук Л.Я., Гнатів В.В., Беденюк А.Д., Басисток І.І., Твердохліб В.В., Гусак О.М., Сиваківський М.А. / Заявл. 17.05.2001; Опубл. 15.04.2002, Бюл. №
6. Hansen J., Weiher J. Intensive Therapy under the conditions of HBO. 10<sup>th</sup> European Congress of Anaesthesiology, 1998, s. 382.



## КАЛЬЦИТРИОЛ ЯК ПОКАЗНИК ГЛИБИНИ ОСТЕОДЕФИЦИТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

КАЛЬЦИТРИОЛ ЯК ПОКАЗНИК ГЛИБИНИ ОСТЕОДЕФИЦИТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ – Доведено, що з поглибленням супутнього остеодифіциту у хворих на хронічний панкреатит достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшувались рівні кальцитриолу, кальцію та фосфору сироватки крові, збільшувався – лужної фосфатази. Встановлено наявність тісного прямого кореляційного зв'язку між рівнем кальцитриолу та мінеральною щільністю кісткової тканини і кальцію з коефіцієнтами множинної регресії відповідно 0,86 і 0,82 ( $p < 0,05$ ), а також середньої сили прямого кореляційного зв'язку між кальцитриолом та фосфором ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ) і середньої сили оберненого зв'язку між кальцитриолом і лужною фосфатазою ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

КАЛЬЦИТРИОЛ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ГЛУБИНЫ ОСТЕОДЕФИЦИТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ – Доказано, что при углублении сопутствующего остеодифицита у больных с хроническим панкреатитом достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшались уровни кальцитриола, кальция и фосфора сыворотки крови, увеличивался – щелочной фосфатазы. Установлено наличие тесной прямой корреляционной связи между уровнями кальцитриола, минеральной плотности костной ткани и кальция с коэффициентами множественной регрессии соответственно 0,86 и 0,82 ( $p < 0,05$ ), а также средней силы прямой корреляционной связи - между кальцитриолом и фосфором ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ) и средней силы обратно пропорциональной связи - между кальцитриолом и щелочной фосфатазой ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

CALCITRIOLUM AS THE INDEX OF OSTEODEFICIENCY DEPTH AT CHRONIC PANCREATITIS – It has been proved that the deepen of osteodeficiency at the patients with a chronic pancreatitis causes the progressive diminishing of calcitriolum, calcium, phosphorus blood serum levels and the increasing of sodium phosphatase ( $p < 0,05$ ). It has been investigated the presence of direct correlation between the calcitriolum level and mineral density of bone tissue and calcium with indices of multiple regression accordingly 0,86 and 0,82 ( $p < 0,05$ ), the middle direct correlation - between the calcitriolum level and phosphorus ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ) and medium opposite correlation between calcitriolum level and sodium phosphatase ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, мінеральна недостатність, остеодифіцит, кальцитриол.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, минеральная недостаточность, остеодифицит, кальцитриол.

**Key words:** chronic pancreatitis, mineral insufficiency, osteodeficiency, calcitriolum.

**ВСТУП** Кальцитриол, біологічно високоактивний метаболіт вітаміну D, є значущим компонентом гормональної системи, що регулює фосфорно-кальцієвий обмін, бере участь в мінералізації кісткової тканини (КТ) й у підтримці гомеостазу кальцію [4]. Вітамін D поступає в організм через шкіру, де синтезується під впливом ультрафіолету холестеролю, та з продуктами харчування через шлунково-кишковий тракт у вигляді ергокальциферолу. Після біохімічних змін в печінці та нирках прогормон ергокальциферол перетворюється на активні метаболіти, найбільш важливим та швидкодіючим з яких є кальцитриол. Кальцитриол стимулює кишкову абсорбцію кальцію та фосфору, активує кістковий обмін й посилює екскрецію кальцію із сечею [7]. Він посилює активність остеокластів шляхом не прямої дії, а через їх попередників по гемопоетичному ряду, стимулюючи кісткову резорбцію. Також він впливає й на остеобласти, активуючи їхню диференціацію через систему остеокальцину та інсуліноподібний фактор росту [4, 5, 6]. Таким чином, кальцитриол – швидкодіюча активна сполука, що посилює всмоктування кальцію в кишечнику, доставку його до органів та тканин, активує процеси кісткового обміну та сприяє мінералізації кістки. При хронічному панкреатиті (ХП) зі станом вітаміну D-ендокринної системи можуть відбуватися чисельні порушення [7]. Внаслідок недостатності екскреторної функції підшлункової залози (ПЗ) розвиваються мальабсорбція та мальдігестія, що знижує надходження та засвоєння мінералів і вітаміну D [2, 3]. Дефіцит цих життєво важливих нутрієнтів

часто спричинюється недостатнім надходженням їх з їжею внаслідок щадного харчування при наявності больового синдрому [2]. Наступним фактором є підвищена потреба в мінералах та вітамінах через зниження резистентності організму при ХП, а часто через наявність стресів та розладів травлення [3, 9]. Необхідно зазначити, що при ХП в паренхімі ПЗ виникає гіпоксія, порушення мікроциркуляції, зниження резистентності клітинних мембран, розлад окисно-відновних процесів в клітинах ПЗ, а це призводить до підвищеної потреби у вищевказаних нутрієнтах, а також до порушення продукції тканиною ПЗ кальційзв'язуючого білка кальбіндину D [3]. Частим проявом ХП є синдром ендокринних порушень, що призводить до зниження рівнів інсуліну, естрогенів, тестостерону та інших гормонів, які розбалансовують стан вітамін D-ендокринної системи. Всі ці фактори спричинюють формування остеодифіциту (ОД) у хворих на ХП. Згідно із проведеними нами раніше дослідженнями було встановлено, що серед проаналізованих хворих на ХП у 75,0 % був наявний ОД різного ступеня тяжкості [1, 2]. Роль кальцитриолу у формуванні ОД при ХП є недостатньо вивченою, що стало мотиваційним фактором для проведення даного дослідження.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – дослідити рівень кальцитриолу та деяких показників мінерального обміну (кальцій, фосфор, лужна фосфатаза в сироватці крові) у хворих на ХП із супутнім остеодифіцитом різної глибини.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Об'єктом нашого дослідження були 50 пацієнтів з ХП, які перебували на диспансерному спостереженні в поліклінічному відділенні Тернопільської клінічної лікарні № 2. Вік хворих: від 19 до 74 років, чоловіків було 24, жінок – 26. Діагноз ХП встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів (наявність больового, диспептичного, зовнішньосекреторної недостатності, алергічного, астеновегетативного, ентеропанкреатичного синдромів та синдрому ендокринних порушень), лабораторних даних, результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопії [8]. Дослідження показників КТ проводилось за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DXA) фірми Lunar corp. (Madison, WI) - Lunar DPX-A №2589 в поперековому відділі хребта. Аналізували наступні параметри: мінеральну щільність КТ (МЩКТ) поперекового відділу L1-L4 в г/см<sup>2</sup> з точністю до 0,02 г/см<sup>2</sup>; відносні показники – T (peak bone mass) – МЩКТ стосовно здорових молодих людей 20-45 років в одиницях SD (standart deviations) – одиницях стандартних відхилень і показник T в % від рівня МЩКТ здорових молодих людей [6, 7]. По T співвідношенню визначали ступінь щільності кісткової маси (остеопенія, остеопороз чи остеосклероз) [7]. Оцінку показників проводили згідно з рекомендаціями Всесвітньої Організації охорони здоров'я (WHO, Geneva, 1994) [10]: T вище (+1) оцінюється як остеосклероз; T в межах (-1)-(+1) – нормальний стан кісткової тканини; (-1)-(-2,5) – остеопенія; T нижче (-2,5) – остеопороз. Концентрацію загального кальцію, неорганічного фосфору в сироватці крові визначали на біохімічному аналізаторі "Scrin Master Plus" за допомогою набору "Lachema"-FS. Про активність кісткового метаболізму робили висновки за активністю лужної фосфатази крові, яку визначали наборами цієї ж фірми. Рівень кальцитриолу в сироватці крові визначали, використовуючи імуноферментні набори "1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>" комерційної фірми "Immundiag". Контрольна група складалася з 12 здорових осіб. Отримані результати було оброблено

математично за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критеріями Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Аналізуючи показники кісткової тканини в досліджуваних хворих на ХП, ми сформуваємо три групи порівняння за глибиною супутнього ОД: I група (n=15) - хворі на ХП з остеопенією I ступеня, II група (n=17) - хворі на ХП з остеопенією II ступеня, III група (n=18) - хворі на ХП з остеопенією III ступеня, причому половина пацієнтів цієї групи мали супутній остеопороз. Проаналізовані нами показники мінерального статусу наводимо в таблиці 1. Збільшення показника лужної фосфатази в групах порівняння в міру прогресування остеопоротичних змін засвідчило процес руйнації кісткової тканини, а також порушення функціонального стану ПЗ та інших органів травлення при ХП.

**Таблиця 1. Показники стану кісткової тканини, кальцитріолу та мінерального обміну у хворих на ХП в групах порівняння за глибиною остеодифіцитного синдрому**

Досліджуваний показник	Досліджувані групи хворих на ХП			
	Контрольна група (n=12)	I група (n=15)	II група (n=17)	III група (n=18)
МЩКТ, г/смІ	1,126±0,051	0,968±0,021*	0,924±0,012*	0,763±0,034*
T, ум.од.	0,112±0,111	-1,293±0,028*	-1,729±0,034*	-2,324±0,125*
T, %	101,23±3,26	88,37±2,23*	82,39±2,68*	74,36±1,95*
Загальний кальцій крові, ммоль/л	2,35±0,11	2,16±0,07*	2,09±0,05	1,99±0,04*
Фосфор крові, ммоль/л	1,37±0,13	1,12±0,11*	0,94±0,05*	0,92±0,12
Кальцитріол, пг/мл	52,48±5,61	35,65±3,67*	22,49±4,59*	18,32±3,18
Лужна фосфатаза, ммоль/л	1,51±0,10	1,69±0,07*	1,83±0,06*	2,32±0,08*

Примітки: \* – вірогідна відмінність стосовно показників попередньої групи (p<0,05); всі показники мінералів достовірні стосовно контрольної групи (p<0,05); всі показники КТ достовірні стосовно референтної бази Lunar.

Поглиблення мінеральної недостатності при прогресуванні ОД підтвердилось за вмістом кальцію та фосфору в сироватці крові хворих на ХП. Вміст кальцію прогресивно зменшувався, хоча в більшості випадків залишався в межах норми (крім рівня кальцію в III групі хворих). Рівень кальцитріолу в сироватці крові хворих на ХП вірогідно зменшувався при поглибленні остеодеструктивних змін. Для встановлення зв'язку між рівнем кальцитріолу та показниками МЩКТ, кальцію, фосфору та лужної фосфатази в групах порівняння залежно від глибини ОД, ми провели кореляційний аналіз. Встановлено наявність тісного прямого кореляційного зв'язку між рівнем кальцитріолу та МЩКТ і кальцію з коефіцієнтами множинної регресії відповідно 0,86 і 0,82 (p<0,05), а також середньої сили прямого кореляційного зв'язку між кальцитріолом та фосфором (r=0,67; p<0,05) і середньої сили оберненого зв'язку між кальцитріолом і лужною фосфатазою (r= -0,67; p<0,05). Таким чином, рівень кальцитріолу може служити достовірним показником поглиблення остеодифіцитних змін при ХП, враховуючи як остеопоротичну складову ОД при ХП, так і остеомаліційну.

**ВИСНОВКИ** 1. З поглибленням супутнього остеодифіциту в хворих на хронічний панкреатит достовірно (p<0,05) зменшувались рівні кальцитріолу, кальцію та фосфору сироватки крові, збільшувався – лужної фосфатази.

2. Встановлено наявність тісного прямого кореляційного зв'язку між рівнем кальцитріолу та МЩКТ і кальцію з коефіцієнтами множинної регресії відповідно 0,86 і 0,82 (p<0,05), а також середньої сили прямого кореляційного зв'язку - між кальцитріолом та фосфором (r=0,67; p<0,05) і середньої сили оберненого зв'язку - між кальцитріолом і лужною фосфатазою (r= -0,67; p<0,05).

**Перспективи подальших досліджень** – вважаємо за доцільне запропонувати програми корекції супутнього остеодифіциту в хворих на ХП із врахуванням недостатності вітаміну D і його метаболітів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бабінець Л.С. Денситометричний аналіз стану кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 2. – С. 33-35.
2. Бабінець Л.С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті // Український морфологічний альманах. – 2006. – № 2. – С. 7-9.
3. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3. – С. 34-32.
4. Нейко Є.М., Головач І.Ю. Вітамін D та його активні метаболіти: патогенетичні основи застосування при вторинному остеопорозі // Пробл. остеол. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 44-50.
5. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. – К., 2002. – 356 с.
6. Проблеми остеопорозу / За ред. проф. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 446 с.
7. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М.: Издательство Мокеев, 2000. – 196 с.
8. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. д.м.н., проф. Ю.М. Мостового. – 7-е вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2005. – 479 с.
9. Rao O.S. Metabolic bone diseases in gastrointestinal and biliary disorders. In: F. Favus (Ed.) Primer Metabolic bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism. – Raven Press, New York. – 1993. – P. 268-274.
10. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva, 1994.

Глушко Л.В., Лапковський Е.Й.

## СТАН МОТОРИКИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИЦЕТЕЛОМ

Івано-Франківський державний медичний університет

СТАН МОТОРИКИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИЦЕТЕЛОМ – Розглянуто стан моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на хронічний некаменевий холецистит, оцінено кислотність шлункового вмісту та проаналізовано вплив базового лікування та лікування із застосуванням дицетелу на кислотність шлункового вмісту та частоту виявлення дуоденогастрального рефлюксу.

СОСТОЯНИЕ МОТОРИКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДИЦЕТЕЛОМ – Рассмотрено состояние моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бескаменным холециститом, оценено кислотность желудочного содержимого, проанализовано влияние базисного лечения и лечения с применением дицетела на кислотность желудочного содержимого и частоту выявления дуоденогастрального рефлюкса.

CONDITION OF MOTION OF DIGESTIVE TRACT PROXIMAL PARTS AT PATIENTS WITH CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS AND POSSIBILITIES OF THEIR MEDICAMENOUS CORRECTION WITH DICETEL – The state of proximal parts motion of digestive tract is considered in patients with chronic noncalculous cholecystitis, acidity of gastric maintenance is appraised and influencing of base treatment and treatment with application of dicetel is analysed on acidity of gastric maintenance and frequency of duodenum reflux exposure.

**Ключові слова:** хронічний некаменевий холецистит, кислотність шлункового вмісту, дицетел.

**Ключевые слова:** хронический бескаменный холецистит, кислотность желудочного содержимого, дицетел.

**Key words:** chronic noncalculous cholecystitis, acidity of gastric maintenance, dicetel.

Хронічний некаменевий холецистит є одним з поширених захворювань. Особливої актуальності і соціальної значущості вказаній проблемі надають ріст поєднаних захворювань органів травлення, хронічний перебіг, схильність до частих загострень, складності в лікуванні, часта інвалідизація осіб молодого та працездатного віку. Хронічний холецистит – запальний процес у жовчному міхурі, що поєднується з функціональними порушеннями: дискінезіями жовчного міхура та сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів і змінами фізико-хімічних властивостей та біохімічної структури жовчі. Останні, у свою чергу, зумовлені порушеннями у сфері нервової та гормональної регуляції, зсувами в імунній системі організму, призводять до порушення функціонування інших органів травного тракту. Експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що у хворих на ХНХ в жовчі підвищується вміст тауродезоксихолатів, що викликають дистрофічні зміни в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки (ДПК), дуоденостаз і дуоденальну гіпертензію. Остання має дилатуючий вплив на пілоричну клапанну систему, розвивається дуоденогастральний рефлюкс (ДГР). Наведене твердження доповнюється іншими дослідниками, які доводять, що при наявності хронічного холециститу в 25 % випадків розвивається вторинний хронічний гастродуоденіт.

Попадаючи в шлунок, жовчні кислоти пригнічують кислотоутворення, викликаючи дистрофічні зміни в слизовій оболонці [68]. Жовчні кислоти, що мають детергентні властивості, сприяють солюбілізації ліпідів мембран поверхневого епітелію, що залежить від рН шлункового вмісту. При високих значеннях рН некон'юговані дигідроксильні жовчні кислоти володіють більшими пошкоджувальними властивостями, ніж при низьких значеннях рН. Проте, за даними Я.М. Вахрушева (1998), продукція соляної кислоти і об'єм шлункового соку при ХНХ збільшується.

Метою роботи стала оцінка стану моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з врахуванням кис-

лотності шлункового вмісту у хворих на хронічний некаменевий холецистит.

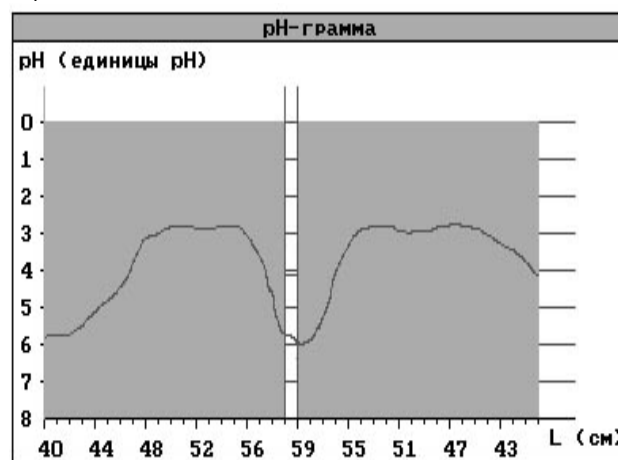
Нами були обстежені 43 хворих на хронічний некаменевий холецистит до початку лікування, після застосування базової терапії та після включення до базового комплексу препарату дицетел. У ролі базової терапії ХНХ ми використовували дієту №5а, ампіцилін по 0,5 4 рази на добу всередину протягом 7-10 днів; циквалон – по 0,1г чотири рази на день; домперидон по 10 мг 3-4 рази на день 14 днів; фебіхол (капсули по 100 мг) по 1 капсулі за 15-30 хв до їди 3 рази на день протягом 2-3 тижнів. Дицетел (пінаверіум бромід) – спазмолітик міотропної дії, призначали по 50 мг 3 рази на день під час їди протягом 14 днів. Динаміку змін досліджуваних показників оцінювали до початку та після закінчення курсу лікування.

Стан кислототвірної функції шлунку та наявність дуоденогастрального рефлюксу визначали за допомогою базальної топографічної рН-метрії за протягом шлунка. Реєстрацію внутрішньошлункового рН здійснювали по каналу шлунка ("по глибини") через кожний 1 см від кардіального до пілоричного відділів. Отримані результати фіксували за допомогою портативного накопичувача рН-метричної інформації АГ 1Д-02 (Україна) та обробляли, використовуючи прикладну комп'ютерну програму.

Оцінюючи показники кислотоутворювальної функції шлунку у хворих на ХНХ ми виявили, що у 58,1 % пацієнтів зміни на рН-грамі свідчили про вірогідне зниження ( $p < 0,001$ ) кислототвірної функції шлунку у хворих на ХНХ, що розцінювалось як гіпоацидний стан. Середнє значення рН складало  $2,93 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ).

У 28,2 % випадків зміни рН-грам свідчили про збільшення інтенсивності кислототвірної функції шлунку і оцінювались як гіперацидний стан, середнє значення рН вірогідно відрізнялось від такого у здорових пацієнтів ( $p < 0,01$ ) і складало  $1,73 \pm 0,11$ . Крива рН профілю характеризувалась як низхідна.

Крім виявлених змін кислотоутворення у 67,4 % пацієнтів, хворих на ХНХ, рН-профіль вміщував ділянки різкого підвищення рівня рН (до 6,0-6,2) протягом 2-4 см в кардіальному і в антральному відділах шлунка (мал. 1). Такий рН-профіль свідчив про наявність у хворих на ХНХ дуоденогастрального рефлюксу, зареєстрованого під час експрес-дослідження.



Мал. 1. Типова рН-грамма, що відображає наявність дуоденогастрального рефлюксу у хворих на хронічний некаменевий холецистит.

Після застосування базового комплексу лікування у 34,9 % хворих на ХНХ, відмітили нормалізацію функції шлунка. Проте у 10 осіб, хворих на ХНХ (23,3 %) аналіз рН-грам достовірно свідчив про збережену гіперацидність шлунку, що підтверджувалось реєстрацією низького значення рН ( $1,91 \pm 0,09$ ), профіль кривої рН-профілю оцінювався як низхідний.

У 41,8 % хворих на ХНХ після проведеного лікування виявлені нами зміни рН свідчили про знижену секреторну

функцію шлунка, середнє значення рН дорівнювало  $2,64 \pm 0,11$ , характер профілю рН оцінювався як висхідний. Після проведеної терапії у пацієнтів даної групи ДГР реєструвався у 48,8 % хворих.

Порівняльний аналіз відносної кількості хворих із різними типами кислотності шлункового вмісту при застосуванні запропонованих варіантів терапії подано в табл. 1.

**Таблиця 1. Порівняльна характеристика відносної кількості хворих з порушеною кислотоутворювальною функцією шлунка**

Показник	Групи хворих		
	До лікування, n=43	Базова терапія, n=41	Базова терапія + дицетел, n=43
Нормоацидність, %	13,7	34,9	79,1**
Гіперацидність, %	28,2	23,3	9,3*
Гіпоацидність, %	58,1	41,8	11,6**
ДГР, %	67,4	48,8	25,5**

Примітка: вірогідність різниці показників \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Як видно з наведених в табл. 1 даних, у 79 % (13,7 % до початку терапії;  $p < 0,001$ ) хворих на ХНХ даної групи після застосування базового лікування з включенням дицетелу показники рН-грами свідчили про нормалізацію функції шлунка. Середнє значення рН дорівнювало  $2,01 \pm 0,04$ .

У 9,3 % обстежених ( $p < 0,05$ ), хворих на ХНХ, аналіз рН-грам показав збереження гіперацидності шлунка, що підтверджувалось зниженим середнім значенням рН. У 11,6 % (58,1 % до лікування;  $p < 0,001$ ) випадків на ХНХ даної групи після проведеного лікування з включенням дицетелу характер профілю рН оцінювався як висхідний. Зареєстровані зміни рН у цих пацієнтів свідчили про знижену секреторну функцію шлунка. Після проведеної терапії у пацієнтів даної групи ДГР реєструвався у 25,5 % хворих ( $p < 0,001$ ).

Підсумовуючи отримані результати, можна констатувати, що частка хворих з нормальною кислотністю шлункового вмісту внаслідок включення до базового лікування дицетелу зросла більше ніж у 4 рази порівняно з такою до початку лікування. Причому частка хворих, в яких до лікування реєструвався гіпоацидний стан, після застосування дицетелу зменшилась в 5 разів. Крім того, застосування в комплексному лікуванні хворих на ХНХ дицетелу призвело до зменшення хворих, в яких після лікування реєструвався ДГР в 2,6 рази, тоді як при застосуванні тільки базової терапії кількість таких хворих зменшилась лише в 1,4 рази.

Патологічна роль дуоденогастрального рефлюксу безумовна у розвитку патології шлунка у хворих на хронічний некаменевий холецистит, проте деякі автори не виключають адаптаційно-компенсаторну спрямованість цього яви-

ща і розглядають його як один з механізмів регуляції кислотності шлункового вмісту, хоча в останні роки факт існування зворотної дифузії іонів водню, що розглядається у ролі основного механізму пошкоджуючого впливу компонентів жовчі на слизову оболонку шлунка дискутується. Застосування в комплексному лікуванні хворих на хронічний некаменевий холецистит дицетелу сприяє нормалізації кислотності шлункового вмісту, причому в більшості за рахунок зменшення частки хворих із зниженою кислотністю шлункового вмісту, чому сприяє зменшення випадків закиду дуоденального вмісту в шлунок. Дуоденогастральний рефлюкс обумовлений розвитком функціональних порушень – дискоординацією моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного каналу, а механізм дії дицетелу забезпечує в нормування моторної функції жовчовивідних шляхів у хворих на хронічний некаменевий холецистит.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. А.В. Охлобыстин. Расстройства моторики желчевыводящих путей в клинической практике // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 3. – С. 17-23.
2. В.А. Галкин. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. архив, 2001. – № 8. – С. 37-38.
3. Воронич Н.М., Емельяненко И.В., Оржешковский В.В., Нейко В.Е. Стан перекисного окисления липидів і антиоксидантна система у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки в залежності від типологічних особливостей нервової системи // Лікувальна справа. – 1996. – № 5-6. – С. 83-86.
4. Чубенко С.С., Иванова Е.В., Чубенко Д.С. Опыт и перспективы использования дицетела – антагониста кальция селективного действия на желудочно-кишечный тракт // Фарм. вісник. – травень-червень 2000, С. 29-30.

Лобода В.Ф., Бутницький Ю.І.

## ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОВАНОЇ ОБЛІПИХОВОЇ ОЛІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ХВОРОБАМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОВАНОЇ ОБЛІПИХОВОЇ ОЛІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ХВОРОБАМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ – При використанні озонрованої обліпихової олії в комплексному лікуванні гастроудоденальної патології у дітей швидше зникає больовий, диспепсичний та інтоксикаційний синдроми, збільшується частка ендоскопічно здорових пацієнтів (до 60,0 %) в лікуванні яких застосовувалась озонowana обліпихова олія, а ефективність ерадикації становить 86,7 %.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, СОЧЕТАННОЙ С БОЛЕЗНЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ – При использовании озонированного облепихового масла в комплексном лечении гастроудоденальной патологии у детей быстрее исчезает болевой, диспепсический и интоксикационный синдромы, увеличивается часть эндоскопически здоровых пациентов (до 60,0 %) в лечении которых применялось озонированное масло облепихи, а эффективность эрадикации составляет 86,7 %.

APPLICATION OF OZONIZED SEA-BUCKTHORN OIL IN THE COMPLEX THERAPY OF CHRONIC GASTRODUODENIC PATHOLOGY COMBINED WITH DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN CHILDREN – With the application of ozonized sea-buckthorn oil in the complex therapy of chronic gastroduodenic pathology in children, pain, dyspeptic and intoxicating syndromes disappear faster; quota of endoscopically healthy patients previously subjected to treatment with ozonized sea-buckthorn oil increases up to 60 % while efficiency of the eradication reaches 86,7 %.

**Ключові слова:** Helicobacter pylori, озонowana обліпихова олія, гастроудоденальна патологія.

**Ключевые слова:** Helicobacter pylori, озонированное облепиховое масло, гастроудоденальная патология.

**Key words:** Helicobacter pylori, ozonized sea-buckthorn, gastroduodenic pathology.

**ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ І АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ** Не зважаючи на те, що останнім часом з'явилися нові методи лікування, та на появу нових препаратів, патологія верхніх відділів травної системи у дітей і на сьогодні залишається актуальною проблемою для педіатрів. Так за даними МОЗ України поширеність хвороб органів травлення в 2005 році становила 115,7 на 1000 дитячого населення. В Тернопільській області захворюваність дітей на органи травлення за період 1991 – 2004 зростає з 33,0 до 49,1 [5].

За останні роки частіше з'являються повідомлення про зростання резистентності штамів Helicobacter pylori (Hr) до базових антигелікобактерних препаратів метронідазолу і кларитроміцину, про високу частоту виникнення побічних ефектів при застосуванні ерадикаційних програм, про те, що жодна з сучасних схем антигелікобактерної терапії не забезпечує повного вилікування хворих дітей [2,9]. Досягнення високого рівня ерадикації Hr стає все більш тяжкою проблемою у зв'язку з швидко наростаючою стійкістю цього мікроорганізму до антибактеріальних препаратів [1, 10, 11, 12].

Покращити ефективність ерадикаційної терапії можна такими шляхами: перший – це створити нові схеми лікування з використанням нових комбінацій препаратів, що мають антигелікобактерне спрямування, другий – це визначення залежності резистентності патогена від анамнезу антибіотикотерапії [9].

Проте найбільш перспективним нам видається використання впливу озону на Hr. Він підвищує ефективність терапії без використання додаткових антибактеріальних засобів, і водночас не викликає побічних ефектів [3, 4, 7]. Зважаючи на те, що основна частина дитячого населення перебуває під спостереженням сімейних лікарів, ми вважаємо за потрібне поінформувати їх про нові методи в лікуванні гастроудоденальної патології у дітей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Метою нашого дослідження було оптимізування антигелікобактерних схем лікування дітей з хронічною поєднаною патологією гастроудоденальної та гепатобіліарної систем за допомогою їх комбінації з озонowaną обліпиховою олією.

В Тернопільській міській дитячій лікарні обстежено 53 дитини, з них 33 (62,3 %) хлопчики і 20 (37,7 %) дівчаток віком від 12 до 16 років. Хворим виконувалась ФЕГДС фіброскопами фірми "Olympus" GIF PQ 20 і P 3 та визна-чався Hr бактеріоскопічним та уреазним методами.

Для лікування хворих дітей із захворюваннями асоційованими з Hr, враховуючи досвід інших авторів [6], ми використовували потрійну схему (де-нол, флемоксин, фуразолідон). Для оптимізації вищезазначеного лікування ми використали комбінування цих препаратів з озонowaną обліпиховою олією. Озонowaną обліпихову олію хворі діти приймали по 15 мл 3 рази на добу за 30 хв до їди протягом 10-14 днів [3]. Озонування проводили барботажем обліпихової олії на апараті АОТ-Н-01-Ар3-01 "Медозонс-БМ", при концентрації озону 8-10 мг/л протягом години.

Хворих на патологію гастроудоденальної системи асоційовану з Hr, попередньо поділено на дві групи. До першої групи ввійшли хворі, яких лікували за стандартними антигелікобактерними схемами, до другої – пацієнти, які крім антигелікобактерних препаратів, отримували озонowaną обліпихову олію. Порівнюючи ендоскопічні зміни у дітей I та II груп, ми не знайшли статистично значущої різниці, тобто за цими параметрами групи не відрізнялися між собою.

Поверхневий антральний гастрит виявлено тільки в одного хворого з II групи. Поверхневий гастроудоденіт (ГД) зустрічався в два рази частіше в II групі 5 (25,0 %), ніж в I – 4 (12,1 %). Гіперпластичний ГД частіше зустрічався також в II групі 7 (35,0 %), ніж в I – 8 (24,2 %). Субатрофічний ГД виявлено тільки в одного хворого з I групи. Ерозії в шлунку та дванадцятипалій кишці (ДПК) зустрічалися з однаковою частотою в обох групах 21,2 та 20,0 %. Виразка ДПК зустрічалась в два рази частіше в I групі у 7 (21,2 %) ніж в II – відповідно у 2 (10,0 %), різниця статистично не значуща. Множинні виразки ДПК так само частіше спостерігались в I групі – 4 (12,1 %) ніж в II – 1 (5,0 %). Рефлюкс-езофагіти в I та II групах представлені з однаковою частотою, відповідно у 3 (9,1 %) хворих та в 2 (10,0 %). Дуоденогастральні рефлюкси (ДГР) частіше зустрічалися в II групі – 4 (20,0 %) ніж I (6,1 %).

Серед хворих I групи в більшій половині випадків, діти із супутньою гепатобіліарною патологією мали дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) у 19 (57,6 %) хворих. Частка хронічних холецистохолангітів (ХХХ) серед дітей даної групи становила 36,4 %. Хронічний холангіт (ХХ) було виявлено тільки в двох випадках (6,0 %). Супутня гепатобіліарна патологія в хворих дітей з II групи була представлена такою патологією: в більшості випадків – 17 (85,0 %) ДЖВШ, в одному (5,0 %) випадку ХХ і в двох (10,0 %) – ХХХ.

Порівнюючи частоту супутньої гепатобіліарної патології між дітьми I та II груп бачимо, що в дітей з II групи частіше зустрічалась ДЖВШ ніж в I групі, а в дітей з I групи частіше ХХХ ніж в дітей з II групи. Проте ця різниця статистично не доведена, тобто можна вважати, що за даними нозологіями групи не відрізнялись.

Ступінь обсіювання слизової шлунка Нр в обох групах був майже однаковим і становив відповідно: слабкий у 22,0 % хворих, середній в – 33,0 %, високий – в 45,0 %.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Після проведеного лікування відмічено (табл. 1), що скарги на біль в животі дітей II групи зникали на 9 (8,67 ± 1,58) день, а в дітей групи порівняння на 10 (9,93 ± 2,02). Біль при пальпації живота в I групі утримувався до 10

(9,94 ± 2,16) дня, а в II до 9 (8,50 ± 2,56), болючість краю печінки при пальпації зникала на 10 (9,80 ± 2,36) день в I групі, а при лікуванні озонованою олією на 9 (8,67 ± 2,32). Симптом Ортнера ставав від'ємним відповідно на 9 (9,38 ± 1,65) та 8 (8,0 ± 1,41) день. Диспепсичний синдром зникав на 9 (9,43 ± 2,42) день в I групі, а в II на 8 (7,89 ± 1,76), інтоксикаційний синдром відповідно на 12 (11,81 ± 1,21) та на 10 (10,22 ± 1,48).

**Таблиця 1. Порівняння термінів зникнення патологічних симптомів і синдромів у дітей з I та II груп**

Патологічні симптоми та синдроми	Клінічні групи		P
	I, n = 33	II, n = 20	
	дні	дні	
Суб'єктивний біль в животі	9,93 ± 2,02	8,67 ± 1,58	0,0211*
Об'єктивний біль в животі	9,94 ± 2,16	8,50 ± 2,56	0,0329*
Болючість печінки	9,80 ± 2,36	8,67 ± 2,32	0,0952
Симптом Ортнера	9,38 ± 1,65	8,0 ± 1,41	0,0030**
Диспепсичний синдром	9,43 ± 2,42	7,89 ± 1,76	0,0168*
Інтоксикаційний синдром	11,81 ± 1,21	10,22 ± 1,48	0,0001***

\* – P < 0,05; \*\* – P < 0,01; \*\*\* – P < 0,001

Отже, при вдосконаленні антигелікобактерної системи на основі де-нолу, флемоксину, фуразолідону озонованою обліпиховою олією, достовірно швидше зникає больовий (об'єктивний і суб'єктивний), диспепсичний та інтоксикаційний синдроми, а також симптом Ортнера.

Після завершення лікування через 4-6 тижнів обстежено по 15 дітей з кожної групи. В I групі це становило 45,5 %, а в II – 75,0 %.

В I групі на біль в епігастрії скаржились 3 (20,0 %) з повторно обстежених пацієнтів (табл. 2), на біль в правому підребер'ї – 1 (6,7 %). Скарги на відчуття тяжкості в епігастрії після їди, нудоту, схильність до проносів, відрижку відмічали 6,7 % хворих. При об'єктивному обстеженні ви-

явлено незначну болючість в епігастрії у 2 (13,3 %) хворих, чутливість краю печінки, систолічний шум у 2 (13,3 %) пацієнтів, судинні зірочки 3 (20,0 %) дітей.

Після проведеного лікування в II групі на болючість в епігастрії після приймання їжі скаржились 2 (13,3 %) дітей, на біль в правому підребер'ї та часті випорожнення – 1 (6,7 %) хворий, на відрижку повітрям – 2 (13,3 %) хворих. При об'єктивному огляді болючість в епігастрії та чутливість краю печінки спостерігалась в 1 (6,7 %) хворого. При порівнянні з групою, яка лікувалась без озонованої олії, статистично значущої різниці між відсотками виявлених симптомів, які мали діти після проведеного лікування, не було.

**Таблиця 2. Симптоми у повторно обстежених дітей**

Симптоми	Групи				P
	I, n = 15		II, n = 15		
Суб'єктивні	абс.	%	абс.	%	
Біль в епігастрії	3	20,0	2	13,3	0,0960
Біль в правому підребер'ї	1	6,7	1	6,7	–
Відчуття тяжкості в епігастрії	1	6,7	–	–	0,3058
Нудота	1	6,7	–	–	0,3058
Схильність до проносів	1	6,7	1	6,7	–
Відрижка	1	6,7	2	13,3	0,5517
Об'єктивні					
Болючість в епігастрії	2	13,3	1	6,7	0,5517
Чутливість краю печінки	1	6,7	1	6,7	–

Порівнюючи ендоскопічну картину у хворих I та II груп (табл. 3), які прийшли на контрольне обстеження, нами виявлено зменшення частки поверхневих гастродуоденітів I ст. в групі дітей, які під час лікування вживали озоновану обліпихову олію (антральний з 20,0 до 13,3 %, гастродуоденіт I ст. з 20,0 до 6,7 %), та збільшення частки ендоскопічно здорових пацієнтів при лікуванні яких застосовува-

лась озонована обліпихова олія 60,0 проти 46,7 % в I групі. Серед хворих, які прийшли на контрольний огляд Нр виявлено у 3 (20,0 %) дітей з I групи. Із них в однієї дитини був середній ступінь обсіювання, у двох – низький. В II групі Нр виявлялась у 2 (13,3 %) обстежених дітей, при чому ступінь обсіювання у препараті був 2-3-5 мікроорганізмів в полі зору (тобто, низький ступінь).

**Таблиця 3. Порівняння ендоскопічних змін в дітей I та II груп після лікування**

Ендоскопічні зміни	I, n = 15		II, n = 15		P
	абс.	%	абс.	%	
Поверхневий антральний гастрит	3	20,0	2	13,3	0,6262
Поверхневий гастродуоденіт I ст.	3	20,0	1	6,7	0,2933
Поверхневий гастродуоденіт II ст.	–	–	1	6,7	0,3058
Гіперпластичний гастродуоденіт	2	13,3	2	13,3	1,0000
Субатрофічний гастродуоденіт	–	–	–	–	–
Без патології	7	46,7	9	60,0	0,4714

При порівнянні ефективності терапії “посиленої” озонованою обліпиховою олією, виявлено, що в дітей з II групи ефективність даного способу лікування становила 86,7 %, а при проведенні ерадикації де-нолом, флемоксином, фуразолідомом – 80,0 %.

**ВИСНОВКИ** 1. При антигелікобактерній терапії на основі де-нолу, флемоксину, фуразолідону з вживанням озонованої обліпихової олії, швидше зникає больовий, диспепсичний та інтоксикаційний синдроми, а також симптом Ортнера. Разом з цим, зростає частка ендоскопічно здорових пацієнтів (в групі при лікуванні яких було застосовано озоновану обліпихову олію до 60,0 проти 46,7 %). 2. При порівнянні ефективності терапії “посиленої” озонованою обліпиховою олією, виявлено, що в дітей, які отримували даний спосіб лікування, ступінь ерадикації Нр становив 86,7 %, а при застосуванні де-нолу, флемоксину, фуразолідону – 80,0 %.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность H. Pylori к основным компонентам эрадикационной терапии // Педиатрия. – 2002. – № 2 (приложение). – С. 21 – 22.
2. Верткин А. Л. Лечение язвенной болезни в современной клинике / Лечащий врач. – 2000. – № 8. – С. 13 - 15.
3. Лобода В.Ф., Шульгай О.М. Спосіб лікування хронічного гастродуоденіту, асоційованого з Helicobacter pylori // Промислова власність. – 2001. – № 4. Патент України ІА № 38044А.
4. Лобода В.Ф., Шульгай О.М., Балацька Н.І. Ефективність різних методів лікування хронічного гастродуоденіту, асоційованого з Helicobacter pylori у дітей // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: Збірник наукових праць XLV підсумкової (міжрегіональної) науково-

практичної конференції 7 червня 2002 року. Вип. 7. – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2002. – С. 109.

5. Лотоцька О.В., Когут Р.Д., Сопель О.М., Крицька Г.А. та ін. Вплив медико-соціальних чинників на стан здоров'я дітей на Тернопіллі // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Вплив екопатологічних чинників на стан здоров'я дітей”, 27-29 жовтня 2005 року, Тернопіль. – Тернопіль, ТДМУ “Укрмедкнига”, 2005. – С. 79 – 81.

6. Няньковський С.Л., Івахненко О.С. Регіональні стандарти ерадикації Helicobacter pylori у дітей з урахуванням сімейного характеру інфікування // У зб.: Гастроентерологія. Вип.32. – Дніпропетровськ. – 2001. – С. 267 – 275.

7. Стародуб Є.М., Усинська О.С., Шостак С.Є., Дуць Р.П., Паньків І.Б. Можливості застосування озонотерапії при хронічному гастродуоденіті / Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2. – С. 104. (Тези доповідей республіканської науково-практичної конф. “Гастроентерологія XXI століття: сучасне і майбутнє” (14 – 15 березня 2002 р., інститут терапії АМН України, м. Харків).

8. Цветкова Л.Н. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori у детей // Лечащий врач. – 2001. – № 10. – С. 32 – 34.

9. Швець Н., Бенца Т. Антибіотики в лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки // Ліки України. – 2003. – № 12. – С. 10 – 13.

10. Щербаків П.Л., Філін В.А., Цветкова Л.Н. Тактика лечения заболеланий, ассоциированных с инфекцией H. pylori у детей. – Матеріали ІХ тематической сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Саратов, 2000. С. 35 – 39.

11. Kalach N., Benhamou P.H., Bergeret M., Gottrand F., Husson M.O., Barbier C., Dupont C., Raymond J. Acquisition of secondary resistance after failure of a first treatment of Helicobacter pylori infection in children // Arch. Pediatr. – 2002 Feb. – 9(2). P. 130-135.

12. Street M.E., Caruana P., Caffarelli C., Magliani W., Manfredi M., Fomaroli F., de'Angelis G.L. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in Helicobacter pylori infection: advantages and outcome // Arch. Dis. Child. – 2001 May. – 84(5). – P. 419-22.

Лобода В.Ф., Миколенко А.З.

**ПРОФІЛАКТИЧНІ ОГЛЯДИ – ОСНОВА ФОРМУВАННЯ ДИСПАНСЕРНИХ ГРУП СІМЕЙНИМ ЛІКАРЕМ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРОФІЛАКТИЧНІ ОГЛЯДИ – ОСНОВА ФОРМУВАННЯ ДИСПАНСЕРНИХ ГРУП СІМЕЙНИМ ЛІКАРЕМ – Об'єм профілактичної роботи лікаря первинної ланки (сімейного лікаря) по медичному обслуговуванню дитячого населення залежить від якості формування диспансерних груп спостереження. Комплексний профілактичний огляд 761 учня сільських шкіл Тернопільського району, віком від 6 до 16 років, показав, що у школярів з віком функціональні порушення при відсутності профілактичної корекції переростають у хронічні захворювання, які часто носять поєднаний характер. Особливо великий відсоток займає поєднана патологія гастроудоденальної та гепатобіліарної зон. Група здорових дітей, за даними різних авторів, складає близько 10-11 % дитячого населення [1,2].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ – ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ДИСПАНСЕРНЫХ ГРУПП СЕМЕЙНЫМ ВРАЧЕМ – Объем профилактической работы врача первичного звена по (семейного врача) медицинскому обслуживанию детского населения зависит от качества формирования диспансерных групп наблюдения. Комплексный профилактический осмотр 761 ученика сельских школ Тернопольского района, в возрасте от 6 до 16 лет, показал, что у школьников с возрастом функциональные нарушения при отсутствии профилактической коррекции перерастают в хронические заболевания, которые часто носят сочетанный характер. Особенно большой процент занимает комбинированная патология гастроудоденальной и гепатобилиарной зон. Группа здоровых детей, по данным разных авторов, составляет около 10-11% детского населения [1,2].

PROPHYLACTIC REVIEWS ARE BASIS OF FORMING OF CLINICAL GROUPS FAMILY DOCTOR – The volume of prophylactic work of doctor of primary link (family doctor) of medical service of child's population depends on the internalss of forming clinical groups of supervision. The complex prophylactic review of a 761 pupil of villages schools of the Ternopil district, in age from 6 to 16 years, rotined that at schoolboys with age functional violations in default of prophylactic correction outgrow in the chronic diseases which often carry the united character. An especially large percent is occupied by the united pathology of gastro-duodenal and hepatobiliaries areas. The group of healthy children, from data of different authors, makes about 10-11% child's population [1,2].

**Ключові слова:** профілактичні огляди, диспансерні групи, хронічний гастроудоденіт.

**Ключевые слова:** профилактические осмотры, диспансерные группы, хронический гастроудоденит.

**Key words:** prophylactic reviews, clinical groups, chronic gastroduodenitis.

**ВСТУП** В сільській місцевості, як відомо, якість медичного обслуговування населення набагато нижча, ніж у містах і обласних центрах. Тому своєчасне виділення дітей групи ризику з розвитку хронічної патології різних органів і систем є на сьогодні надзвичайно актуальним [4,5]. Велика відповідальність при формуванні груп диспансерного спостереження лежить на сімейному лікареві.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Мета роботи – оцінити стан здоров'я школярів сільської місцевості, провести аналіз виявленої патології в різних вікових групах.

В семи сільських школах Тернопільського району здійснено комплексний профілактичний огляд 761 учня, віком від 6 до 16 років. Всім школярам проводилась антропометрія з розрахунком індексу маси тіла, визначення гостроти зору з подальшою консультацією окуліста, огляд вузьких спеціалістів (ортопеда, невролога, ЛОРа, хірурга, дерматолога, психіатра) і педіатра, лабораторні обстеження. Діти, що перебувають на диспансерному обліку, та учні з вперше виявленими хронічними захворюваннями, дообстежувались амбулаторно в Тернопільській ЦРЛ та стаціонарно на базі ТОДКЛ.

Всіх школярів поділено за віком на 3 групи: I група – 1-3 класи (6-9 р.) – 271 учень, з них 137 дівчаток та 134 хлопчики; II група – 4-7 класи (10-13 р.) – 313 дітей: 135 дівчаток і 178 хлопчиків; в III групу – 9-11 класи (14-16 р.) входило 177 дітей, серед яких було 83 дівчинки та 94 хлопчики (рис. 1).

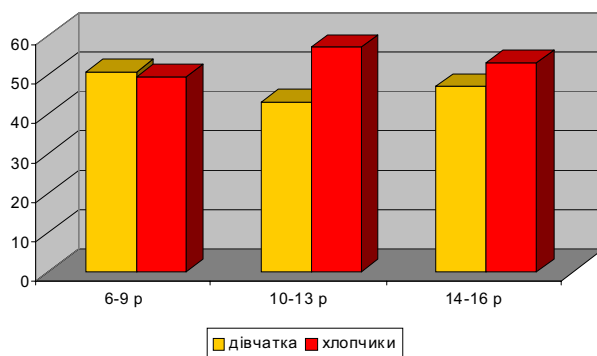


Рис. 1. Розподіл дітей за статтю у вікових групах

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед обстежених школярів (рис. 2) найвищий відсоток здорових дітей спостерігався у I віковій групі (35,42 %), найнижчий у II (15,65 %).

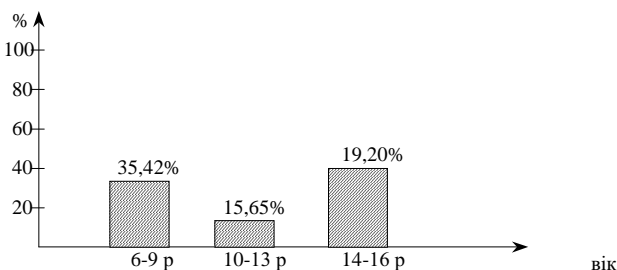


Рис. 2. Відсоток здорових школярів у різних вікових групах.

Серед виявлених функціональних змін найбільший відсоток у всіх вікових групах займають порушення постави, дискінезії жовчовивідних шляхів та дифузний еутиреоїдний зоб I ст. У школярів першої вікової групи виявлено, в основному, функціональні зміни з боку різних систем, кількість яких з віком зростає. Друга вікова група має стійку тенденцію до зростання хронічної патології, серед якої перше місце посідають хвороби органів травлення. На другому і третьому місцях патологія щитоподібної залози та опорно-рухового апарату відповідно. У третій віковій групі залишається високий відсоток хронічних захворювань, які часто мають поєднаний характер (табл. 1).

Хронічна патологія органів травлення у 2/3 школярів II і III вікових груп має поєднаний характер. Найчастіше у цьому віці зустрічалось поєднання хронічного гастроудоденіту з дискінезією жовчовивідних шляхів [табл.2.]. Крім того, перебіг цієї патології обтяжують такі супутні захворювання, як дефіцитні анемії I – II ст., дифузний еутиреоїдний зоб I – II ст., сколіоз I – II ст. та вегето-судинна дисфункція.

**ВИСНОВКИ** 1. У віці від 6 до 9 років 81,91 % випадка виявлених відхилень в здоров'ї дітей носить функціональний характер. Серед них перше місце займає порушення постави, на другому місці – відставання в фізичному розвитку, третє місце розподіляється між дифузним еутиреоїдним зобом I ст. та дискінезією жовчовивідних шляхів. Найбільший відсоток здорових дітей в I-III класах.

2. У школярів, віком від 10 до 13 років залишається високим відсоток функціональних відхилень, проте, у 1/3 дітей з'являються хронічні захворювання, серед яких переважає патологія травної системи.



3. В старшій віковій групі звертає на себе увагу збільшення відсотка хронічної патології різних органів і систем, яку у дітей диспансерної групи обтяжують супутні захворювання.

Враховуючи одержані дані, сімейний лікар, у підпорядкуванні якого знаходяться школи, може за допомогою комплексних профілактичних оглядів та розподілу за диспансерними групами провести цілеспрямовану реабілітаційну терапію і попередити розвиток хронічних захворювань у школярів.

**Таблиця 1. Розподіл виявленої патології у дітей згідно з віковими групами**

Нозологія	Групи спостереження					
	I (6-9 р.) п-271		II (10-13 р.) п-313		III (14-16 р.) п-177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порушення постави	98	36,18	102	32,58	94	53,10
Сколиоз I ст.	16	5,90	33	10,54	29	16,38
Сколиоз II ст.	6	2,21	16	5,11	16	9,03
Карієс	13	4,79	68	21,72	41	23,16
Дефіцитна анемія I ст.	24	8,85	26	8,30	32	18,07
Дефіцитна анемія II ст.	7	2,58	17	5,43	11	6,21
Дифузний еутиреоїдний зуб I ст.	27	9,96	66	21,08	59	33,33
Дифузний еутиреоїдний зуб II ст.	-	-	16	5,11	14	7,90
Затримка фізичного розвитку	29	10,70	6	1,91	8	4,51
Аліментарно-конституційне ожиріння I-II ст.	16	5,90	12	3,83	10	5,64
Дискінезія жовчовивідних шляхів	28	10,33	112	35,78	71	40,11
Хронічний гастродуоденіт	9	3,32	52	16,61	54	30,50
Виразкова хвороба	-	-	3	0,95	2	1,12
Хронічний холецистит	-	-	12	3,83	10	5,64
Хронічний холецистохолангіт	6	2,21	17	5,43	23	12,99
Дисметаболіна нефропатія	11	4,05	54	17,25	32	18,07
Хронічний пієлонефрит	-	-	4	1,27	6	3,38
Вегето-судинна дисфункція	7	2,58	42	13,41	51	28,81
Вторинна міокардіодистрофія	-	-	6	1,91	11	6,21
Атопічний дерматит	4	1,47	-	-	-	-
Бронхіальна астма	-	-	2	0,63	1	0,56

**Таблиця 2. Розподіл поєднаної патології гастродуоденальної і гепатобіліарної зон у вікових групах**

Вікова група	Хронічний гастродуоденіт+ дискінезія жовчовивідних шляхів		Хронічний гастродуоденіт + хронічний холангіт		Хронічний гастродуоденіт + хронічний холецистохолангіт	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I 6-9 р.	-	-	-	-	-	-
II 10-13 р.	44	14,05	12	3,83	7	2,23
III 14-16 р.	38	21,46	18	10,16	10	5,64

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Федорців О.Є., Патра Л.І., Цідилко У.М., Воронцова Т.О. Вплив екопатологічних чинників на стан здоров'я дітей Тернопільської області // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 163-165.  
 2. Нечитайло Ю.М., Лоскутова І.Є., Каланча Р.І. Ріст і розвиток дитини – як категорії здоров'я // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Здорова дитина: ріст, розвиток та проблеми норми в сучасних умовах». – Чернівці, 2000. – С. 15-16.  
 3. Медико-социальные проблемы состояния здоровья современных школьников / Н.М. Коренев, С.А. Левенец, Г.Н. Даниленко, Л.И. Понома-

рева // Матеріали наук.- практи. конф. Українського НДІ охорони здоров'я дітей та підлітків «Здоров'я школярів на межі тисячоліть» - Ч. I. – Харків, 2000. – С. 2-6  
 4. Баранов А.А., Климанская Е.В. Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 48-51.  
 5. Клінічні критерії хронічного гастродуоденіту, поєданого з хронічною гепатобіліарною патологією у дітей/ Лобода В.Ф., Слободян Л.М., Ходорчук Н.Я. та співавтори // Матеріали наук.- практи. конф. Українського НДІ охорони здоров'я дітей та підлітків «Здоров'я школярів на межі тисячоліть» – Ч. I. – Харків, 2000. – С. 117-119.

## ХРОНІЧНА ДІАРЕЯ ЯК ФАКТОР ВИСОКОГО РИЗИКУ НАЯВНОСТІ ЦЕЛІАКІЇ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

ХРОНІЧНА ДІАРЕЯ ЯК ФАКТОР ВИСОКОГО РИЗИКУ НАЯВНОСТІ ЦЕЛІАКІЇ. У статті наведені власні дані вивчення частоти целіакії серед хворих на хронічну діарею. У результаті дослідження встановлено, що серед 236 обстежених 16,5 % мають целіакію, що раніше не діагностована. Зроблений висновок про необхідність обов'язкового обстеження осіб з хронічною діареєю як фактором високого ризику наявності целіакії.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ КАК ФАКТОР ВЫСОКОГО РИСКА НАЛИЧИЯ ЦЕЛИАКИИ. В статье представлены собственные данные изучения частоты целиакии среди больных с хронической диареей. В результате исследования было выявлено, что среди 236 обследованных 16,5 % имеют ранее не диагностированную целиакию. Сделан вывод о необходимости обязательного обследования лиц с хронической диареей как фактором высокого риска наличия целиакии.

CHRONIC DIARRHEA AS THE HIGH- RISK FACTOR OF CELIAC DISEASE. The article presents own data concerning investigation of 236 patients with chronic diarrhea. As the result - 16,5 % of investigated patients have celiac disease. Necessity of detailed examination of all persons with chronic diarrhea as a high risk factor substantiated.

**Ключові слова:** хронічна діарея, целіація, імуноферментний аналіз.

**Ключевые слова:** хроническая диарея, целиакия, иммуноферментный анализ.

**Key words:** celiac disease, chronic diarrhea, immunoassay analysis.

**ВСТУП** Діарея – часте або одноразове випорожнення кишечника з виділенням рідких калових мас. Діарея вважається хронічною, якщо її тривалість перебільшує 3 тижні, систематично відмічається велика кількість випорожнення, вага якого перебільшує 200 – 300 г/добу [1]. Хронічна діарея є симптомом та наслідком багатьох захворювань, серед яких патологія тонкої кишки (ентерити, ентеропатії) займає провідне місце. До сьогодні діагностика захворювань тонкої кишки була обмеженою, що обумовлено анатомічними особливостями органа, складнощами доступу, відсутністю простих та доступних діагностичних тестів. Таким чином, патологія тонкої кишки діагностувалася досить рідко. На сьогодні завдяки впровадженню нових, сучасних методів діагностики, встановлено, що одним з найпоширеніших захворювань тонкої кишки є целіакія (глютенова ентеропатія), яка раніше вважалася вкрай рідкісним захворюванням [4].

Целіакія – це генетично детерміноване захворювання тонкої кишки, яке виникає внаслідок повного харчового несприйняття продуктів, які містять глютен (основний білок злаків – пшениці, жита, ячменю, вівса), уражує слизову оболонку тонкої кишки, призводячи до її атрофії. Типовими клінічними проявами “класичної” (типової) целіакії є хронічна діарея з поліфекалією, стеатореєю та розвитком синдрому мальабсорбції III або II ступенів. Діарея при целіакії виникає внаслідок зниження загальної всмоктувальної поверхні слизової оболонки тонкої кишки. Частота випорожнення може коливатися від 2 до 10 та більше разів на добу як у денний, так і у нічний час. Навіть, якщо пацієнт не скаржиться на значну частоту дефекацій, має місце значна поліфекалія. Випорожнення – світлі, рідкі, пінисті, або глиноподібні, замазкоподібні. Частіше, ніж “класична” форма целіакії, зустрічається “атипова” (субклінічна, прихована) целіакія, при якій вираженість гастроентерологічної симптоматики є незначною, а на перший план виступають позакишкова симптоматика: порушення функції нервової системи (міопатії, нейропатії, психоемоційні розлади), залізодефіцитна анемія, ураження слизової оболонки ротової порожнини (глосити, стоматити), статеві розлади (жіноче або чоловіче безпліддя, спонтанні аборти), біль у кістках, суглобах, остеопороз. Целіакія призводить до значного зниження якості життя пацієнтів. У хворих з недіагностованим захворюванням у декілька разів підвищений ризик виникнен-

ня злоякісних ускладнень з боку органів травлення (лімфоми тонкої кишки, аденокарциноми кишечника, стравоходу, неходжкінської лімфоми, орофарингеального раку) [4, 5], що робить целіакію актуальною проблемою сучасної медицини.

Враховуючи той факт, що на сьогодні поширеність целіакії оцінюється як така, що складає 1% популяції [4], вивчення проблеми глютенної ентеропатії набуває особливої значущості.

**МЕТОЮ** нашого дослідження стала оцінка поширення целіакії серед пацієнтів з хронічною діареєю.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** За матеріал дослідження стали 236 пацієнтів віком від 18 до 67 років, серед них жінок – 130, чоловіків – 136. В усіх хворих більше, ніж 3 місяці, спостерігалася хронічна діарея, поліфекалія з виділенням рідких випорожнень частіше, ніж 3 рази на добу. Класичний синдром мальабсорбції – ускладнення типової клінічної форми целіакії – спостерігався у 16 хворих. Усім пацієнтам проводилося загальноклінічне обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові), копрограма та аналіз калу на дисбіоз, УЗД органів черевної порожнини. Усім пацієнтам виконувався імуноферментний аналіз (ELISA) з визначенням титрів специфічних для целіакії серологічних біомаркерів – антитіл до гліадину (АГА IgA) та антитіл до тканинної трансглютамінази (тТГА IgA). Діагностичними вважалися наступні показники: АГА IgA вище, ніж 15 Од/л, тТГА вищий, ніж 12 Од/л. Наступним діагностичним етапом було проведення ВЕГДС з біопсією слизової оболонки дванадцятипалої кишки та подальшим морфологічним аналізом біоптатів в усіх пацієнтів, в яких концентрація АГА IgA та тТГА IgA перевищувала норму [2].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У ході проведеного аналізу специфічні біомаркери целіакії - АГА IgA та тТГА IgA - у діагностичних межах були виявлені у 39 хворих з 236 обстежених. Концентрація АГА IgA коливалася у межах від 15 до 289 Од/мл, тТГА IgA – від 12 до 120 Од/мл. Морфологічний аналіз біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих, відібраних за результатами АГА та тТГА, встановив різні типи ураження, притаманні целіакії (згідно із класифікацією М.Marsh). Так, нормальна картина слизової оболонки (Marsh 0) виявлена у 5 (12,8 %) хворих, стадія лімфоцитарного ентериту (Marsh 1) – у 11 (28,1 %); лімфоцитарний ентерит з гіперплазією крипт (Marsh 2) – 7 (18 %); інтраепітеліальний лімфоцитоз, гіперплазія крипт з частковою атрофією ворсин (Marsh 3A)- 6 (15,4 %); субтотальна атрофія ворсин (Marsh 3B)- у 6 (15,4 %) та тотальна атрофія (Marsh 3C) - в 4 (10,3 %) обстежених. Таким чином, у 39 (16,5 %) обстежених пацієнтів з хронічною діареєю встановлений діагноз целіакії. Отримані нами дані свідчать про високу частоту глютенної ентеропатії серед пацієнтів з хронічним діарейним синдромом та корелюють з результатами досліджень інших авторів. Так, за даними російських дослідників [6] поширеність целіакії при хронічній діарейі складає 16,9 %, а результати іракських науковців свідчать про більш високу частоту, яка досягає 20 %[3].

**ВИСНОВКИ** Результати обстеження 236 хворих на хронічну діарею, проведені на кафедрі факультетської терапії №1 Національного медичного університету, свідчать про високу частоту целіакії серед дослідженої групи, яка досягає 16,5 %. Отриманий нами результат корелює з даними світової статистики та свідчить про необхідність відносити пацієнтів з хронічною діареєю до групи високого ризику наявності целіакії. До плану обстеження хворих на хронічну діарею необхідно додати обов'язкове проведення серо-

логічного аналізу (АГА IgA та/ або тТГА IgA), морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки тонкої кишки з метою більш раннього виявлення целиакії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. Энтерология. – М.: Триада-Х., 2002. – 744 с.
2. Пат. 8894 Україна, G01N33/53, A61B5/00. Спосіб ступінчастої діагностики целиакії; Заявл.23.03.2005; Опубл.15.08.2005 – 7с.
3. Al-Bayatti S.M. Etiology of chronic diarrhea // Saudi Med J. – 2002. –

23(6) – P. 675-679.

4. Celiac disease. WGO- OMGE: Practice guidelines // World Gastroenterology News. – 2005, Suppl. 1-8. – Vol. 10, Issue 2, – P. 1-8.
5. Holmes G.K.T. Non-malignant complications of coeliac disease // Acta Paediatr. – 1996. – 412 (Suppl.). – P. 68-75.
6. Parfenov A.I., Gudkova R.B., Krums L.M. et al. Incidence of celiac disease in patients with chronic diarrhea // Ter. Arkh. – 2003. – 75(9). – P. 55-60.
7. Troncone R., Maurano F., Iovine G., Petrone E. et al. Changing features of coeliac disease // Tampere. – 1998. – P. 7-12.

Софронова О.М.

**СТАН КАЛЬЦІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ПХЕС  
У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

Харківський державний медичний університет

СТАН КАЛЬЦІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ПХЕС У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ – В роботі при обстеженні 69 хворих з сукупним перебігом ПХЕС та ГХ вивчено вміст загального та іонізованого кальцію сироватки крові та загального кальцію сечі. Визначено підвищення загального кальцію сечі при зниженні його основних фракцій в крові. Це призводить до перерозподілу кальцію між клітинним та позаклітинним простором. Такі зміни в обміні кальцію можуть зумовити виникнення больового синдрому та загальний спазм судин. Виявлені зміни є підставою для корекції визначених зсувів.

СОСТОЯНИЕ КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С ПХЭС В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ – В работе у 69 больных с сочетанным течением ПХЭС и ГБ изучено содержание общего и ионизированного кальция сыворотки крови и общего кальция мочи. Виявлено повышение общего кальция мочи при снижении его основных фракций в крови. Это приводит к перераспределению кальция между клетками и межклеточным пространством. Такие изменения в кальциевом обмене могут обусловить возникновение болевого синдрома и генерализованный спазм сосудов. Виявленные изменения являются основанием для коррекции приведенных показателей.

CONDITION OF CALCIUM METABOLISM AT PATIENTS WITH POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME AGAINST A BACKGROUND OF HIGH BLOOD PRESSURE – The levels of general calcium fraction and ionized calcium fraction in blood serum and general calcium fraction in urine at 69 patients with postcholecystectomy syndrome against a background of high blood pressure have been investigated in the clause. The increase of general calcium fraction level in urine is accompanied by decrease of both calcium fractions levels in blood serum. The changes of calcium concentration in cells and intercellular space is observed. These changes in calcium metabolism are able to cause an algic syndrome and generalized spasm of vessels. Revealed changes are the basis for realization of corrigating therapy.

**Ключові слова:** післяхолецистектомічний синдром (ПХЕС), гіпертонічна хвороба (ГХ), патогенез, обмін кальцію.

**Ключові слова:** післяхолецистектомічний синдром (ПХЕС), гіпертонічна хвороба (ГХ), патогенез, обмін кальцію.

**Key words:** postcholecystectomy syndrome, high blood pressure, pathogenesis, calcic metabolism.

**ВСТУП.** Кальцій є одним з важливих компонентів живої матерії. За складом в організмі ссавців він поступає лише водню, вуглеводу, азоту, кисню і натрію [2,3]. За своїми хімічними властивостями кальцій належить до елементів, що створюють міцні сполуки з білками, фосфоліпідами, органічними кислотами та іншими речовинами. Завдяки цим властивостям він бере участь не тільки в формуванні тканинних структур, виконуючи важливу пластичну роль, але і в багатьох фізіологічних та біохімічних процесах, які постійно відбуваються в організмі людини.

Концентрація кальцію в позаклітинній і внутрішньоклітинній рідині підтримується в дуже вузьких межах, що життєво важливо для нормального функціонування фізіологічних систем. Більша частина кальцію в клітині зв'язана з розчинними лігандами, клітинними мембранами або акумульована у внутрішньоклітинних депо. Завдяки такому низькому вмісту в цитоплазмі клітин і високому градієнту концентрації по обидва боки плазматичної мемб-

рани, цей іон має важливе значення в регуляції життєдіяльності клітин. Фізіологічне значення кальцію пов'язано з регуляцією проникнення клітинних мембран: зміна проникливості кальцієвих каналів і інтрацелюлярного вмісту кальцію змінюють функціонування багатьох систем [1,4]. Це визначає важливість дослідження кальцієвого обміну в клініці захворювань внутрішніх органів. Таким чином, **метою** нашого дослідження було вивчення стану кальцієвого метаболізму у хворих на післяхолецистектомічний синдром (ПХЕС), що був поєднаний з гіпертонічною хворобою (ГХ).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Обстежено 69 хворих з ПХЕС в поєднанні з ГХ, віком від 27 до 59 років та тривалістю післяопераційного періоду від 1 до 16 років. Артеріальну гіпертензію (АГ) реєстрували протягом 3-27 років (згідно із класифікацією ВООЗ 1993 р.).

Оцінка результатів показників кальцієвого обміну (визначали загальний кальцій та його іонізовану форму) проведена за вивченням рівня кальцію в сироватці крові та сечі за допомогою наборів PLIVA-Lachema (Чеська республіка).

Контрольні величини показників кальцієвого обміну були отримані при обстеженні 20 здорових осіб, які були репрезентативні наведеним групам за статтю та віком. Крім того, обстежено 20 хворих з ідентичними параметрами на ізолюваний ПХЕС з метою визначення впливу ГХ на показники, що вивчали.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на ПК «Pentium-II» за допомогою статистичної програми «Statistica-5».

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При дослідженні загального кальцію сироватки крові визначено зменшення його показників у хворих обох груп, при цьому в групі з поєднаною патологією зміни були більш виразними (табл. 1).

**Таблиця 1. Вміст кальцію в сироватці крові осіб, що було обстежено**

Групи спостереження	Вміст кальцію сироватки крові, ммоль/л	
	загальний	іонізований
Контрольна	2,43±0,03	1,14±0,02
ПХЕС	2,37±0,02	1,13±0,02
ПХЕС+ГБ	2,23±0,04	1,08±0,02

Таким чином, як при ПХЕС, так і при поєднанні захворювань, виникають зміни в обміні кальцію, що призводять

до формування гіпокальціємії. Однак, при поєдненні ПХЕС з ГХ дані зміни поглиблюються, що є несприятливим фактором поєднання захворювань.

При обчислюванні відносного вмісту іонізованого кальцію від загального було доведено, що даний показник мав тенденцію до збільшення як у хворих на ПХЕС (47,6 %), так і при поєднанні ПХЕС з ГХ (48,4 %) при нормі – 46,9 %. Це свідчить про порушення балансу між фракціями кальцію, а саме, перерозподіл його між клітиною та позаклітинним простором. Якщо припустити, що виникнення больового синдрому є багатофакторним механізмом, то зміни в кальцієвому обміні можна розглядати як один з цих напрямків. І, насамперед, цей механізм забезпечує скорочування гладеньких м'язів судинної системи, клінічним проявом якого є спазм судин, підвищення артеріального тиску та посилення гіпоксичного компонента в патогенезі означених хвороб.

Концентрація кальцію в сечі також перевищувала нормативні показники у хворих обох груп. Так, при одноосібному перебігу ПХЕС загальний кальцій в сечі дорівнював  $14,9 \pm 1,1$  ммоль/л на добу, при поєднанні захворювань –  $21,2 \pm 1,8$  ммоль/л, в контролі –  $12,7 \pm 0,14$  ммоль/л на добу. Підвищення вмісту кальцію в сечі може бути результатом блокування екскреції кальцію через шлунково-кишковий тракт внаслідок недостатньої кількості жовчі, яка потрібна для процесів травлення, а також за рахунок стимуляції кісткової резорбції при загостренні запального процесу.

Таким чином, при ПХЕС спостерігаються зміни в обміні кальцію, які значно збільшуються при поєднанні з гіпертонічною хворобою. Метою подальшого дослідження повинна стати корекція виявлених порушень, що дозволить запобігти вимиванню його із депо (кісткової тканини).

**ВИСНОВКИ** При формуванні та перебігу післяхолецистектомічного синдрому спостерігаються зміни в електролітному обміні, а саме, зменшується вміст загального та іонізованого кальцію в сироватці крові на тлі збільшення його секреції з сечею. При поєднанні ПХЕС з ГХ виразність цих змін декілька збільшується, що вказує на взаємообтяжливий вплив обох захворювань та в подальшому може забезпечити прогресування патології та призвести до розвитку ускладнень. Це обумовлює призначення препаратів кальцію хворим з ПХЕС там ГХ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Адрианова М.Ю. Кальций крови и его функции // Анестезиология и реаниматология.-1995.-№1.-С.61-65.
2. Дубицький Л.О., Вовканич Л.С., Взаємодія катіонів металів з  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальними центрами  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи плазматичної мембрани секреторних клітин шлункових залоз // Укр.біохімічний журнал.-2003.-№2.-С.39-46.
3. Пищулина С.В. Гомеостаз кальция и циклические нуклеотиды в раннем посттравматическом периоде // Буковинський медичний вісник.-2003.-Т.7, №1-2.-С.126-128.
4. Титов В.Н. Методические и диагностические аспекты определения содержания кальция // Клин. лабораторная диагностика.-1996.-№2.-С.23-26.

### О. С. Заячківська <sup>1</sup>, М.Р.Гжегоцький <sup>1</sup>, О.М.Гаврилюк <sup>1</sup>, З. Слівовський <sup>2</sup>, С.Контурек <sup>2</sup> Морфофункціональні особливості Езофагеального бар'єру при дії Мелатоніну за умов експериментального пошкодження різного генезу

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
<sup>2</sup>ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ COLLEGIUM MEDICUM ЯГЕЛЛОНСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕЗОФАГЕАЛЬНОГО БАР'ЄРУ ПРИ ДІЇ МЕЛАТОНІНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ. У статті подані морфофункціональні особливості слизової оболонки стравоходу (СОС) за умов експериментального моделювання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у щурів різними пошкоджувальними впливами та корекції мелатоніном за даними NO активності та морфологічних критеріїв СОС.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭЗОФАГЕАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ ВПЛИВНИИ МЕЛАТОНИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ХАРАКТЕРА. В статье описаны морфофункциональные особенности слизистой оболочки пищевода (СОП) во время экспериментального моделирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у крыс в условиях различных повреждений и коррекции мелатонином за результатами активности NO системы и морфологических критериев СОП.

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITY OF THE ESOPHAGEAL BARRIER DURING MELATONIN ACTION IN DIFFERENT EXPERIMENTAL INJURY. Data of the morphofunctional peculiarity of rat esophageal mucosa during different experimental model of gastroesophageal disease and melatonin influence via improvement of esophageal mucosa NO activity and morphological criteria's.

**Ключові слова:** езофагеальний бар'єр, мелатонін, цитопротекція, оксид азоту, морфологія.

**Ключевые слова:** эзофагеальный барьер, мелатонин, цитопротекция, оксид азота, морфология

**Key words:** esophageal barrier, melatonin, cytoprotection, nitric oxide, morphology.

**ВСТУП** Значний ріст гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) серед європейського населення, що є водночас передумовою стравоходу Баррета й аденокарциноми стравоходу [1], та небезпечні ускладнення довготривалого застосування антисекреторних засобів, викликав необхідність вивчення в експериментах *in vivo* стану езофагеального бар'єру за умов пошкодження кислотного та лужного типів та пошуку доступних цитопротекторних засобів

у разі ГЕРХ. Відомо також, що в механізмах цитопротекції гастроентерологічних захворювань, етіопатогенез яких пов'язаний з численними молекулярними і функціональними порушеннями, важлива роль належить стану NO/NOS активності локальної стрес-лімітуючої системи (ЛСЛС) ефективних структур травної системи, а вивчення впливів за собів з ефективною вазотропною дією є актуальним завданням сьогодношньої медицини. Відомо також про мультимодальну дію мелатоніну, екстраепізеальний синтез якого перевищує у 400 разів продукцію шишкоподібною залозою, та характеризується антиоксидантним, антирадикальним впливом та модифікацією міжклітинних сигнальних процесів, цитолізу та захисних реакцій, виразним протипухлинним впливом тощо [3].

**МЕТА:** дослідження гастроєзофагеального бар'єру за станом локального кровоплину та морфологічними змінами в умовах кислотного та лужного пошкодження СОС щурів та корекції мелатоніном.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ:** Для експериментів використовували самців білих щурів лінії Вістар масою 250-300 г, усі дослідження проводили згідно з міжнародними вимогами щодо гуманного відношення до тварин. Щурів було розділено на групи по 9-12 тварин, яким протягом 7 днів щодня, використовуючи знеболення кетаміном гідрохлоридом в дозі 50 мг/кг, внутрішньоочеревино (во), за допомогою перфузійної помпи (Infusion Pump-353, Medipan, Warsaw, Poland) через систему пластикових катетерів, введених *per os* на 3-4 см в стравохід, перфузували розчини зі швидкістю 20 мм/год. Щурам I групи, що склали контрольну групу, вводили плацебо (10 мл фізрозчину), решта тваринам вводили попередньо підігріті до 37°C суміші: у разі моделювання кислотного типу пошкодження СОС (II та III групи) – жовч (завчасно зібрану від

попередньо прооперованих тварин) з пепсином (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), та розчином 0,5 N HCl об'ємом 10 мл (pH=0,64), а у разі лужного типу пошкодження СОС (IV та V групи) – перфузували суміш жовчі з трипсином (0,5 мл, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), об'ємом 10 мл (pH=7, 4). Причому тваринам III та V груп за 1 годину до експерименту во вводили мелатонін (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), в дозі 20 мг/кг/день. Після завершення перфузування усім тваринам під наркозом проводили лапаротомію та експонували стравохід для дослідження стану кровотоку стравоходу (КПС) за допомогою лазерного доплерівського флоуметра (Laserflo, модель BPM 403A, Blood perfusion Monitor Vasamedics, St. Paul, Minnesota, США). Вимірювання КПС проводили у трьох місцях, отримані значення вимірів обраховували і подавали у відсотках по відношенню до значень, отриманих у тварин контрольної (I) групи. Після вимірювання КПС стравохід видаляли, промивали водою і досліджували ураження на СОС макроскопічно. Для візуалізації клітинних та тканинних компонентів СОС стравохід ділили на три частини: верхню, середню і нижню для виготовлення серійних гістологічних зрізів товщиною 5 мкм з наступним фарбуванням гематоксилін еозином. Дослідження проводились за допомогою мікроскопа Olympus BX 41 при збільшенні x200 та x400. Отримані дані обробляли з використанням статистичного стандарту програмного забезпечення STATISTICA for Windows 5.0, послугуючись для порівняння груп - дисперсійним аналізом (ANOVA) з апостеріорним попарним порівнянням середніх значень (критерій Newman-Keuls). Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ:** На інтактній СОС (контроль, I група) будь-які макроскопічні зміни відсутні і КПС в середньому склав  $67,44 \pm 1,5$  мл/хв/100г тканини, що було прийнято як контрольна величина (100%). Одночасно зміни у тварин II групи склали достовірне зменшення КПС  $64,91 \pm 3,54\%$ , а, відповідно, для IV групи –  $67,71 \pm 3,48\%$ . Під час введення мелатоніну простежувалось достовірне збільшення КПС до  $79,95 \pm 4,40\%$  (III група) і до  $91,19 \pm 2,14\%$  (V група) відносно контрольних значень I групи. Значне покращення кровоплину за умов впливу мелатоніну свідчить, що він сприяє відновленню мікроциркуляції та обмеженню процесів ушкодження за рахунок активації NOS/NO системи. Відомо, що даний компонент локальної стрес-лімітуючої системи обмежує деструктивний вплив пошкоджувальних чинників шляхом безпосереднього зменшення активації вільно-радикального окиснення за рахунок підвищення активності антиоксидан-

тних ензимів [2, 4]. З літературних джерел відомо також про групу механізмів для NOS/NO моделюючого впливу на активність цитокінів, локальних запальних та аутоімунних реакцій [5]. Локальне покращення кровопостачання стравоходу, можливо, за рахунок збільшення експресії і активності NOS відіграє головну роль у мелатонін індукованій цитотропекції [6].

Під час мікроскопічного дослідження стану езофагального бар'єру тварин II- V груп зареєстровані різного ступеня пошкодження, проте найбільш виразні зміни характерні для середньої частини стравоходу (Рис 2) у порівнянні до контрольної групи (Рис. 1). У щурів II групи були виявлені значні альтеративні ураження рогового шару – коагуляція поверхневих відділів, витончення, розрихлення, часткова десквамація кератогіаліну – та зміни епітеліальних елементів – вакуолізація клітин, вогнищевий акантолізис. У тварин IV групи були виявлені ті ж зміни, але меншого ступеня вираженості. Водночас зауважено виразний цитотропекторний вплив при застосуванні мелатоніну у тварин III (Рис. 3а) та V (Рис. 3б) груп – ознаки альтерації були незначними, натомість виявлялись прояви гіперпластичних реакцій (гіпергранулоз, акантоз), що можна пояснити його антиоксидантною, вазотропною та антигеморагічною дією.

**ВИСНОВКИ:** Стан езофагального бар'єру визначається функціонуванням NO/NOS активності ЛСЛС та типом пошкоджувального впливу. Встановлено, що мелатонін посилює цитотропекторні властивості СОС під час моделювання ГЕРХ через виразну вазотропну та мембраностабілізуювальну дію.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.-A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systemic review. – Gut. – 2005. – 54, №7. – P. 710-717.
2. Erbil Y, Turkoglu U, Barbaros U, Balik E, Olgac V, Kaya H, Cimsit B. Oxidative damage in an experimentally induced gastric and gastroduodenal reflux model. – Surg Innov. – 2005. – 12, №3. – P. 219-225.
3. Konturek P.C., Konturek S.J., Majka J. Melatonin afforded protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effect. Eur J Pharmacol. – 1997. – 122. – 73-77.
4. Liaw S.J. et al. Beneficial role of melatonin on microcirculation in endotoxin-induced gastropathy in rats: Possible implication of nitrogen oxide reduction. – J Formosan Med Assoc. – 2002. – 101. – P. 129-135.
5. Poplawski C., et al. Role of bile acids, prostaglandins and COX inhibitors in choronic esophagitis in a mouse model. – World J Gastroenterol. – 2006. – 12, № 11. – P. 1739-1742.
6. Storr M., et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. – J Pineal Res. – 2002. – 33. – 101-108.

## Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б. ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського

**ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ** – у більшості хворих на цирроз печінки спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів і зниження протизапальних. При цьому максимальне підвищення рівня прозапальних цитокінів виявлено у хворих на вірусний цироз печінки. Результати дослідження дозволяють запропонувати визначення ФНП-6 та ІЛ-1 як маркерів фіброзувальних процесів у хворих на цирроз печінки.

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ** – у большинства пациентов с циррозом печени наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных. При этом максимальный подъем уровня провоспалительных цитокинов отмечался при вирусном циррозе печени. Результаты исследования позволяют рекомендовать определение ФНП-6 та ІЛ-1 как маркеров фибротических процессов при циррозе печени.

**LEVEL OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS** – In most patients with liver cirrhosis the level of proinflammatory cytokines increases

and antiinflammatory cytokines decreases. The highest level of proinflammatory cytokines was found in patients with viral liver cirrhosis. The results of research work permits to recommend the definition of TNF-6 and IL-1 as markers of the fibrosis processes in patients with liver cirrhosis.

**Ключові слова:** цирроз печінки, цитокіни, фіброз.  
**Ключевые слова:** цирроз печени, цитокины, фиброз.  
**Key words:** liver cirrhosis, cytokines, fibrosis.

Частота хронічних захворювань печінки постійно зростає як в Україні, так і в усьому світі. За даними ВОЗ патологія печінки займає 3 місце після серцево-судинної і онкологічної. Особливостями перебігу печінкової патології є висока частота хронізації процесу з розвитком інвалідності, погіршення якості життя, зменшення його тривалості [3].

За сучасними даними основними етіологічними чинниками розвитку хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) є токсичний вплив алкоголю, медикаментів, інших хімічних речовин, вірусів гепатитів В і С, порушення обміну речовин [4]. У відповідь на вплив етіологічного чинника в печінці розвивається хронічний запальний процес, в подальшому, не залежно від причини, прогресування хронічного процесу в печінці супроводжується розвитком фібротичних процесів в паренхімі органа з формування цирозу печінки (ЦП) [2]. Фундаментальні дослідження проведені за останні роки виявили, що процеси фіброгенезу є визначальними в прогресуванні ХДЗП.

За літературними даними система цитокінів регулює запальну і фіброгенну відповідь організму на дію пошкоджуючого фактора, функціональний стан гепатоцитів, зокрема їх життєвий цикл [1,2]. Проте, роль окремих цитокінів в процесах фіброзування печінкової тканини, особливо при ЦП, недостатньо вивчена і відсутні чіткі дані в доступній літературі про роль цитокінів в прогресуванні ЦП.

Тому метою дослідження було вивчення цитокінового профілю у хворих на ЦП різного походження.

В обстеженні взяли участь 68 хворих на субкомпенсований ЦП із мінімальною активністю патологічного процесу у печінці. Серед них жінок було – 29, чоловіків – 39. Середній вік обстежених становив – (53,12±5,82) роки, при

цьому переважали хворі працездатного віку. Діагноз ЦП верифікували за загальноприйнятими клінічними та лабораторно-інструментальними критеріями. Серед обстежених алкогольний цироз печінки (АЦП) діагностовано у 28 хворих, вірусний цироз печінки (ВЦП) – у 15, алкогольно-вірусний цироз печінки (АВЦП) – у 10, цироз печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки (ЦПНАЖХП) – у 20 пацієнтів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Спеціальні обстеження проводили в умовах центральної міжфакультетської наукової лабораторії, визначали наступні про- і протизапальні цитокіни: фактор некрозу пухлин -б (ФНП-б), інтерлейкіни 1, 2, 4 (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4) за методом імуноферментного аналізу (аналізатор „StatFax 303 Plus”) з використанням тест-системи „ELISA”, Франція; а також показники окисно-відновної системи (малоновий діальдегід (МДА), церулоплазмін (ЦП), супероксиддисмутаза (СОД)) і метаболізму колагену – оксипролін (ОП).

Аналіз отриманих результатів виявив підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП-б і ІЛ-1 у 87,33 % хворих на ЦП, ІЛ-2 у 76,93 % хворих, знижений рівень протизапального ІЛ-4 зареєстровано у 84,62 %. У 15,38 % хворих спостерігали одночасне підвищення ІЛ-2 і ІЛ-4, що свідчить про імунодефіцитний стан. Статистичний аналіз показників цитокінового профілю залежно від етіологічної форми ЦП наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Цитокіновий профіль при ЦП різної етіології

Показник	Контроль n=20	АЦП, n =23	ВЦП, n=15	АВЦП, n=10	ЦПНАЖХП, n=20
ФНП-б, мкг/л	9,74±0,35	21,77±4,49 */**/#	101,65±28,36*/**/# /#	43,90±3,36 */**/**/#	23,21±1,28 */**/**/#
ІЛ-1, мкг/л	12,20±0,21	114,09±21,81 */**/#	97,40±11,75*/**/#	26,00±2,35 */**/**	23,14±1,78 */**/**
ІЛ-2, мкг/л	15,20±0,21	23,16±3,55 */**	48,35±5,52*/**/# #	19,20±1,95 */**/**	26,26±2,28 */**/**
ІЛ-4, мкг/л	2,66±0,14	1,53±0,07 */**/**/#	11,75±1,58 */**/**/#	0,8±0,03 */**/**	0,71±0,05 */**/**

Примітки:

1. - різниця вірогідна порівняно з контрольним показником (p<0,05);
2. \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на АЦП (p<0,05);
3. \*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ВЦП (p<0,05);
4. # - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на АВЦП (p<0,05);
- \*# - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАЖХП (p<0,05).

За даними, що наведені у таблиці, у кожній етіологічній групі спостерігається вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП-б і ІЛ-1 (p<0,05). Так рівень ФНП-б при АЦП переважав контрольний рівень у 2,23 раза, при ВЦП – у 10,44 раза, при АВЦП – у 4,51 раза, при ЦПНАЖХП – у 2,38 раза; а рівень ІЛ-1, відповідно, у 9,35, 7,98, 2,13 і 1,72 раза (p<0,05). Найвищі рівні вказаних показників зареєстровано при вірусному ураженні печінки, тоді як при НАЖХП їх рівень був нижчим, ніж в усіх групах, що досліджувалися. Проте вірогідна міжгрупова різниця рівнів ФНП-б зафіксована між групою ВЦП і рештою груп (p<0,05), відсутня між групами АЦП і НАЖХП (p>0,05). Вірогідна міжгрупова різниця рівнів ІЛ-1 зафіксована як між групою ВЦП, так АЦП, де показник був найвищим, і групами АВЦП (p<0,001), НАЖХП (p<0,001), відсутня між групами АВЦП і НАЖХП (p>0,05). Рівень ІЛ-2 відносно контрольного вірогідно підвищився у хворих на АЦП в 1,52 раза, на ВЦП – в 3,18 раза, АВЦП – в 1,26 раза, НАЖХП – в 1,72 раза (в усіх групах p<0,05). Вірогідна міжгрупова різниця за рівнем ІЛ-2 спостерігалася між групою ВЦП і всіх інших груп (p<0,001), а також, між групами АВЦП і НАЖХП (p<0,05). Таким чином, вірусне ураження печінки проявляється максимальним підвищенням рівня прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-2.

Рівень протизапального ІЛ-4 був вірогідно знижений в усіх групах відносно контролю, за винятком хворих на ВЦП, де показник був вірогідно підвищеним в 4,43 раза

(p<0,001). Зниження рівня ІЛ-4 мало неоднорідний характер, зокрема, при АЦП – на 42,48 % (p<0,05), при АВЦП – в 3,33 раза (p<0,001), при НАЖХП – в 3,75 раза (p<0,001), з вірогідною міжгруповою різницею групи ВЦП з усіма іншими (p<0,001), АЦП - з групами АВЦП і НАЖХП (p>0,05), відсутністю між групами АВЦП і НАЖХП (p>0,05). Одночасне значне підвищення ІЛ-2 в 3,18 раза і ІЛ-4 в 4,43 раза при ВЦП може свідчити про виразні зміни імунітету у бік імунодефіциту.

Проведення бінарного кореляційного аналізу між рівнями прозапальних цитокінів ФНП-б і ІЛ-1 виявило сильний прямий кореляційний зв'язок (r=0,745; p<0,05), а також між рівнем ФНП-б і ІЛ-2 (r=0,713; p<0,05), рівнем ФНП-б і ІЛ-4 (r=0,956; p<0,05), рівнем ІЛ-1 і ІЛ-2 (r=0,893; p<0,05), середнього ступеня - між рівнем ІЛ-1 і ІЛ-4 (r=0,694; p<0,05) та між рівнем ІЛ-2 і ІЛ-4 (r=0,670; p<0,05).

Таким чином, у всіх етіологічних групах ЦП зафіксоване виразне підвищення рівня прозапальних цитокінів, при одночасному зниженні протизапального у групах АЦП, АВЦП і НАЖХП.

Дослідження активності фіброзоутворення у хворих на ЦП виявило високу активність процесів анаболізму колагену, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту в крові ОП на 55,08 % відносно контролю (p<0,05). При цьому, вірогідне підвищення рівня ОП спостерігалася в усіх етіологічних групах, так при АЦП він перевищував конт-

рольний показник на 74,40 % ( $p < 0,05$ ), при ВЦП – на 36,18 % ( $p < 0,05$ ), при АВЦП – на 54,02 % ( $p < 0,05$ ), при НАЖХП – на 53,31 % ( $p < 0,05$ ) з вірогідною міжгруповою різницею АЦП з рештою груп ( $p < 0,05$ ). Таким чином, при ЦП спостерігається значна інтенсивність колагеноутворення. При цьому рівень ЦеП вірогідно знижений в усіх групах ( $p < 0,05$ ), що свідчить за переважання процесів колагеноутворення над катаболізмом сполучної тканини (СТ) при ЦП різної етіології.

Глікопротеїнові компоненти СТ у хворих на ЦП, а саме, вміст сіалових кислот (СК) перевищував контрольні показники на 29,84 % при АЦП, на 31,93 % при ВЦП, на 46,35 % при АВЦП, на 31,25 % при ЦПНАЖХП ( $p < 0,05$ ), з вірогідною міжгруповою різницею АВЦП з рештою груп.

Залежно від компенсації процесу при ЦП не спостерігалось вірогідних відмінностей рівнів показників фіброзувальних процесів, так рівень ОП при компенсованому ЦП становив  $(46,78 \pm 2,99)$  мкмоль/л, при субкомпенсованому –  $(44,97 \pm 3,16)$  мкмоль/л, при декомпенсованому –  $(49,10 \pm 3,58)$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), аналогічно, рівень ЦеП і СК вірогідно не відрізнявся.

Аналіз взаємозв'язку між прозапальними цитокінами і ОП виявив сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем ФНП-6 ( $r = 0,827$ ;  $p < 0,05$ ), ІЛ-1 ( $r = 0,794$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує значення даних цитокінів як маркерів фіброзувальних процесів у хворих на ЦП.

**ВИСНОВКИ** 1. У більшості хворих на ЦП спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП-6

і ІЛ-1 (87,33 %), ІЛ-2 у 76,93 % хворих, знижений рівень протизапального ІЛ-4 зареєстровано у 84,62 %.

2. Максимальне підвищення рівня прозапальних цитокінів виявлено у хворих на вірусний цироз печінки.

3. Рівень протизапального ІЛ-4 був вірогідно знижений в усіх групах відносно контролю, за винятком хворих на ВЦП, де показник був вірогідно підвищеним.

4. При ЦП спостерігається значна інтенсивність колагеноутворення, (висока активність процесів анаболізму колагену, підтверджується вірогідне збільшення вмісту в крові ОП на 55,08 % при зниженні продуктів катаболізмів).

5. Виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок ОП з рівнем ФНП-6 та ІЛ-1 підтверджує значення даних цитокінів як маркерів фіброзувальних процесів у хворих на ЦП і перспективи розробок цитокінової (антицитокінової) терапії ЦП.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006 – 482 с.
2. Игнатов В.А. Профибробенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 3. – С. 59-61.
3. Радченко В.Г., Шапуров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – С.Пб.: «Издательство „Диалект“; М.: «Издательство БИНОМ», 2005. – 864 с.:ил.
4. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 6-15.

## Кузів П.П., Ярема Н.З., Михайлів Л.М., Верещагіна Н.Я., Бількевич Н.А., Руда М.М. УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ –МІШЕНЕЙ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ – Нестероїдні протизапальні засоби є провідними в лікуванні ревматологічної патології. Спостерігаючи за 350 хворими, нами було констатовано такі гастроінтестинальні побічні ефекти: ерозії, виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, ураження тонкого і товстого кишечника, кровотечі.

Селективні інгібітори ЦОГ 2 за своєю ефективністю поступаються неселективним нестероїдним протизапальним засобам, а щодо побічних ефектів, то вони є значно безпечнішими.

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ – Нестероидные противовоспалительные препараты доминируют в лечении ревматологической патологии. Наблюдая за 350 больными, мы констатировали следующие побочные эффекты: эрозии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, поражения тонкого и толстого кишечника.

Селективные ингибиторы ЦОГ 2 по своей эффективности уступают нестероидным противовоспалительным препаратам, но они являются значительно безопаснее.

DAMAGE OF TARGER ORGANS DURING COURSE OF TREATMENT WITH NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS – Nonsteroid antiinflammatory drugs are the shief substanses in the treatment of rheumatological pathology/ During treatment of 350 patients with different rheumatological diseases have been determined such gastrointestinal such side: effects as elosipas, ulcer of stomach and duodenum, affections of small and large intestine, hemorrhages.

Selective inhibitors of COG-2 are less effective than nonselective nonsteroid antiinflammatory drugs and they are more safeul compared with nonselective pteraparations concerning side effects.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, гастроінтестинальні побічні ефекти.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастроинтестинальные побочные эффекты.

**Key words:** nonsteroid antiinflammatory drugs, gastrointestinal side effects.

Лікування хворих на ревматичні захворювання не можливо уявити без застосування нестероїдних протизапаль-

них засобів (НПЗЗ). У практиці сімейного лікаря використовуються препарати практично усіх груп НПЗЗ.

Провідним механізмом дії НПЗЗ є пригнічення синтезу простагландинів (ПГ), що в свою чергу, зв'язано з пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти. Продукти метаболізму цієї кислоти – ПГ і лейкотрієни – і є медіаторами запалення. Відкриття двох форм ЦОГ – ЦОГ –1 і ЦОГ –2 змінили уяву про механізм дії НПЗЗ. Було встановлено, що саме ЦОГ – 2 регулює синтез ПГ, індукованих різними запальними стимулами, тоді як селективність ЦОГ-1 визначає продукцію ПГ, що беруть участь в нормальних фізіологічних клітинних реакціях [1].

Частота розвитку побічної дії при використанні НПЗЗ складає від 23 до 63 % [2, 3]. Ерозивні зміни слизової оболонки шлунка і тонкого кишечника, а в деяких випадках наявність виразок, перфорацій і кровотеч, що супроводжуються диспепсичними проявами, болем в епігастральній ділянці, нудотою, часто констатовано нами у хворих, що отримували неселективні НПЗЗ. Використання цих засобів пригнічує синтез ПГ слизових шлунково-кишкового тракту, що призводить до зменшення секреції бікарбонатів, погіршення кровотоку в слизовій шлунково-кишкового тракту.

Метою дослідження було вивчення характеру, клінічної симптоматики, перебігу ускладнень та побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту у хворих ревматологічного профілю, яким призначали НПЗЗ.

На базі ревматологічного відділення Тернопільської міської лікарні №2 апробовано за останні п'ять років декілька селективних та неселективних НПЗЗ: диклофенак, моваліс, месулід, целекоксиб. За цей час ними проліковано 350 хворих віком від 34 до 72 років.

Нами відмічено, що максимальний ризик розвитку побічної дії НПЗЗ має місце впродовж першого місяця лікування препаратом. Спостерігаючи за пацієнтами, які отримували неселективні НПЗЗ, нами констатовано побічну дію з боку шлунково-кишкового тракту у 24 %.

Найбільш серйозними ускладненнями терапії НПЗЗ були: виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (8,5 %), ураження тонкого і товстого кишечника (4,7 %). Серед інших побічних дій НПЗЗ необхідно зазначити, що найбільш грізними були шлунково-кишкові кровотечі, хоча їх частота склала (1 %).

Серед факторів ризику побічної дії НПЗЗ з боку шлунково-кишкового тракту були: вік – старші 65 років, наявність гастроінтестинальної патології в анамнезі, приймання високих доз НПЗЗ, комбінація декількох препаратів цієї групи, одночасне приймання НПЗЗ і глюкокортикостероїдів.

Порівнюючи частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, нами констатовано, що у пацієнтів, які отримували диклофенак в середньотерапевтичних дозах вона була в 1,5 раза вищою, ніж у пацієнтів, які отримували селективні інгібітори ЦОГ-2. Виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту мали місце значно рідше (приблизно в 3 рази) під час лікування селективни-

ми інгібіторами ЦОГ-2. Нами не відмічено загрозливих для життя станів у таких пацієнтів, а саме кровотеч. Наші спостереження підтверджують результати щодо гастроінтестинальних побічних ефектів, наведених Н.М. Шубою (2002).

Виходячи з вищеведеного, необхідно підкреслити, що серед органів – мішеней при використанні НПЗЗ основними є гастропатії та ентеропатії. Сучасні селективні інгібітори ЦОГ-2 за своєю ефективністю практично не поступаються неселективним НПЗЗ, а щодо побічних ефектів, то однозначно селективні інгібітори ЦОГ-2 є значно безпечнішими. Беручи до уваги вищесказане, можна рекомендувати використання селективних інгібіторів ЦОГ – 2 в практиці сімейного лікаря, як ефективного та відносно безпечного методу лікування ревматологічної патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Викторов А.П. Побочное действие антиревматических лекарственных средств. – К.: Четверта хвиля, 2002, – С. 65-83.
2. Дзяк Т.В. та співавт. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів. Методичні рекомендації. – Київ-Харків, 2002. – 23 с.
3. Яременко О.Б., Тер-Вартанян С.Х. Селективный ингибитор ЦОГ-2 месулид в лечении псориатического и реактивных артритов // Украинский ревматологический журнал. – 2000. – № 2 – С. 3-33.

Маковецька Т.І.

### СТАН ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ У ЖІНОК

Івано-Франківський державний медичний університет

СТАН ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ У ЖІНОК – Метою дослідження було вивчення особливостей вегетативної регуляції у жінок з пептичною виразковою хворобою. Групи порівняння склали 148 жінок і 30 чоловіків з пептичною виразковою хворобою і 32 здорові жінки. У жінок з пептичною виразковою хворобою мали місце флуктуації перманентних вегетативних характеристик, які фіксувалися методом варіаційної ритмографії (BCP). Пептична виразка асоціювалася з вегетативним дисбалансом. Превалювання симпатичної чи парасимпатичної ланки характеризувало реакції адаптації.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН – Целью исследования было изучение особенностей вегетативной регуляции у женщин с пептической язвенной болезнью. Группы сравнения составили 148 женщин и 30 мужчин с пептической язвенной болезнью и 32 здоровые женщины. У женщин с пептической язвенной болезнью имели место флуктуации перманентных вегетативных характеристик, которые фиксировались методом вариационной ритмографии (BCP). Пептическая язва ассоциировалась с вегетативным дисбалансом. Превалирование симпатического или парасимпатического звеньев характеризовало реакции адаптации. STATUS OF VEGETATIVE MAINTENANCE IN WOMEN WITH PEPTIC ULCER – The aim of the study was investigation of features of vegetative regulation in women with peptic ulcer. The comparison ulcer groups consisted of 148 women and 30 men, the health group consisted of 32 women. The fluctuations of the permanent vegetative characteristics took place in women and men with peptic ulcer. It might be catch by the method of the heart rhythmographia variable (HRV). Peptic ulcer is associated with vegetative disbalance. Prevalence of the sympathetic or parasympathic links are characterized by adaptation reactions.

**Ключові слова:** вегетативна регуляція, жінки, пептична виразкова хвороба.

**Ключевые слова:** вегетативная регуляция, женщины, пептическая язвенная болезнь.

**Key words:** vegetative regulation, women, peptic ulcer.

**МЕТОДИ** Проведено реєстрацію показників варіабельності серцевого ритму (BCP) (реєстратор "PP-101/24" АТ "Сольвейг", Україна) з наступним аналізом коротких записів стаціонарних ділянок ритмограм. Оцінювали також основні вегетологічні характеристики – дані про вихідний вегетативний тону (ВВТ) і характер вегетативної реактивності (ВР). *Об'єктом дослідження* було 148 жінок і 30 чо-

ловіків з пептичною виразковою хворобою (ПВХ) та 32 здорові жінки. Групи порівняння були репрезентативними за віком. Не зважаючи на дані [2] про відсутність достовірних відмінностей між середніми значеннями показників, що вивчаються, задля уникнення вегетативних впливів, притаманих клімактерію, з основного дослідження виключалися жінки в перименопаузі.

Вважається, що ваготонія є загальною, незалежною від статі рисою, що характеризує ВВТ виразкових хворих. Втім, такий висновок зроблений без урахування статі досліджуваних [2]. Або ж вивчається виключно чоловіча популяція – переважання парасимпатичної ланки ВНС та перенапруження центрального контуру нервової регуляції спостерігається у більшості чоловіків з пептичною виразкою [3].

Зниження адаптаційних можливостей серця відбувається у відповідь на зміну інших фізіологічних параметрів за умов одночасного зменшення активності обох ланок ВНС [4].

Зменшення фонові парасимпатичної активності (HF-компоненти) і реактивності парасимпатичного відділу ВНС на дію стрес-стимулу розцінюється як порушення функціонування (поломка) механізмів, які повертаються до норми [5].

*Завданням роботи* є визначення вегетативного статусу жінок з ПВХ, *метою* – оцінка виявлених флуктуацій для подальшої медикаментозної корекції препаратами вегетотропної дії.

**РЕЗУЛЬТАТИ** ВВТ оцінювався як ейтонічний у 39,91 % жінок з ПВХ. В решті випадків спостерігалася ваго- (45,18 %) і симпатикотонія (14,91 %). Натомість, у чоловіків з ПВХ парасимпатикотонія явно переважала (76,67 %). У 16,67 % чоловіків спостерігалася ейтонія. Кількість симпатотонік виявилася мінімальною. Примітно, що серед хворих з ПВХ частка осіб з симпатикотонічним варіантом автономного забезпечення життєдіяльності виявилася найменшою.

У більш, ніж половини здорових жінок ВВХ оцінювався як ейтонічний (53,34 %), частка ваготонік серед них виявилася найменшою порівняно з іншими групами (13,33 %). У третини здорових жінок виявлено симпатикотонію.



У більш ніж половини жінок з ПБХ виявлено симпатикотонічний тип ВР (55,17 %). Деадаптивні гіперсимпатикотонічний і асимпатикотонічний варіанти ВР зустрічалися відповідно в 20,62 і 24,12 %. У хворих на ПБХ чоловіків переважали симпатикотонічний і асимпатикотонічний типи автономного реагування (відповідно 55 і 35 %). Гіперсимпатикотонічний варіант ВР зустрічався у кожного десятого.

Здорові жінки вирізнялися поміж інших обстежених симпатикотонічною ВР (68 %). Цей тип явно превалував над іншими, дезадаптивними гіперсимпатикотонічним (17 %) та асимпатикотонічним (15 %) типами автономного реагування.

Аналіз ритмограм не виявив достовірної різниці між показниками загальної варіабельності кардіоінтервалів NN у жінок з ПБХ та здорових. Відповідно не спостерігалось достовірної відмінності числових значень короткочасних компонентів ВСР RMSSD та рNN50,%, що характеризують ВСР з малою тривалістю циклів і корелюють зі змінами високочастотних компонентів ритмограм HF. Чітка (втім,

недостовірною через великий розмах показника у здорових жінок) тенденція до збільшення показника рNN50,% у жінок з ПБХ не може інтерпретуватися на користь високочастотних компонент варіабельності, оскільки цей показник поступається в статистичній цінності показнику RMSSD [1], що не відрізнявся в групах порівняння. Однак, показник SDNN, що характеризує як загальну ВСР, так і ступінь вагусної протекції, у жінок з ПБХ виявився достовірно нижчим, ніж у здорових (56,08±1,05 проти 61,24±2,32 мс, p<0,05).

Виявлені зміни часових показників корелювали з флуктуацією спектрального показника HF, що у жінок з ПБХ виявився достовірно нижчим, ніж у здорових. Однак, паралельне зниження показника LF, що спостерігалось у жінок з пептичною виразкою, зумовило вагусне ухилення вегетативної рівноваги LF/HF. Ми свідомо уникаємо інтерпретації спектральної компоненти VLF при коротких записах ритмограм [1].

Спектральні показники ритмограм жінок з ПБХ та здорових жінок подані в табл. 1.

**Таблиця 1. Спектральні показники ритмограм жінок з пептичною виразковою хворобою та здорових**

	Жінки з пептичною виразковою хворобою (n=148)	Здорові жінки (n=32)	p
VLF, мс <sup>2</sup>	1473,78±238,74	2332,61±492,38	p>0,05
LF, мс <sup>2</sup>	972,42±228,64	1790,59±275,89	p<0,05
HF, мс <sup>2</sup>	689,61±77,32	935,21±94,78	p<0,05
LF/HF	1,42±0,15	1,91±0,14	p<0,05

Індекс напруги (ІН) регуляторних систем організму, що характеризує симпатoadреналову активність, у жінок з ПБХ виявився вищим за аналогічний показник у здорових жінок з високим ступенем достовірності (92,28±3,8 проти 75,8±0,31 ум. од., p<0,001).

Таким чином, особливістю вегетативного забезпечення при ПБХ у жінок є одночасне зниження симпатичної і вагусної протекції, що призводить до зростання напруженості регуляторних систем організму. Тому таке порушення автономного забезпечення може розцінюватися як дезадаптивне. Цей висновок узгоджується з даними [4].

Водночас співвідношення основних компонент вегетативного забезпечення у жінок з ПБХ спричинює вегетативний дисбаланс, що визначається як парасимпатиконія (LF/HF<1,5).

Певні статеві розбіжності, виявлені при аналізі ритмограм хворих на ПБХ, полягали у збільшенні потужності високочастотних коливань HF (501,22±40,36 мс<sup>2</sup> у чоловіків і 689,61±77,32 мс<sup>2</sup> у жінок, p<0,05) при одночасному зменшенні потужності коливань низької частоти LF, що посилює дисбаланс автономної системи у чоловіків і кінцево зумовило більш виразне, ніж у жінок зростання ІН нервової регуляції (154,13±6,78 проти 92,28±3,8 ум. од., p<0,001). Отримані результати відповідають даним [3], а зроблені висновки узгоджуються з [5].

**ВИСНОВКИ** Таким чином при ПБХ спостерігалася зміна характеру автономної реактивності, що проявлялося у збільшенні випадків патологічного (деадаптивного) реагування. Деадаптивні асимпатикотонічний і гіперсим-

патикотонічний варіанти ВР у жінок з ПБХ зустрічалися з майже однаковою частотою. У чоловіків з ПБХ переважав асимпатикотонічний варіант автономного реагування.

Особливістю вегетативного забезпечення при ПБХ у жінок є одночасне зниження симпатичної і вагусної протекції, що призводить до зростання напруженості регуляторних систем організму. Тому таке порушення автономного забезпечення може розцінюватися як дезадаптивне.

Очікується, що призначення вегетотропних засобів даному контингенту хворих призведе до нормалізації вегетативних характеристик (зростання вагусної протекції, усунення вегетативного дисбалансу та зменшення напруги регуляторних систем).

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Варіабельність серцевого ритму: Стандарти вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання / Пер. з англ. – Львів, 2002. – 70 с.
2. Коркушко О.В., Писарук А.В. Шатило В.Б. Варіабельність ритма серця при старенні і вікзависимій патології // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна. – 2003. – № 581. – С. 59-60.
3. Кравцова Т.Ю., Голованова Е.С., Рыболовлев Е.В. Изменения психо-вегетативного статуса и его коррекция у больных язвенной болезнью// Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 34 – 36.
4. Левина Л.И., Щеглова Л.В. Диагностика вегетативной дисфункции с помощью корреляционной ритмографии// Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1996. – № 3-4 (13-14). – С. 11-14.
5. Михайлов В.М. Варіабельність ритма серця в кількісній оцінці загального функціонального стану при стресі // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна. – 2003. – № 581. – С. 68-69.

Шкробот С.І., Сохор Н.Р.

### ПРЕПАРАТ “НООФЕН” У ЛІКУВАННІ АСТЕНОДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ФОНІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРЕПАРАТ “НООФЕН” У ЛІКУВАННІ АСТЕНОДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ФОНІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ – Проведено обстеження 75 хворих з цереброваскулярною патологією з супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту. У всіх них відмічалися вегетативні розлади та астенодепресивний синдром. 15 хворих склали групу, що отримувала традиційну терапію, 60 – комплексну терапію із включенням ноофену. Відмічено достовірно вищу ефективність комплексної терапії із включенням ноофену над традиційним лікуванням на неврологічну симптоматику, вегетативні розлади та астенодепресивний синдром.

ПРЕПАРАТ “НООФЕН” В ЛЕЧЕНИИ АСТЕНОДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА – Проведено обследование 75 пациентов с цереброваскулярной патологией с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У всех больных отмечены вегетативные расстройства и астенодепрессивный синдром. 15 больных составили группу, которая получала общепринятое лечение, 60 – получали комплексное лечение с включением ноофена. Отмечено достоверно большую эффективность комплексной терапии над общепринятой на вегетативные расстройства и астенодепрессивный синдром.

NOOFEN IN TREATMENT OF ASTHENO-DEPRESSIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH CEREBRO-VASCULAR PATHOLOGY WITH ASSOCIATED GASTRO-INTESTINAL DISORDERS – 75 patients with cerebro-vascular pathology associated with gastro-intestinal disorders were observed. All of them were diagnosed autonomic disturbances and astheno-depressive syndrome. 15 patients received traditional treatment while 60 of them – had complex treatment with Noofen. Was proved that complex therapy with Noofen is much more effective in treatment of autonomic disturbances and astheno-depressive syndrome compared with the traditional one.

**Ключові слова:** цереброваскулярна патологія, ноофен, астенодепресивний синдром, вегетативні розлади.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, ноофен, астенодепрессивный синдром, вегетативные расстройства.

**Key words:** cerebro-vascular pathology, Noofen, astheno-depressive syndrome, autonomic disturbances.

**ВСТУП** Депресивні та астено-вегетативні розлади є частими проявами у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, особливо на фоні супутньої патології. Вони ускладнюють її перебіг та вимагають відповідної корекції лікування. У зв'язку з необхідністю комплексної терапії даної категорії хворих доцільно додатково призначати лікарські засоби, які поєднують у собі вегетотропні, седативні та антидепресивні властивості і в певною мірою покращують нейрональний метаболізм [1]. До таких препаратів, що повністю відповідають таким характеристикам, відноситься ноофен, що обумовлено його специфічним впливом на діяльність головного мозку за рахунок відновлення процесів збудження та гальмування та активацією енергетичних процесів у нейронах з одночасною відсутністю вираженого снодійного ефекту.

Препарат “Ноофен”, що містить 250 мг фенібуту, є похідним г-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Він має виражену антигіпоксичну та амнестичну дію шляхом збільшення кількості мітохондрій та поліпшення біоенергетики мозку, а також за рахунок нормалізації процесів пероксидації ліпідів. Це зумовлює широкий спектр показань до застосування препарату: астенічні та тривожно-невротичні стани, профілактика стресових станів, судомний синдром, черепно-мозкова травма.

Метою даного дослідження стало вивчення ефективності препарату “Ноофен” (OlainFarm, Латвія) у комплексному лікуванні астено-депресивного синдрому хворих з цереброваскулярними захворюваннями на фоні супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Під спостереженням знаходилося 75 хворих з цереброваскулярною патологією, з них 60 – основної групи (I) та 15 – групи порівняння (II), репрезентованих за віком, статтю та клінічною картиною. Чоловіків було 34 (45,3 %), жінок – 36 (54,7 %). Середній вік пацієнтів склав  $41 \pm 1,9$  року. 60 пацієнтів основної групи (I) отримували базову традиційну терапію (вазоактивні, гіпотензивні препарати, фізіотерапевтичні процедури) в поєднанні з ноофеном в дозі 250 мг тричі на день. Курс лікування склав 3 тижні. Контрольна група пацієнтів отримувала лише традиційну базову терапію. Серед 60 пацієнтів основної групи у 23 (38,3 %) діагностовано вегето-судинну дистонію (ВСД), у 20 (33,3 %) – дисциркуляційну енцефалопатію (ДЕ) I ст., 17 (28,4 %) – ДЕ II ст., відповідно у пацієнтів II групи – 6 (40,0 %) – ВСД, 4 (33,3 %) – ДЕ I ст., 5 (26,7 %) – ДЕ II ст. Усім хворим проводили наступні дослідження: 1) повне клініко-неврологічне обстеження, 2) функціональні проби для визначення стану вегетативної нервової системи (індекс Кердо, рефлекс Ашнера, клиностатичну та ортостатичну проби) 3) експериментально-психологічне дослідження з використанням тесту диференційної самооцінки функціонального стану САН (самопочуття, активність, настрій) та шкали Гамільтона (6) для оцінки ступеня тяжкості депресії на початку та при завершенні курсу лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Встановлено, що у пацієнтів з ВСД превалювали виражена вегетативна лабільність, емоційні порушення при відсутності ознак органічної неврологічної патології. У хворих з ДЕ I ст. відмічалися скарги на паморочення та шум у вухах (60,0 %), головні болі (68,0 %), нестійкість при ході (48,0 %), відчуття тривоги (56,0 %), дратівливість (60 %), порушення сну (64,0 %), підвищену втомлюваність (68,0 %). При ДЕ II ст. діагностували більш стійкі порушення вищих психічних функцій (на фоні клінічних симптомів органічного ураження головного мозку), зокрема зниження пам'яті, мислення, уваги. Серед вогнищевих симптомів найчастіше зустрічалися пірамідна недостатність (71,4 %), вестибулокоординаторний (57,4 %) та аміостатичний (33,3 %) синдроми. Всі пацієнти мали супутню патологію шлунково-кишкового тракту: хронічний гастродуоденіт (52,0 %), хронічний холецистит (24,0 %), дискінезію жовчовивідних шляхів (44,0 %), хронічний панкреатит (21,3 %), хронічний гепатит (5,3%).

До початку терапії у всіх хворих виявляли ознаки астено-вегетативного та депресивного синдрому. Серед ознак вегетативної дистонії відмічалися лабільність артеріального тиску, пульсу, акроціаноз, акрогіпергідроз, схильність до симпатикотонії – у 44,0 %, до ваготонії – у 56 % хворих. Депресивний синдром проявлявся зниженим фоном настрою, втратою інтересу до діяльності, безсонням, відчуттям невпевненості у собі, відчуттям безнадійності, підвищеною втомлюваністю, неспокоєм. За ступенем вираженості (за шкалою Гамільтона) у 60 % пацієнтів діагностована депресія легкого ступеня (7-16 балів), у 33,3 % пацієнтів середньої тяжкості (17-52 бали) та у 6,7 % – тяжку (більше 52 балів). Відповідно бланкового тесту для оцінки САН виявлено, що показники в категорії самопочуття (С), активності (А), настрою (Н) мали тенденцію до зниження і склали, відповідно, 44,0, 42,5 та 39,2.

У результаті лікування у хворих основної та контрольної групи спостерігали позитивну динаміку неврологічної симптоматики. Спостерігалось зменшення головного болю, паморочення, порушення сну, загальної слабкості з одночас-

ним підвищенням працездатності у хворих контрольної та основної груп. У хворих з ВСД вестибулярний синдром зменшився з 25 до 17 % при застосуванні ноофену, у контрольній групі від – 24 до 22 %, цефалгічного синдрому від 98 до 59 % та від 97 до 70 % (II група), астеноневротичного з 37 % до 23 % (I група) та з 35 до 25 % (II група), депресивного від 53 до 26 % (I) та від 51 до 35 % (II група). Нами відмічено достовірне зменшення частоти цефалгій у хворих з ДЕ ст. I та ДЕ II ст. (на 15 % у пацієнтів I групи та на 6 % у хворих II групи), вестибулярного – на 15 і 10 % відповідно, астеноневротичного (23 і 16 %), депресивного на 43 і 17 % відповідно у I та II групах. Достовірне зменшення депресивного синдрому у пацієнтів I групи були підтверджені за методикою Гамільтона та показниками самооцінки тесту САН ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів II групи достовірної позитивної динаміки цих показників не було відмічено. У хворих з ДЕ II ст. поряд з достовірним зниженням частоти цефалгічного та вестибулярного синдромів, в деякою мірою регресувала пірамідна (на 10 і 5 %) та екстрапірамідна недостатність (на 16 та 10 %). У групі пацієнтів, що приймали ноофен, відмічено також зменшення мнестичних розладів (на 21 %). У всіх пацієнтів виявлено покращання показників ста-

ну ВНС (на 47 % у I групі та на 24 % у II групі). Запропоноване нами лікування добре переносилося пацієнтами. Побічні дії препарату не були відмічені.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, аналіз клініко-психологічного обстеження у хворих з цереброваскулярними розладами на фоні супутньої патології шлунково-кишкового тракту показав, що у пацієнтів, які у комплексному лікуванні отримували препарат “Ноофен”, відмічалось покращання не лише неврологічних синдромів, а й достовірно позитивна динаміка астено-невротичного та депресивного синдромів. Проведені дослідження свідчать, що препарат “Ноофен” є ефективним засобом для лікування вегетативних та депресивних розладів у хворих з вегетативною дисфункцією та дисциркуляційною енцефалопатією, не має побічних дій, добре переноситься пацієнтами навіть на фоні супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Напреенко А.К., Литчман Н. Диагностика и лечение терапевтических больных с депрессивными расстройствами в первичном звене общемедицинской сети // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 4(33). – С. 57-59.

## ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Вітенко І.С., Капшитар Ю.Г., Григоренко І.А.  
НЕОБХІДНІСТЬ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ УРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

**АКТУАЛЬНІСТЬ** Необхідність вивчення психоемоційного стану хворих при різній соматичній патології не викликає сумнівів [1, 2, 6, 7, 8, 9]. Доведено, що психологічний компонент виступає найважливішою складовою частиною лікувального процесу у клініках кардіології, гастроентерології, ендокринології, травматології, онкології, дерматовенерології, пластичної та щелепно-лицевої хірургії та ін. [1, 6, 7, 9]. В урологічних клініках лікуються пацієнти: з хронічними захворюваннями сечових та статевих органів, ускладненнями яких може бути інвалідизація та статева неспроможність; хворі, які тривалий час потребують штучного відведення сечі через нефро- та цистостому; оперативне лікування яких може складатися з двох-трьох, а іноді і більше етапів. Психологічна реабілітація цього контингенту хворих є важливою медико-соціальною проблемою [3, 4]. Остання набуває особливої актуальності при лікуванні хворих похилого і старечого віку, які складають більше 30 % пацієнтів урологічних стаціонарів [5]. При їх лікуванні доводиться вирішувати не тільки медичні, а часто психологічні деонтологічні, соціальні та інші проблеми, що і спонукало нас провести дане дослідження.

**МЕТА:** Дослідити та виявити загальні тенденції соціально- психологічного стану урологічних хворих.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Нами було проведено дослідження на базі урологічної клініки Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава). В роботі використовувались амбулаторні карти та історії хвороби пацієнтів. Загальна кількість досліджуваних склала 50 осіб у віці від 44 до 75 років, серед яких жінок було 38 % (19 осіб), чоловіків 62 % (31 особа). Для досягнення поставленої мети була складена анкета, до якої ввійшли питання соціального спрямування та розроблений і адаптований опитувальник, в основу якого були покладені тести Лобі, Люшера, Спілбергера. Отримані дані вносились в розроблену комп'ютерну базу даних і оброблялись, виходячи з позицій доказової медицини.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед обстежених одруженими були 88 % (44 особи), розведених і вдівців по 6 % (по 3 особи). В останніх частіше відмічались: смуток за дружиною або чоловіком, невпевненість в майбутньому, страх самотності та ін. Слід зазначити, що жінки більш соціально адаптовані, ніж чоловіки.

Повністю соціально захищеними вважають себе – 29 % (14) опитаних (це були пацієнти працевлаштовані і матеріально забезпечені), проти 71 % (36) хворих, що такими себе не вважають (пенсіонери – 49 % (24), інваліди – 11 % (13), безробітні – 11 % (13)). В подальшому виявлена пряма залежність між психоемоційним станом та соціальним статусом хворих. Останній впливав на характер відповідей пацієнтів та складання психологічного портрету тоді як впливу рівня освіти на психологічний портрет хворих нами зафіксовано не було. У досліджуваній групі 23 особи (47 %) мали середню освіту, середню-спеціальну – 15 осіб (30 %), вищу – 12 осіб (23 %). Жителі сільської місцевості та мешканці міст відповідно склали 45 (90 %) і 5 (10 %) осіб.

Хвороба викликає негативні емоції у 70 % (35) респондентів, при цьому – 18 % (9 хворих) вважають, що хвороба перебігає вкрай тяжко, незвичайно, не так як у інших, вимагаючи до себе особливої уваги. Нарочитий оптимізм ми спостерігали у 12 % (6) пацієнтів, що можна трактувати як неадекватне ставлення до хвороби та її наслідків, або пацієнти таким чином захищають себе від реальності (стан інтраверсії).

Під час опитування у 10 (20 %) пацієнтів з'явилися сльози та тремтіння підборіддя (виражене стримування сліз), один чоловік взагалі відмовився від подальшого опитування через неспроможність опанувати емоції. Майже в усіх пацієнтів змінювався настрій: роздратування і гнів відмітили 59 % (30 хворих); очікування неприємностей та невпевненості у майбутньому – 65 % (33 хворих); 29 % (14 хворих) чоловіків очікують, як наслідок хвороби, можливу статеву неспроможність.

У більшості хворих відмічаються труднощі в адаптації, образливість та вразливість, виражена необхідність в теплих міжособистісних стосунках (переважно чоловік – дружина). Разом з тим, 70 % (35 хворих) уникають самотності і зберігають інтерес до спілкування, співпраці, допомоги і підтримки з боку лікарів, рідних, близьких, при цьому 12 % (6 хворих) надають перевагу повній самотності. Намагаються не показувати рідним важкість хвороби 80 % (40) опитаних, аби не стати тягарем; 10 % (5 хворих) – “живуть” думками про хворобу, справи рідних перестали їх хвилювати, вони мають потребу постійно розмовляти про свою хворобу і свій стан, 10 % (5 хворих) – занепокоєні наявністю такого ж хронічного захворювання у близьких родичів. Байдушим не залишився жоден хворий. Врівноваження свого психоемоційного стану усвідомленням того, що “тепер багато людей страждають від хвороб” відмітили 47 (94 %) пацієнтів.

Загалом головними типами відносно хвороби у хворих були такі: тривожний (38 %), іпохондричний (12 %), егоцентричний (18 %), невротичний (20 %), апатичний (12 %).

Серед усіх опитаних пацієнтів 36 були прооперовані, в тому числі 7 повторно. Типовий психологічний портрет хворих, які готуються до оперативного втручання, на наш погляд, скласти не можливо. Аналіз обстеження 14 таких пацієнтів показує, що, як правило, у 12 (86 %) хворих виражена, занижена самооцінка, невпевненість у собі і високий рівень ситуативної і особистісної тривоги (> 40 балів за шкалою Спілбергера). Загальний стан, як правило, нестабільний. “На грані зриву” перебували 2 (15 %) хворих, із них 1 (7,5 %) особа висловила думку про можливий суїцид, при незадовільних результатах лікування. Цей пацієнт оперувався втретє впродовж року.

Встановлено, що “лякає” операція як така – 1 (7 %) хворого; на хвилювання і тривогу перед операцією та можливість ускладнень і повторної операції в зв'язку з цим вказали 4 (28 %) хворих. “Лякає” можливість інвалідизації після перенесеної операції 2 (15 %) хворих.

Було відмічено, що ефективність проведеного оперативного лікування у більшості випадків залежала від соціального положення та рівня психологічного стану пацієнтів, на врівноваження якого особливо позитивно впливала група “підтримки” із числа прооперованих хворих, або які мали інвалідність з приводу подібного захворювання. Деякі дослідження корелюють з іншими результатами наших досліджень [2] про роль і значення не лише об'єктивних факторів, а і суб'єктивних.

Хронічний перебіг захворювання був відмічений у 40 (80 %) пацієнтів. Близько 35 (88 %) хворих висловлювали занепокоєність, що до неможливості повного відновлення здоров'я і висловлювали незгоду з таким станом речей, оскільки це може призвести до погіршення якості життя через негативну реакцією сім'ї, зменшення соціальної сфери особистої активності, неможливістю або значним зниженням

професійної діяльності. При цьому 6 (12 %) пацієнтів були готові до подальшого погіршення свого самопочуття, продовженню зниження працездатності, і повністю змірились з фактом своєї соціальної дезадаптації.

Названі фактори нами були розцінені як негативні психосоціальні наслідки функціональних обмежень, які потребують корекції, шляхом формування у пацієнтів адекватного особистого відношення до нових умов. Разом з тим, сподівання на щасливе майбутнє навіть в найскрутніших становищах висловили 38 (76 %) опитаних. Із працевлаштованих хворих "боятися", що можуть втратити через хворобу хорошу роботу 44 (88 %) особи; не вважають, що хвороба може завадити роботі – 6 (12 %) респондентів. Якщо серед сільських жителів найбільше хвилювання викликав їх функціональний стан після лікування (толерантність до навантажень, здатність до самообслуговування), то міські мешканці були більш байдужими, надіючись на допомогу родичів, близьких, знайомих та соціальних служб. Нами це було розцінено як більша доступність міськими жителями отримати спеціалізовану медичну допомогу, на противагу сільським мешканцям.

Слід звернути увагу, що сам факт такого дослідження серед хворих отримав позитивні та схвальні реакції, і призвів до зворотного зв'язку: "пацієнт – лікар-психолог", що проявилось у бажанні пацієнтів подальшого постійного спілкування 34 (68 %), спілкування при необхідності – 9 (18 %). Поставилися байдуже – 7 (14 %) хворих.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, за результатами проведених досліджень встановлено, що переважну більшість пацієнтів урологічних клінік складають хворі соціально не захищені, або взагалі не захищені, серед яких до 50 % – хворі похилого і старечого віку. Психологічна реабілітація

урологічних хворих повинна починатися на догоспітальному етапі і бути невід'ємною частиною відновного лікування та соціальної адаптації. Більшість (85 %) урологічних хворих потребують кваліфікованої допомоги медичного психолога та особливої уваги з боку лікаря загальної практики – сімейного лікаря.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вітенко І.С. Зміни психіки при соматичних розладах - актуальна проблема медичної психології // Медична освіта. – 1999. – № 1. – С. 48-51.
  2. Вітенко І.С. Психологічні основи лікувально-профілактичної діяльності та підготовки лікаря загальної практики. – Х.: Золоті сторінки, 2002. – 388 с.
  3. Волков Т.Г., Стрелис А.К., Караваева Е.В., Тетенов Ф.Ф. Личность пациента и болезнь. – Томск, 1995. – 328 с.
  4. Иванов В.Н., Иванов А.Л., Мягков Ю.А., Аплетаев В.В., Аблизина Л.М. // Социально-психологическая реабилитация больных с эректильной дисфункцией после проведения им операций по фаллопротезированию // Материалы II симпозиума по мужской генитальной хирургии, Москва, 1999. – С. 420.
  5. Особливості гострих гнійно-запальних захворювань нирок у хворих похилого і старечого віку. Автореф. дис...к. мед. наук: 14.01.06 // Інститут урології та нефрології АМН України. К., 2001. – 18 с.
  6. Волошина Л.І., Рибалов О.В. Клініко-імунологічні та психоемоційні розлади в патогенезі травматичного остеомиєліту // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 3. – С. 24-26.
  7. Пелипенко В.П., Пелипенко О.В., Євдошенко В.П., Горбаченко А.Б. Медична та соціальна реабілітація людей старших вікових груп з переломами шийки стегна та остеопорозом // Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. – 2005. – Т. 5, Випуск 1 (9). – С. 154 – 157.
  8. Менделевич Б.Д. Клиническая и медицинская психология. // Учебное пособие 5-е издание. – М: МЕДпресс-информ, 2005. – 432 с.
- Федоренко О.Є. Дерматологічна патологія як медико-психологічна проблема // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 2 – С. 6 – 9.

Гінчицька Л.В.

## ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ОСТЕОПОРОЗ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

Івано-Франківський державний медичний університет

**ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ОСТЕОПОРОЗ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ** – У роботі наводяться особливості формування остеопорозу у жінок з дефіцитом статевих стероїдів. Обговорюються основні зміни показників мінеральної щільності кісткової тканини із використанням дихроматичної рентгенівської абсорбціометрії у пацієнток, що перенесли радикальну овариоектомію та при фізіологічній менопаузі.

Проведено обстеження 60 жінок менопаузального періоду, з яких – 37 після тотальної овариоектомії та 23 – із фізіологічною менопаузою. Окрім загальноприйнятих клінічних методів дослідження, було проведено діагностику стану мінеральної щільності кісткової тканини методом рентгенівської денситометрії. Встановлено, що у жінок віком 40-55 років після тотальної овариоектомії та з фізіологічною менопаузою відмічається вірогідне зменшення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, порівняно з жінками із збереженою менструальною функцією.

**ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ОСТЕОПОРОЗ І СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ** – В роботі приводяться особливості формування остеопорозу у жінок з дефіцитом статевих стероїдів. Обсудаются основные изменения показателей минеральной плотности костной ткани с использованием дихроматической рентгеновской абсорбциометрии у пациенток, перенесших радикальную овариэктомию и при физиологической менопаузе.

Проведено дослідження 60 жінок менопаузального періоду – 37 після тотальної овариоектомії та 23 з фізіологічною менопаузою. Крім общепринятых клінічних методів дослідження було проведено діагностику стану мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, порівняно з жінками із збереженою менструальною функцією.

**POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND MODERN DIAGNOSTIC METHODS** – In the thesis there are given the peculiarities of osteoporosis forming in women with the deficiency of sex steroids. There are discussed the main changes of

mineral density indexes of bone tissue using the dichromate X-ray absorptiometry in patients suffered from the radical ovarioectomy and during the physiological menopause.

60 women with menopausal period have been examined, of which 37 after the total ovarioectomy and 23 with the physical menopause. Besides the common research clinical methods the diagnostic of mineral density of bone tissue using the method of X-ray densitometry has been conducted. It is determined that women at the age of 40-45 after the total ovarioectomy and with the physiological menopause have the proved decrease of the mineral density of lumbar part of spinal cord's bone tissue in comparison with women with the existing menstrual function.

**Ключові слова:** менопауза, остеопороз, рентгенівська денситометрія.

**Ключевые слова:** менопауза, остеопороз, рентгеновская денситометрия.

**Key words:** menopause, osteoporosis, X-ray densitometry.

**ВСТУП** Остеопороз, як відомо, по термінології ВООЗ (1994 р.) – "прогресуюче системне захворювання, що характеризується зменшенням кісткової маси і порушенням структури (мікроархітектоніки) кісткової тканини, що веде до збільшення крихкості кістки і підвищення ризику переломів" [3]. Величезні витрати суспільства, пов'язані, перш за все, з лікуванням остеопоротичних переломів кісток скелета, спонукають до проведення вчасної діагностики, якісної профілактики та лікування даного захворювання [1]. Головна причина швидкої втрати кістки – дефіцит естрогенів. Вже в період пременопаузи старіючі яєчники слабше реагують на гіпофізарні гонадотропіни і знижують секрецію естрогенів та прогестагенів. Цей період означає завершення репродуктивного життя жінки [2,6].

Радикальна овариоектомія, яка переважно проводиться в 40-45 років, продовжує менопаузальний період на 5-10 років, збільшуючи ризик розвитку постменопаузальної патології [8,10].

Скелет – метаболічний орган, який володіє здатністю до постійної регенерації. Процес заміщення старої кістки новою кістковою тканиною, відомий як ремоделювання кісткової тканини, продовжується протягом всього життя і приводить до повної заміни „старого” скелета на „новий” кожні 10 років. Добре відомо, що з настанням менопаузи спостерігається суттєве збільшення швидкості ремоделювання кісткової тканини. Втрата кісткової маси у постменопаузальних жінок має дві фази: швидку і повільну. Швидка спостерігається в перші 5 років постменопаузи, коли щорічна втрата в хребті складає біля 3 %. Повільна втрата кісткової маси починається з 55 років і старше та складає щорічно 0,5-1 %, залежно від ділянки скелета [1,9].

На сьогодні є очевидним той факт, що прижиттєво вивчити як щільність кісткової тканини, так і її архітектоніку та еластичність неінвазивно можливо лише за допомогою променевих методів діагностики. Серед них основними є рентгенівські, фотонні і ультразвукові абсорбціометри (денситометри), а також кількісна комп'ютерна томографія [5,9]. На дихроматичних денситометрах можна вимірювати мінеральну щільність кісткової тканини не лише в периферичних, але і в центральних відділах скелета. Це уможливило діагностику остеопорозу на ранніх стадіях процесу, визначення ризику можливих переломів кісток, врахування відповіді кістки на лікування та тривале моніторування структурно-функціонального стану кісткової тканини. На сьогодні дихроматичну рентгенівську абсорбціометрію розглядають як „золотий стандарт” методів кісткової денситометрії [4,5,7].

У рентгенівській денситометрії при скануванні вимірюються два основні показники: площа проекції дослідної ділянки та сумарний вміст мінералу в дослідній ділянці (г/см). На їх підставі розраховується ще один клінічно значущий параметр – проекційна мінеральна щільність кістки (г/см<sup>2</sup>) [5]. Сучасні прилади оснащені базами даних, що дозволяє відразу порівняти результати з даними широких популяційних досліджень. Ці порівняння представлені індексом T і Z. Індекс Z відображає відхилення мінеральної щільності кісткової тканини від середнього значення цього показника в контрольній групі відповідного віку, подається в стандартних одиницях (SD); індекс T – відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей молодого віку, подається в стандартних одиницях (SD). T-індекс характеризує поширеність остеопенії і ризик переломів кісток, тоді як Z-індекс засвідчує вплив власне захворювання на розвиток остеопенії, оскільки дані зіставляються з віковою нормою [3,4,5,7].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Нами було обстежено 60 жінок менопаузального періоду, з яких – 37 після тотальної овариоектомії та 23 – з фізіологічною менопаузою. Ці пацієнтки склали основну групу. До контрольної групи ввійшли 28 жінок із збереженою менструальною функцією, середній вік яких був відповідно однаковий з основною групою і складав 40-55 років. У досліджуваних групах жінок була виключена патологія суглобів, кісткової тканини, ендокринної системи тощо.

У переважній більшості хворих відмічались мінімальні клінічні прояви остеопорозу, рентгенологічні підтвердження остеопенії та відсутність супровідної патології, яка могла б вплинути на результати досліджень.

Для обстеження ми використовували дихроматичний рентгенівський денситометр (виробництво „Lunar Corp.”, США), який вважається загальнопризнаним світовим еталоном у визначенні мінеральної щільності кісткової тканини та діагностики остеопорозу.

У дослідження включали жінок, які не проживали у заражених радіонуклідами зонах та без наявних хронічних захворювань і станів, які мали б вплинути на величину МЩКТ (гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, гіперсекреція гормонів кори надниркових залоз, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, мастоцитоз тощо), без патологічних змін периферичної крові та з відсутніми факторами ризику (ендогенними та екзогенними) остеопенії та остеопорозу.

Діагностика стану мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської денситометрії ґрунтується на порівнянні величини МЩКТ пацієнта із відповідним (нормативним) середньостатистичним показником дорослих, здорових осіб аналогічної статі і раси.

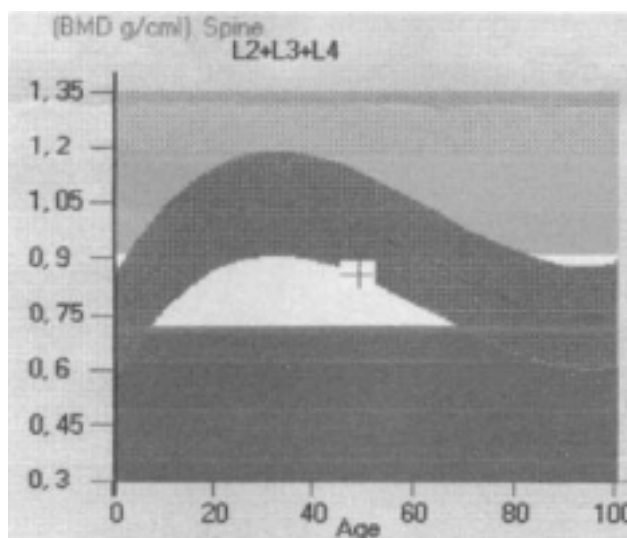
У обстежуваних жінок визначали наступні антропометричні показники: зріст (в сантиметрах), масу тіла (в кілограмах), абсолютну площу поверхні тіла (в сантиметрах квадратних за Benerjes та Sen).

Денситометрія поперекового відділу хребта проводилась за допомогою двоенергетичного рентгенівського денситометра („Lunar Corp.”, США) за стандартною методикою. Візуалізація графічних даних здійснена за допомогою пакету AXUM. Статистичний аналіз отриманих даних виконаний за використанням пакетів „Statistica 5,0” та „SSPS” для Windows.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час клінічного обстеження звертали особливу увагу на точний вимір зросту. Середній зріст обстежених становив 160,6±4,2 см, маса тіла – 72,2±6,21 кг. Визначена абсолютна площа поверхні тіла у досліджуваних пацієнток складала в середньому 36,2±4,18 см<sup>2</sup>.

Згідно з даними рентгенівської денситометрії, мінеральна щільність кісткової тканини у 68 % обстежених жінок із фізіологічною менопаузою та після тотальної овариоектомії (основна група) відповідала остеопенічному синдрому. Вміст мінералів (ВМД) L2, L3, L4 у цих хворих складав: 0,839±0,12г/см<sup>2</sup>, що було на 0,171г/см<sup>2</sup> меншим порівняно із контрольною групою (p=0,05). Втрата кісткової маси у обстежуваних жінок становила в середньому 17 %±1,13 (мал. 1).



**Мал. 1.** Розподіл мінеральної щільності кісткової тканини ((L2+ L3+L4) у обстежуваних жінок залежно від віку.

Середнє значення T-критерія пацієнток основної групи за даними двоенергетичної рентгенівської денситометрії складало – 1,53±0,03, що було вірогідно вищим від даного показника у осіб контрольної групи (- 0,52±0,01) p<0,05. Даний показник підтверджує наявність остеопенічного синдрому II ступеня (відповідно до рекомендацій ВООЗ) та підвищений ризик виникнення переломів у цих жінок порівняно із жінками із збереженою менструальною функцією.

На підставі вищенаведених рівнянь можна сформулювати наступні **ВИСНОВКИ**:

1. У жінок віком 40-55 років після тотальної оваріоектомії та з фізіологічною менопаузою відмічається достовірне зменшення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, порівняно з жінками із збереженою менструальною функцією. Це підтверджує визначення остеопорозу із характерною для нього втратою кісткової маси, яка перевищує вікову.

2. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта залежать від збереженої менструальної функції.

3. Вміст мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта (L2, L3, L4) у жінок основної групи був достовірно меншим порівняно із жінками контрольної групи, що слугує основним фактором ризику виникнення переломів, які ускладнюють перебіг остеопорозу.

4. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини веде до підвищеного ризику розвитку остеопорозу та частоти його ускладнень у жінок із дефіцитом статевих стероїдів, що потребує розробки та широкого впровадження програми ранньої діагностики, профілактики і медико-соціальної реабілітації таких пацієнток.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Б.Лоренс Риггз, Л.Джозеф Мелтон. Остеопороз этиология, диагностика, лечение: Пер. с англ. / Под ред. проф. Е.А. Лепарского. – 2000. – 560 с.
2. Королевская Л.И., Серова Л.Д., Лукьянчиков В.С., Чеботарева Е.В. Климакс и постменопаузальный остеопороз / Клиническая геронтология. – М., 2003. – Т. 9, № 6. – С. 55-61.
3. Котельников Г.П., Королюк И.П., Шехтман А.Г. Лучевая диагностика остеопороза: современное состояние и перспективы / Клиническая геронтология. – М., 2003. – Т. 9, № 4. – С. 32-37.
4. Куликович Ю.Н., Латиш В.Д., Юрьева О.С. Остеопороз: диагностика и новые методы лечения / Журнал практичного лікаря. – К., 2002. – № 5. – С. 34-40.
5. Нейко Є.М., Головач І.Ю., Митник З.М. Сучасні методи оцінки стану кісткової тканини та діагностики її порушень при остеопорозі / Ортопедія, травматологія і протезування. – Харків, 2001. – № 4. – С. 107-113.
6. Поворознюк В.В. Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування / Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1(додаток). – С. 98-111.
7. Поворознюк В.В. Остеопороз / Лікування та діагностика. – 1997. – № 3. – С. 20-25.
8. Репина М.А. Период перименопаузы и перспективы помощи женщине: Лекция. – С.Пб, 1996. – 28 с.
9. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М., 2003. – 524 с.
10. Svanberg L. Effects of estrogen deficiency in women castrated when young // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1982. – Vol. 106. – P. 11-15.

Фастовець О.О.

### ОСОБЛИВОСТІ СТИРАННЯ ЗУБІВ ПРИ РІЗНИХ pH СЕРЕДОВИЩА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Дніпропетровська державна медична академія

ОСОБЛИВОСТІ СТИРАННЯ ЗУБІВ ПРИ РІЗНИХ pH СЕРЕДОВИЩА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) – В роботі представлені результати вивчення стирання зубів в експерименті при різних pH середовища. Дослідження проведено на 120 постійних зубах людини з інтактними коронками та 40 зубах з патологічним стиранням I ступеня. Експериментальне стирання зубів здійснювали на віброустановці кільцевого типу, рамкова камера якої коливалася на пружинах у різних напрямках. Віброгалактування проводили при 2760 обертах двигуна за хвилину та амплітуді коливання 2-3 мм протягом 672 годин. Зуби знаходилися в штучній слині з додаванням абразиву, при цьому реакція середовища для дослідних груп різнилась: в I контрольній pH дорівнював 7,0, в II – 8,0, в III – 6,0. Для зубів з патологічним стиранням застосований нейтральний pH. Оцінка результатів здійснена із використанням вагового методу.

Внаслідок проведеного експерименту встановлено, що кисла реакція середовища сприяє стиранню зубів (втрата маси при pH 6,0 перевищувала показники контрольної групи в середньому на 88,7±2,5%), тоді як луження на швидкість зношування твердих тканин не впливає (p>0,05). Стійкість до абразії зубів з патологічним стиранням менша ніж інтактних (показник втрати маси більший на 70,3±3,6%, p<0,05). Разом з тим, абразія інтактних зубів в кислому середовищі за інтенсивністю перевищує стирання зубів, схильних до зношування in vivo (різниця між показниками втрати ваги складає 10,8±2,4%, p>0,05). Отримані дані свідчать про значну роль зниження pH ротової рідини в патогенезі патологічного стирання зубів.

ОСОБЕННОСТИ СТИРАНИЯ ЗУБОВ ПРИ РАЗНЫХ pH СРЕДЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) – В работе представлены результаты изучения стирання зубов в эксперименте при разных pH среды. Исследование проведено на 120 постоянных зубах человека, имеющих интактные коронки, и 40 зубах с патологической стираемостью I степени. Экспериментальное стирание зубов осуществляли на виброустановке кольцевого типа, рамочная камера которой колебалась на пружинах в разных направлениях. Виброгалактовку проводили при 2760 оборотах двигателя в минуту и амплитуде колебания 2-3 мм в течение 672 часов. Зубы находились в искусственной слюне с добавлением абразива, при этом реакция среды для исследуемых групп отличалась: в I контрольной pH составлял 7,0, во II – 8,0, в III – 6,0. Для зубов с патологической стираемостью применен нейтральный pH. Оценка результатов осуществлена с использованием весового метода.

Вследствие проведенного эксперимента установлено, что кислая реакция среды способствует стиранию зубов (потеря массы при pH 6,0

превышала показатели контрольной группы в среднем на 88,7±2,5%), тогда как щелочение на скорость стирания твердых тканей не влияет (p>0,05). Стойкость к абразии зубов с патологической стираемостью меньше, чем интактных (показатель потери массы больше на 70,3±3,6%, p<0,05). В то же время, абразия интактных зубов в кислой среде по интенсивности превышает стирание зубов, предрасположенных к изнашиванию in vivo (разность между показателями потери веса составляет 10,8±2,4%, p>0,05). Полученные данные свидетельствуют о значительной роли снижения pH ротовой жидкости в патогенезе патологической стираемости зубов.

PECULIARITIES OF TOOTH ABRASION UNDER DIFFERENT pH CONDITIONS (EXPERIMENTAL RESEARCH) – The results of experimental study of tooth abrasion under different pH condition are represented in article. 120 human permanent teeth with intact crowns and 40 teeth with tooth wear of the I degree were taken. Experiment was carried out on setting of circular type, the cabinet of which vibrated on springs in different directions. Abrasion was conducted at 2760 turns of engine in a minute and amplitude of vibration was 2-3 mm during 672 hours. Teeth were exposed in artificial saliva with addition of abrasive. The reaction of solution differed for the explored groups: in I control pH was 7,0, in II – 8,0, in III – 6,0. For teeth with pathological wear it was applied neutral condition. Estimation of results is carried out with the use of mass method.

It is set that the sour reaction promotes tooth wear (the loss of mass under pH 6,0 exceeded the indexes of control group by 88,7±2,5% on the average), while alkalization does not influence on speed of hard tissues loss (p>0,05). Firmness to the abrasion of teeth with pathological tooth wear is less than intact ones (the index of mass loss was higher by 70,3±3,6%, p<0,05). Simultaneously, the intensity of intact teeth abrasion under sour pH exceeds abrasion of the teeth inclined to the wear in vivo (a difference between the indexes of weight loss was 10,8±2,4%, p>0,05). Received data proved the considerable role of diminishing pH of mouth liquid in pathogenesis of pathological tooth wear.

**Ключові слова:** стирання зубів, патогенез, експеримент.

**Ключевые слова:** стираемость зубов, патогенез, эксперимент.

**Key words:** tooth wear, pathogenesis, experiment.

**ВСТУП** Актуальність проблеми патологічного стирання зубів спричинена омолодженням та збільшенням поширеності захворювання. Якщо раніше його пов'язували зі стар-

інням організму, визначали як «стирання втоми», то на сьогодні діагностують у 50 % дітей 5-річного віку на зубах молочного прикусу, а зношування передніх зубів реєструють у 31 % 14-річних підлітків [6]. Складнощі створення спрямованої превентивної терапії надмірного стирання твердих тканин зуба зумовлені тим, що захворювання належить до так званих поліетіологічних [7]. Одним з механізмів розвитку стирання зубів саме у осіб молодого віку називають ерозію – хімічне пошкодження без участі мікроорганізмів [3]. За результатами проведеного порівняльного дослідження мінералізуючої функції слини при фізіологічному, затриманому і патологічному стиранні зубів, нами встановлено, що останнє характеризується достовірним зміщенням рН в кислу сторону, що викликає демінералізацію емалі та робить її вразливою до абразії [2]. Для подальшого з'ясування ролі кислотності ротової рідини в розвитку захворювання ми визнали за доцільне розмежувати вплив патогенетичних чинників шляхом їх виключення в експериментальній моделі стирання зубів. Ми вивчили стирання зубів, однаково не схильних до абразивно-ерозивного ураження в природних умовах, під дією однакового абразиву, але за умови різного рН середовища: нейтрального, лужного, кислого. Таким чином, на відміну від [1], ми виключили два ймовірні патогенетичні фактори стирання зубів – порушення структури твердих тканин зуба, підданих зношуванню, та абразивний вплив, викликаний особливостями дієти, професійними шкідливостями тощо.

Здійснений нами експеримент принципово відрізнявся від робіт [4-5], де стирання зубів вивчали при неадекватному навантаженні, а саме надмірному терті протягом 30 хвилин (2280 циклів), а також неможливого для ротової рідини рН 3,2 та 5,5. Отримані авторами дані досить суперечливі. Так, згідно з [4], емаль в нейтральному середовищі стирається швидше, аніж в кислому, що пояснюється згладжуванням поверхні внаслідок кислотної ерозії. Тоді як за даними [5], додавання кварцу спричиняє збільшення стирання емалі в кислому середовищі (рН 3,2) вдвічі. Окремо підвищувати зношування здатне тільки кисле середовище, а додання абразиву – ні. На нашу думку, тривалий експеримент (до 1 місяця), помірний абразивний вплив, наближене за хімічним складом та рН робоче середовище збільшують цінність експерименту. Окрім того, стирання зубів досліджено нами й в лужному середовищі, яке має місце при затриманому стиранні [2], та порівняно із зубами, підданими стиранню *in vivo*. Для оцінки результатів ми використовували не профілометрію, як в зазначених роботах, а ваговий метод, показовий для даного експерименту.

Отже, **мета** теперішнього дослідження – вивчити стійкість зубів людини до стирання при різних рН середовища (нейтральному, кислому, лужному) в експерименті із застосуванням вагового методу дослідження.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** До експерименту взято 120 постійних зубів людини з інтактними коронками та 40 зубів з патологічним стиранням I ступеня, видалених за показаннями. Зуби фіксували в 5 % розчині нейтрального формаліну протягом місяця. Підготовка зубів полягала у відрізання коренів алмазним диском і закритті порожнини зуба норакрилом. Потім зуби витримували в термостаті при температурі 37° С до встановлення постійної ваги. Перед початком експерименту реєстрували масу зубів. Для виключення кореневої частини з віброобробки її покривали ковпачком, виготовленим з гільзи, який фіксували на зубах фосфатним цементом. В подальшому підготовлені таким чином до експерименту інтактні зуби розділяли на 3 рівноцінні за складом групи, по 40 – кожна (10 різців, 10 іклів, 10 премолярів, 10 молярів). До IV дослідної групи увійшли 40 зубів з патологічним стиранням (теж по 10 кожної функціональної групи).

Безпосередньо стирання зубів здійснювали на віброустановці кільцевого типу, рамкову камеру якої монтували на пружинах, що надавало їй можливість коливатися у різних напрямках. Вібраційна обробка в абразивному середовищі представляла собою хіміко-механічний процес рівномірного стирання зубної поверхні, зумовлений дією спрямованих вібрацій, які надавалися робочій камері [1]. Зуби знаходилися в однакових умовах експерименту, але робоче середовище для дослідних груп різнилось. Для зубів першої контрольної групи використовували розчин штучної слини з наступним хімічним складом: натрій хлористий – 2,5 г, калій хлористий – 1 г, амоній фосфорнокислий – 0,5 мг, сечовина – 0,9 мг на 1 л (рН розчину 7,0). Другу групу зубів поміщали в штучну слину, рН якої збільшували до 8,0 методом титрування розчином гідроокису кальцію. Відповідно зуби третьої групи витримували в середовищі з рН, що дорівнював 6,0 (для титрування використовували розчин соляної кислоти). Зуби четвертої дослідної групи (патологічне стирання) підлягали стиранню в нейтральному середовищі (рН 7,0). У ролі абразиву в усіх дослідних групах використовували траваліт. Віброгалаткування проводили при напруженні в мережі 360 В при 2760 обертах двигуна за хвилину; настройка амплітуди коливання – 2-3 мм. Тривалість експерименту – 672 години. Потім з кореневої частини знімали ковпачок, вичищували його від залишків цементу, витримували в термостаті при температурі 37° С до встановлення постійної ваги і здійснювали повторне зважування.

**Таблиця. Показники втрати маси зубів різних функціональних груп внаслідок експериментального стирання (мг, M±m)**

Дослідна група	Характеристика умов експерименту	Групи зубів				Середнє значення
		різці	ікла	премоляри	моляри	
I (контрольна)	Інтактні зуби, рН 7,0	18,2±4,0	20,0±3,8	21,5±3,7	25,1±4,5	21,2±4,8
II	Інтактні зуби, рН 8,0	21,1±4,0	23,8±4,0	23,3±4,2	26,0±4,7	23,6±5,0
III	Інтактні зуби, рН 6,0	37,1±5,0*	40,1±5,4*	40,0±5,5*	42,5±5,5*	40,0±5,6*
IV	Патологічне стирання, рН 7,0	33,1±4,7*	37,1±6,2*	35,4±5,4*	39,0±5,8*	36,1±5,9*

Примітка. \* - p<0,05 порівняно з показниками контрольної групи.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням програмного засобу MS Excel 2003.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Дані вимірювання втрати ваги в дослідних групах для різних функціональних груп зубів наведені в таблиці. Як видно, кислотність середовища сприяє процесам стирання

твердих тканин зуба, тому що в III дослідній групі втрата маси зубів перевищувала контроль на 88,7±2,5 %. В свою чергу, виходячи з того, що достовірної різниці між показниками втрати ваги для II та контрольної груп не встановлено (p>0,05), луження середовища не впливає на абразивні процеси, що відбуваються на поверхні зуба.



Характеризуючи залежність стирання зубів від їхньої функціональної групи, треба зазначити стійку тенденцію до незначного зростання показників втрати маси у наступному порядку: різці, ікла, премоляри, моляри. На нашу думку, така закономірність пояснюється не особливостями будови і різною стійкістю до дії кислого середовища зубів різних функціональних груп, а лише зростанням площі поверхні, що підлягала абразивному впливу.

Нарешті, стійкість до стирання зубів зі зношуванням, що віднесені до IV групи, менша ніж інтактних зубів контрольної групи (показник втрати маси більший на  $70,3 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,05$ ). Разом з тим, зіставлення результатів усіх дослідних груп вказує на те, що при кислому рН абразія інтактних зубів відбувається інтенсивніше, ніж втрата маси зубів з природним зношуванням при нейтральній реакції середовища (різниця між показниками втрати ваги складає  $10,8 \pm 2,4\%$ ,  $p > 0,05$ ).

**Висновки, перспективи подальших розробок.** За результатами проведеної роботи встановлено, що при однакових умовах експерименту зношування коронкових частин зубів більш високе в кислому середовищі, ніж в нейтральному та лужному. Зменшення водневого показника сприяє стиранню зубів, тоді як луження на швидкість втрати твердих тканин не впливає. Більше зношування зубів з патологічним стиранням при нейтральному рН можна пояснити порушенням структури емалі і дентину. Але взявши до уваги те, що абразія інтактних зубів в кислому середовищі за інтенсивністю перевищує стирання зубів, схильних до зношування *in vivo*, треба надати відповідне значення зменшенню рН ротової рідини в патогенезі пато-

логічного стирання зубів. Більш того, отримані дані, поперше, можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання та, по-друге, вказують на можливість призупинення процесу шляхом визначення та корекції реакції ротової рідини.

Щодо подальших перспектив вивчення механізмів розвитку захворювання, інтерес представляє з'ясування ймовірного джерела продукції кислоти в кількості, яка б перевищувала буферну ємність слини і викликала б зменшення водневого показника до критичних значень, при яких абразивні процеси на поверхні зубів особливо виражені.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Замурейко А.И. Износостойкость зубов человека при патологической стираемости // Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии: Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда стоматологов. – М., 1987. – Т. 1. – С. 165-166.
2. Фастовець О.О. Мінералізуючі властивості слини при різних формах стирання зубів // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 6. – С. 80-84.
3. Bartlett D.W. Erosion and tooth surface loss // International Journal of Prosthodontics. – 2003. – Vol. 16, N 8. – P. 87-90.
4. Eisenburger M., Addy M. Erosion and attrition of human enamel in vitro part I: interaction effects // Journal of Dentistry. – 2002. – Vol. 30, N 7-8. – P. 341-347.
5. Eisenburger M., Shellis R.P., Addy M. Comparative study of wear of enamel induced by alternating and simultaneous combinations of abrasion and erosion in vitro // Caries Researches. – 2003. – Vol. 37, N 6. – P. 450-455.
6. Nunn J., Shaw L., Smith A. Tooth wear in the child and the young // British Dental Journal. – 1999. – Vol. 186, N 10. – P. 492-493.
7. Tooth wear: attrition, erosion and abrasion // L.A. Litorjua, S. Andreeana, P.J. Bush, R.E. Cohen // Quintessence International. – 2003. – Vol. 34, N 6. – P. 435-446.

## Садляк О.В., Чоп'як В.В., Качмарська М.О., Бідюк М.М., Любінець Л.А. ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ СТІНКИ АОРТИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСЕМІЇ

Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ СТІНКИ АОРТИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСЕМІЇ – В експерименті на білих статевозрілих щурах-самцях досліджували ультраструктурні зміни стінки аорти за умов хронічної гіперімунокомплексемії, яку відтворювали за методом Cochrane G. У тварин із змодельованим патологічним процесом електронно-мікроскопічні дослідження виявили порушення цілісності ендотеліального пласту, присутність значної кількості депозитів у субендотеліальному пласті, на поверхні внутрішньої еластичної мембрани та фенестрованих еластичних мембран стінки аорти. Присутність великої кількості депозитів свідчить про патогенну дію циркулюючих імунних комплексів за умов довготривалої їх персистенції у судинному руслі.

ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРИМУНОКОМПЛЕКСЕМИИ – В эксперименте на половозрелых крысах-самцах исследовали ультраструктурные изменения стенки аорты в условиях хронической гипериммунокомплексемии, которую воспроизводили методом Cochrane G. У животных с смоделированным патологическим процессом электронно-микроскопические исследования выявили нарушение целостности эндотелиального шара, наличие значительного количества депозитов в субэндотелиальном шаре, на поверхности внутренней эластической мембраны и фенестрованных эластических мембран стенки аорты. Присутствие большого количества депозитов свидетельствует о патогенном действии циркулирующих иммунных комплексов в условиях длительной их персистенции в сосудистом русле.

INVESTIGATION OF AORTHA WALL ULTRASTRUCTURE IN CHRONIC HYPERIMMUNOCOMPLEXEMIA CONDITIONS – In the experiment on white sexually mature rat-males investigated ultrastructural changes of aorta wall in chronic hyperimmunocomplexemia conditions, which were modelled by Cochrane G. method. In animals with pathologic process, modelled by means of electron-microscopic investigations, were revealed the injuries of endothelial layer structure integrity, presence of great amount of deposits in sub-endothelial layer, on surface of internal elastic membrane, and elastic membranes of aorta wall. Presence of large amount of deposits testifies to pathogenic action of circulating immune complexes in conditions of their long-term persistency in vessel bed.

**Ключові слова:** хронічна гіперімунокомплексемія, аорта, ультраструктура.

**Ключевые слова:** хроническая гипериммунокомплексемия, аорта, ультраструктура.

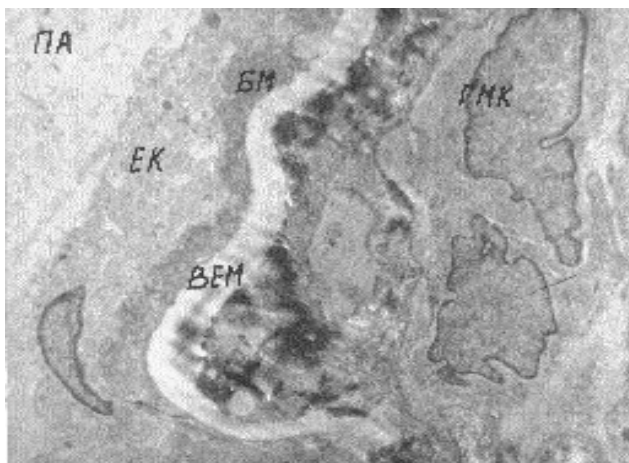
**Key words:** chronic hyperimmunocomplexemia, aorta, ultrastructure.

**ВСТУП** Відомо, що реакції типу сироваткової хвороби розвиваються у відповідь на парентеральне повторне надходження в організм великих доз антигену, що приводить до формування імунних комплексів (ІК), які циркулюють у кровотоці, активуючи гуморальні і клітинні фактори імунної системи [2,6]. У кінцевому рахунку дрібні та середні ІК можуть проходити через ендотеліальні пори дрібних судин і нагромаджуються на базальній мембрані, де активуючі комплемент, можуть викликати структурні і функціональні зміни та зумовлювати опосередковане комплементом запалення стінки судин (васкуліти). Васкуліти локалізуються насамперед у ділянці коронарних артерій, в легенях, підшлунковій залозі, нирках і м'язах [3,4]. Гістологічні дослідження підтвердили велике значення ІК при сироватковій хворобі: разом з комплементом їх виявляли на синовіальних оболонках, в ниркових клубочках і капілярах. Особливо цікаве ушкодження ІК великих магістральних судин. Враховуючи це, метою нашої роботи стало дослідження ультраструктури червоного відділу аорти за умов хронічного гіперімунокомплексного процесу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведені на 10 білих статевозрілих щурах-самцях масою  $220 \pm 0,20$  г. Модель хронічного гіперімунокомплексного процесу (ХГП) відтворювали за класичною методикою Cochrane G., Koffer D. [7] внутрішньовенним введенням бичагого сироваткового

альбуміну (БСА) один раз на 7 діб протягом 12 тижнів з розрахунку 100 мг/кг маси. Тварин виводили з дослідю шляхом декапітації та проводили забір біоптатів аорти для електронно-мікроскопічного дослідження. Контроль – інтактні білі щурі-самці. Біоптати аорти зразу після подрібнення до розмірів 1 мм<sup>3</sup> фіксували у 2 % розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) впродовж 2 год при температурі танення льоду. Після цього кусочки тканини промивали, обезводнювали та заливали сумішшю смол (епону і аралдиту) [8]. Із блоків тканини аорти за допомогою ультрамікротома «УМТП-3М» готували ультратонкі зрізи. Зрізи контрастували спочатку в 2 % розчині уранілацетату [10], а потім – цитрату свинцю [9]. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою електронного мікроскопа «УЕМВ-100К» при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа 5005 - 124000.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У результаті електронно-мікроскопічного дослідження ультратонких зрізів черевної частини аорти інтактних тварин встановлено, що вона має форму трубочки, центральна частина якої заповнена кров'ю, а стінки сформовані із ендотелію, базальної мембрани, субендотеліального шару, внутрішньоеластичної мембрани, середньої та зовнішньої оболонки (рис.1).

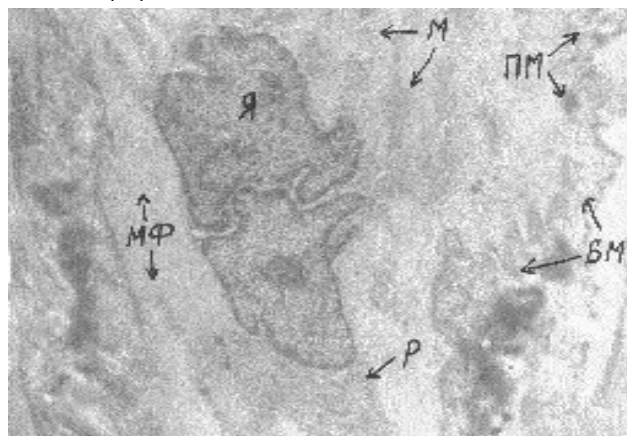


**Рис. 1.** Ультраструктура просвіту аорти (ПА), ендотеліальних клітин (ЕК), базальної мембрани (БМ), внутрішньої еластичної мембрани (ВЕМ) та гладком'язових клітин (ГМК) черевного відділу інтактного щура. Збх3000.

Ендотелій значної частини аорти організований плоскими клітинами, що вміщують середньої електронної щільності цитоплазму та ядро із великою кількістю випинань. Ядра ендотеліальних клітин локалізовані в основному в апікальній частині цитоплазми, тоді як базальна частина представлена дрібнозернистою гіалоплазмою, рибосомами, полісомами, агранулярним ендоплазматичним ретикулулом. Базальна частина плазматичної мембрани ендотеліальних клітин перебуває в тісному взаємозв'язку із базальною мембраною стінки аорти. Інколи в кортикальному шарі базальної цитоплазми плазматична мембрана утворює випинання і заглибини, у яких спостерігається згромадження електронно-щільних частин базальної мембрани, що можливо забезпечує сильніше зчеплення між ними. Люмінальна поверхня ендотеліальних клітин має хвилоподібний рельєф із невеликою амплітудою. У кортикальних шарах цитоплазми ендотеліальних клітин виявляються поодинокі, невеликих розмірів, електронно-щільні аутофаголізосоми. окремі ділянки ендотелію аорти представлені ендотеліальними клітинами, які мають витягнуту форму і своєю апікальною частиною, в якій локалізоване ядро, занурені в плазму крові.

Гладком'язові клітини, що знаходяться в середині стінки аорти, мають зіркоподібну форму і латеральними

частинами контактують між собою та ділянками вкорочених вікон частих еластичних мембран (рис.2). Цитоплазма таких гладком'язових клітин насичена значною кількістю рибосом, міофіламентів, дрібних мітохондрій. Ядра цих клітин великі за розміром, неправильної форми, насичені еухроматином та вміщують ядерце. Периферичні ділянки цитоплазми цих клітин є у контакті із базальною мембраною незначної товщини. У міру наближення до зовнішньої еластичної мембрани гладком'язові клітини зменшуються у розмірах і набувають пальцеподібної форми. Часто між цими клітинами виявляються фіброласти, значні поля колагенових волокон. Зовнішня еластична мембрана є тонкою і контактує із сполучною тканиною, що заповнена фіброластиками та колагеновими волокнами.

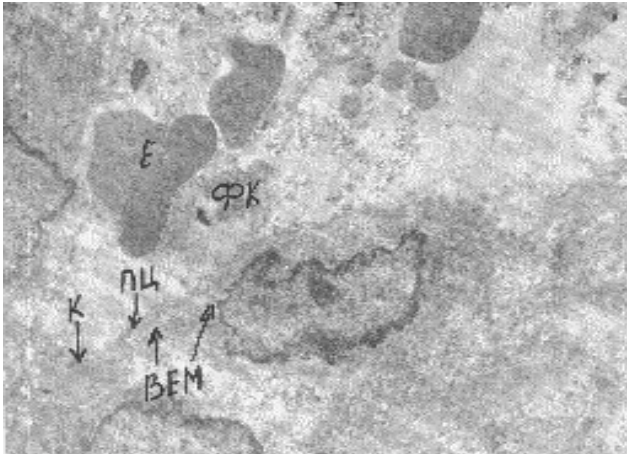


**Рис. 2.** Ультраструктура гладком'язової клітини середньої частини стінки черевного відділу аорти інтактного щура, що має значних розмірів ядро (Я) та середньої електронної щільності цитоплазму, заповнену міофіламентами (МФ), дрібними мітохондріями (М), рибосомами (Р) та оточену по периферії плазматичною (ПМ) та базальною (БМ) мембранами. Збх6500.

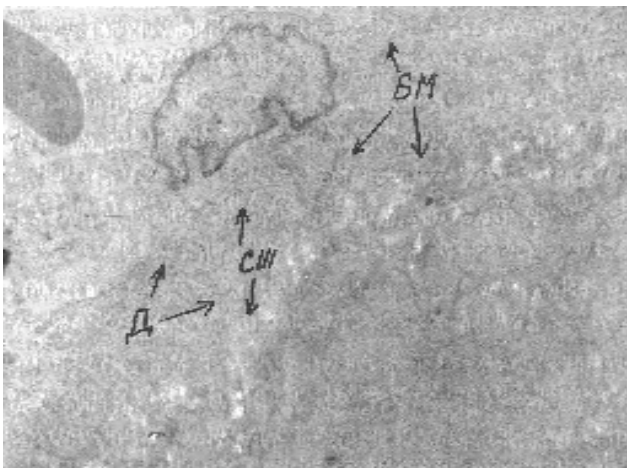
За умов хронічної гіперімунокомплексемії плазма крові, що прилягає до люмінальної поверхні ендотеліальних клітин аорти є електронно-щільною, вміщує частково гемолізовані еритроцити, преципітати та коагуляти. Ці дані свідчать про порушення системи гемостазу [5] та насичення при цьому плазми крові нетиповими тілами, які, можливо, мають імунокомплексну природу. окремі ділянки базальної мембрани стінки аорти є деендотелізованими. До цих ділянок прилягають скупчення гемолізованих еритроцитів, фрагментів цитоплазми клітин, що розпалися, преципітати та коагуляти (рис. 3). Значна частина ендотеліального шару утворена сплосченими ендотеліальними клітинами, що мають електронно-світлу цитоплазму, яка сконцентрована в основному біля ядра. Периферійні ділянки цитоплазми цих клітин представляють собою дуже тонкий шар, який на значну віддаль простягається від ядра. Термінальні закінчення тонкого шару цитоплазми ендотеліальних клітин часто не знаходяться у контакті із сусідніми ендотеліальними клітинами. Зареєстровано, що люмінальна поверхня ендотеліальних клітин утворює значну кількість ворсинок або вип'ячувань та інвагінацій. У цитоплазмі ендотеліальних клітин знаходяться дезорганізовані, а то й вакуолізовані мітохондрії, канали зруйнованого ендоплазматичного ретикулулу. Ядра ендотеліальних клітин мають дуже нерівний контур, значну кількість куполоподібних випинань. Плазматична мембрана ендотеліальних клітин на значних ділянках є розпушеною, переривчастою і з внутрішньої сторони до неї тісно прилягає значна кількість дуже дрібних електронно-щільних утворів у формі депозитів.

Зафіксовано, що базальна мембрана є дезорганізованою, утворює густо переплетену сітку у вигляді гомогенних, переривчастих електронно-щільних тяжів (рис.4). Часто в розширеному субендотеліальному шарі локально виявля-

ються електронно-щільні депозити, скупчення пучків колагенових волокон. Депозити видовженої форми локалізуються також на поверхні внутрішньої еластичної мембрани. Дезорганізованою та такою, що вміщує в своєму складі дрібні електронно-щільні включення в форми депозитів, є внутрішня еластична мембрана. Треба також відмітити, що відростки цитоплазми ендотеліальних клітин часто через розширені вікончасті утвори в еластичній мембрані заходять у м'язовий пласт та мають контакт з цими клітинами. Зареєстровано також, що електронно-щільні скупчення колагенових волокон, а також розгалужених перервних електронно-щільних профілів тяжів, що відходять від базальної мембрани, насичують міжклітинний простір, що контактує із внутрішньою еластичною мембраною та гладком'язовими клітинами.



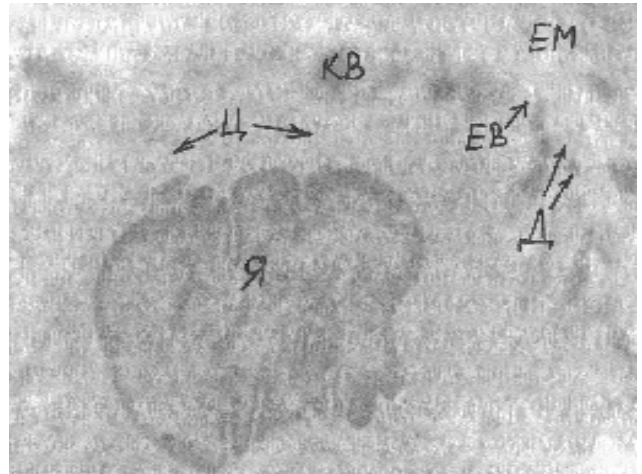
**Рис. 3.** Ультраструктура внутрішньої оболонки черевного відділу аорти щура з ХГК, до стоншеної внутрішньої еластичної мембрани (ВЕМ) якої прилягають скупчення преципітатів (ПЦ), коагулянтів (К) плазми крові, гемолізовані еритроцити (Е), фрагменти цитоплазми клітин (ФК), що розпались. Зб.х4000.



**Рис. 4.** Ультраструктура розширеного субендотеліального шару (СШ) черевного відділу аорти щура з ХГК, в якому сконцентровані перервані шари базальної мембрани (БМ), що переплітаються та мають у своєму складі дрібні електронно-щільні депозити (Д). Зб.х10400.

Гладком'язові клітини, що насичують середню оболонку черевної аорти, мають заокруглені форми, в центрі яких знаходяться електронно-щільні ядра, що мають значну кількість пальцеподібної форми випинань. Часто такі випинання периферійних частин ядра заходять далеко у цитоплазму або виявляються у формі самостійних апоптичних тіл (рис.5). Цитоплазма гладком'язових клітин дезорганізована. Пучки міофіламентів візовані, не мають чітких контурів. Плазматична мембрана цих клітин, як і

базальна мембрана та каріотека, дезорганізована. Міжклітинні простори, що прилягають до таких гладком'язових клітин є розширені, вміщують скупчення підвищеної електронної щільності колагенових та еластичних волокон. Часто серед скупчень еластичних волокон виявляються електронно-щільні депозити. Еластичні мембрани, що розмежовують такі гладком'язові клітини є дезорганізованими, мають розпливчастий контур.



**Рис. 5.** Ультраструктура ядра (Я) із значною кількістю випинань та дезорганізованою цитоплазмою (Ц) гладком'язових клітин, що прилягають до міжклітинного простору, заповненого скупченнями колагенових (КВ), еластичних волокон (ЕВ) та еластичної мембрани (ЕМ) із значним вмістом депозитів (Д) черевного відділу аорти щура з ХГК. Зб.х 10000.

Ділянки стінки тканин аорти, що прилягають до дезорганізованої зовнішньої еластичної мембрани, представлені клітинами, що мають невеликі розміри. Інколи гладком'язові клітини своїми боковими поверхнями перебувають у тісному взаємозв'язку між собою. Ядра цих клітин мають форму близьку до овальної, насичені хроматином, в оточенні якого міститься значних розмірів ядрець. Зовнішня еластична мембрана, як і всі інші утвори цього роду, має нечіткі контури та насичена електронно-щільними депозитами різної форми.

Таким чином, електронно-мікроскопічні дослідження аорти тварин з хронічним гіперімуннокомплексним процесом виявили порушення цілісності ендотеліального пласту. На значних ділянках він представлений дезорганізованими ендотеліальними клітинами, плазматична мембрана яких часто була пошкодженою та вміщувала дрібні депозити. Отримані дані свідчать про глибокі пошкодження та вказують на значні альтеративні впливи, що ініційовані довготривалим введенням БСА. Такі альтеруючі впливи на окремі ділянки внутрішньої оболонки призводять аж до некрозу та десквамації ендотеліальних клітин у просвіт артерії. На подібність морфологічних змін за умов довготривалого впливу БСА на організм вказували [1]. Електронно-щільними депозитами був також насичений субендотеліальний пласт та локальні ділянки базальної мембрани. Витягнутої форми депозити виявлялись по периферії внутрішньої еластичної мембрани. Виявлена нами присутність депозитів у плазматичній мембрані пошкоджених ендотеліальних клітин може свідчити про патогенну дію імунних комплексів, які утворюються у великій кількості, особливо середні і дрібні, за умов довготривалого введення БСА. Гладком'язові клітини середньої оболонки були дезорганізованими, містили апоптичні тіла, значна частина внутрішньоплазматичних елементів була лізована. Присутність при цьому в близьких до кулеподібної форми гладком'язових клітинах частково лізованої цитоплазми, апоптичних тіл, дрібних аутофаголізосом свідчить про перебіг ініційованого тими структурами апоптозу, цитолізу та набряку. У

розширених міжклітинних просторах виявлялись значні скупчення хаотично орієнтованих колагенових та еластичних волокон, до яких прилягали стоншені, з нечіткими контурами депозитовміщуючі структури фенестрованих еластичних мембран. Щодо розширених міжклітинних просторів між гладком'язовими клітинами та заповнення їх пучками колагенових та еластичних волокон, депозитами та стоншеними фенестрованими еластичними мембранами, то все це вказує на набряк сполучної тканини, що супроводжується її склеротичними перетвореннями та лізісом.

Присутність значної кількості депозитів у субендотеліальному шарі, на поверхнях внутрішньої еластичної мембрани та фенестрованих еластичних мембран стінки аорти тварин з ХГК говорить про глибоке проникнення та відкладання при цьому електронно-щільних структур, що можуть мати імунокомплексну природу.

**ВИСНОВОК** Таким чином хронічна гіперімунокомплексемія викликає в черевному відділі аорти щурів дезорганізацію ендотелію, розширення субендотеліального простору з відкладенням депозитів у базальних мембранах.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив тималіну та ретроплацентарного полібіоліну на морфологічні особливості кліренсно-мішеневих тканин за умов гіперімунокомплексемії / М.Бідюк, С.Павлович, В.Вовк, В.Чоп'як // Акт. пробл. клін. імунол. та алергол. – 1996. – №1. – С. 96.
2. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород; Изд-во НГМА, 2001. – 229 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро Принт, 1999. – 604 с.
4. Константинова Н.А. Иммуные комплексы и повреждение тканей. – М.: Медицина, 1995. – 256 с.
5. Монастирський В.А. Коагулологічні аспекти патогенезу загальнопатологічних процесів // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 238-258.
6. Фролов Б.А. Система комплемента и антитела в патогенезе болезней иммунных комплексов. – Оренбург, 1997. – 158 с.
7. Cochrane C.G., Koffler D. Immune complex in experimental animals and man // *Advanc. Immunol.* – 1973. – Vol. 16. – P. 185-204.
8. Glauert A.M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. – In: *Practical methods in electron microscopy* / Ed. by Glauert A.M. – North-Holland (American Elsevier), 1975. – 207 p.
9. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // *J. Cell Biology.* – 1963. – № 17. – P. 208-212.
10. Stempac J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // *J. Cell Biology.* – 1964. – V. 22. – P. 697-701.

Тимків І.С.

### КОРЕКЦІЯ ГЕСТАЦІЙНОЇ АВТОІМУННОЇ ТИРЕОПАТІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СЕЛЕНУ

Івано-Франківський державний медичний університет

КОРЕКЦІЯ ГЕСТАЦІЙНОЇ АВТОІМУННОЇ ТИРЕОПАТІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СЕЛЕНУ – Сучасні наукові дослідження виявили пряму кореляцію між наявними антитілами до пероксидази тиреоцитів (АТ-ТПО), перебігом вагітності і пологів та дисфункцією щитоподібної залози в післяпологовому періоді. Обстежено 120 вагітних із загрозою переривання вагітності в І триместрі. Підвищений вміст АТ-ТПО виявлено у 43 (35,83 %) жінок. Згідно із рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації для зниження рівня АТ-ТПО використано препарат селену у дозі 100 мкг на добу протягом 60 днів. Встановлено достовірно позитивний ефект зниження титру антитіл порівняно з групою жінок-носіїв АТ-ТПО, які одержували тільки традиційну комплексну терапію загрози переривання вагітності.

КОРЕКЦІЯ ГЕСТАЦИОННОЙ АВТОИММУННОЙ ТИРЕОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СЕЛЕНА – Современные научные исследования выявили прямую корреляцию между наличием антител к пероксидазе тиреоцитов (АТ-ТПО) и течением беременности, родов, а также дисфункцией щитовидной железы в послеродовом периоде. Обследовано 120 беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре. Повышенное содержание АТ-ТПО выявлено у 43 (35,83 %) женщин. Согласно рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации для снижения уровня АТ-ТПО использовано препарат селена в дозе 100 мкг в сутки на протяжении 60 дней. Установлено достоверно положительный эффект снижения титра антител по сравнению с группой женщин-носительниц АТ-ТПО, которые получали только традиционную комплексную терапию угрозы прерывания беременности.

CORRECTION OF GESTATION AUTOIMMUNE THYREOPATHY WITH APPLICATION OF SELENIUM – Modern scientific researches have revealed direct correlation between presence of antibodies to thyrocytes peroxidase (TPOab) and current of pregnancy, parturition and also dysfunction of thyroid gland in the postnatal period. 120 pregnant women with the threat of pregnancy breaking in the 1st trimester are surveyed. Increased contents of TPOab is revealed at 43 (35,83 %) women. According to recommendations of European Thyroid Association for decrease the level of TPOab is used a preparation of selenium in a daily dose of 100 mkg during 60 days. It is installed authentically positive effect of antibody titre lowering in comparison with group of women-carriers of TPOab which received only traditional complex therapy against the threat of pregnancy interruption.

**Ключові слова:** вагітність, щитоподібна залоза, антитіла до щитоподібної залози, селен.

**Ключевые слова:** беременность, щитовидная железа, антитела к щитовидной железе, селен.

**Key words:** pregnancy, thyroid gland, anti-thyroid antibodies, selenium.

**ВСТУП** Антитіла до морфологічних компонентів щитоподібної залози можуть бути виявлені в абсолютно здоро-

вих людей, причому в 5-10 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків. Серед жінок репродуктивного віку поширеність носійства антитіл до тиреоглобуліну та пероксидази тиреоцитів складає 5-10 % [2]. Під носійством антитіл розуміють виявлення останніх на тлі нормальної функції і структури залози. У невагітних жінок такий стан несе в собі ризик виникнення гіпотиреозу не більше ніж 2,1 % випадка [6]. На противагу цьому, під час вагітності у жінок-носіїв антитіл відбувається активація автоімунних захворювань щитоподібної залози, порушується гормонопродукуюча функція органу, внаслідок чого можуть розвиватись так звані "гестаційний гіпотиреоз" та "гестаційний тиреотоксикоз", які призводять до різноманітних ускладнень вагітності, також зростає ризик народження потомства з психоневрологічними розладами та розвиток післяпологового тиреоїдиту у породіль. В післяпологовому періоді у жінок-носіїв антитіл до щитоподібної залози можуть розвиватись різні порушення її функції, які об'єднують в поняття післяпологових тиреопатій. Так, післяпологовий тиреоїдит, який є різновидом автоімунного тиреоїдиту, в популяції зустрічається досить часто – 5-9 % серед всіх породіль та у 30-50 % жінок, у яких під час вагітності виявлені антитіла до структур щитоподібної залози (D. Lazarus, 2005). Вважають, що після пологів в організмі розвивається імунна реактивація (феномен "рикошету"), яка полягає у вираженій активації імунної системи після її тривалого фізіологічного пригнічення, внаслідок чого розвиваються автоімунні процеси.

Таким чином, у проблематиці виявлення антитіл до структур щитоподібної залози у вагітної жінки існує три основні питання: як буде перебігати та завершиться дана вагітність; народження здорового потомства; ймовірність розвитку післяпологових автоімунних тиреопатій. З іншого боку, постає питання щодо необхідності медикаментозного впливу на імунну дисфункцію, якою є носійство антитіл до щитоподібної залози. На сьогодні в цілому відсутні підходи до патогенетичного впливу на автоімунні процеси в щитоподібній залозі. Наукові дослідження останніх років вказують на можливість використання з цією метою препаратів селену (рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації, 2004), який володіє потужними антиоксидантними та мем-

браностабілізуючими властивостями та може бути застосований в перинатології.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** встановити ефективність застосування препарату селену у вагітних жінок з наявними антитілами до тиреопероксидази.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** На базі відділення акушерської патології по невиношуванню вагітності Івано-Франківського міського пологового будинку обстежено 120 вагітних жінок з загрозою переривання вагітності в I триместрі. Проводили клініко-лабораторне, акушерське та ультразвукове дослідження. Препарат селену "Селен активний", виробництва "Еліт-Фарм" (м. Дніпропетровськ, Україна), застосовували у дозуванні 1 таблетка (50 мкг селену) 2 рази на добу під час їди протягом 60 днів. Вміст в сироватці крові антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), рівень тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину ( $T_4$ ), трийодтироніну ( $T_3$ ) визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів "Organtec" та "DAI" на аналізаторі Stat Fax 303 (США). Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводилось на апараті "Алоса" з використанням датчика частотою 7,5 МГц.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась на ПК "Sempron" з використанням Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0. Результати досліджень були проаналізовані з обчисленням середньої арифметичної величини (M), її похибки (m), критерію достовірності (t) і ступеня достовірності (p) Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Вагітні жінки з високим рівнем антитіл до тиреоглобуліну та пероксидази тиреоцитів є групою ризику щодо розвитку субклінічного гіпотиреозу [3], а гіпотиреоз, як відомо, призводить до тяжких психоневрологічних порушень плода. При носійстві антитіл до структур щитоподібної залози ризик порушення функції найбільш високий в I триместрі (критичний період для розвитку плода і період найбільшої стимуляції залози).

Першим етапом нашої роботи стало виявлення антитіл до пероксидази тиреоцитів у вагітних з загрозою переривання вагітності в I триместрі (табл. 1). Підвищеним рівнем АТ-ТПО вважали їх вміст більше 100 МО/мл, що відповідає сучасним стандартам діагностики [1]. Із 120 обстежених таких жінок виявилось 43 (35,83 %). Сумнівний рівень вмісту АТ-ТПО виявлено у 15 (12,5 %) вагітних. Встановити анамнестично чи були наявні у цих жінок АТ-ТПО до вагітності було неможливо, оскільки навіть якщо у певної частини 14 (11,67 %) проводилась оцінка функції щитоподібної залози, то вона полягала виключно у вивченні гормонального балансу.

**Таблиця 1. Розподіл обстежених вагітних з загрозою переривання вагітності в I триместрі за рівнем вмісту антитіл до тиреопероксидази**

Рівні вмісту АТ-ТПО, МО/мл	кількість вагітних, n	кількість вагітних, %
нормальний рівень (<50)	62	51,67
сумнівний рівень (50-100)	15	12,50
підвищений рівень (>100)	43	35,83
Всього	120	100,0

Серед обстежених вагітність була першою у 64 (53,3 %) жінок. Повторна вагітність спостерігалась у 56 (46,67 %) жінок, з них попередні завершилися пологамі і народженням дитини у 40 (33,33 %) випадках, з яких двічі – у 2 (1,66 %) жінок. Таким чином, в анамнезі у 16 (13,33 %) жінок виявлено спонтанні переривання вагітності (всі в першому триместрі), у 9 (7,5 %) з них – одноразово, у 5 (4,17 %) – двічі, у 2 (1,67 %) жінок – тричі. В усіх випадках

обтяженого акушерського анамнезу у жінок спостерігався підвищений вміст АТ-ТПО.

Важливим науковим фактом було встановлення підвищеної в 2-4 рази частоти викиднів у жінок-носіїв антитіл при відсутності порушення функції щитоподібної залози, причому у жінок із звичним невиношуванням (3 і більше самовільних викиднів в анамнезі), ризик спонтанного переривання наступної вагітності зростає з терміном гестації (Stagnaro-Green A., 1990). Слід відмітити, що багато авторів в цьому аспекті відкидають будь-яку патогенетичну роль носійства антитіл в патогенезі невиношування вагітності, припускаючи, що воно є маркером генералізованої імунної дисфункції, яка призводить до спонтанного абортів [7]. Не зважаючи на велику кількість гіпотез про взаємозв'язок носійства антитіл до щитоподібної залози і невиношування вагітності, однозначних даних щодо цього немає.

Для того, щоб встановити чи не є виявлені АТ-ТПО ознакою наявного автоімунного тиреоїдиту нами проводилось ультразвукове дослідження та оцінка тиреоїдного статусу. Типові УЗ-ознаки автоімунного тиреоїдиту (наявність гіпоехогенних ділянок, "лінійність" структури) встановлено у 2 (1,67 %) вагітних. В них також виявлено значно підвищений вміст ТТГ (12,7 та 10,3 Мод/мл), що в поєднанні з характерними УЗ-ознаками є патогномічними для автоімунного тиреоїдиту. Подальше лікування цих вагітних проводилось ендокринологом із застосуванням замісної терапії.

В усіх інших випадках за даними ультразвукового дослідження виявлено помірне збільшення об'єму щитоподібної залози, що є закономірним для першого триместру вагітності, проте зміни структури встановлено не було.

Вивчення гормонального статусу показало нормальний вміст або помірне збільшення тиреотропного гормону в більшості вагітних та відносно гіпотироксинемію, що є типовим для перебігу вагітності в умовах йододефіциту.

Враховуючи доведену кореляцію між наявними АТ-ТПО і виношуванням вагітності та післяпологовою функцією щитоподібної залози, в останні роки виникло питання про потребу корекції такої імунної дисфункції. В 2003 році в науковій періодиці з'явилися повідомлення про достовірний позитивний ефект застосування з цією метою препаратів селену. Дослідження, проведені в Греції та Німеччині, дали змогу обґрунтувати Європейській тиреоїдній асоціації рекомендації щодо використання селену для зменшення рівня АТ-ТПО при автоімунному тиреоїдиті [4, 5, 10].

Крім відомих фактів щодо нормалізуючого впливу селену на обмін ейкозаноїдів, на клітинний та гуморальний імунітет, обмін нуклеїнових кислот і білків, новітні дослідження встановили кореляцію між дефіцитом селену під час гестації і синдромом раптової смерті немовлят за рахунок пригнічення тиреоїдної функції плода [8,9]. Такий зв'язок пояснюють тим, що селен входить до складу ферменту йодтиронін-5-дийодинази, яка каталізує відщеплення йоду від тироксину з утворенням основного гормону щитоподібної залози трийодтироніну, і, відповідно, дефіцит селену веде до гіпотиреоїдизму, який і так частково існує в організмі вагітної жінки, особливо в зоні йододефіциту.

З вагітних жінок з підвищеним вмістом АТ-ТПО нами було сформовано 2 групи, одна з яких (18 жінок) одержувала стандартне лікування загрози переривання вагітності, інша частина додатково отримувала селен за запропонованою нами схемою. Групу контролю склали жінки з нормальним вмістом АТ-ТПО. Повторні дослідження проводили в III триместрі вагітності, результати спостереження подані в таблиці 2.

Отримані дані свідчать про ефективність застосування селену для корекції гестаційної імунної дисфункції, яка полягає в носійстві підвищеного вмісту АТ-ТПО. Зокрема, в групі, яка отримувала селен, досягнуто достовірно значущого зниження титру антитіл порівняно з групою, яка одержувала тільки стандартну терапію загрози переривання вагітності.

**Таблиця 2. Динаміка рівня АТ-ТПО під час вагітності з застосуванням різної тактики лікування (М±м), МО/мл**

триместри вагітності	вагітні з нормальним вмістом АТ-ТПО (контроль), n=20	вагітні з підвищеним вмістом АТ-ТПО (без застосування селену в I триместрі), n=18	вагітні з підвищеним вмістом АТ-ТПО (із застосуванням селену в I триместрі), n=23
I	21,7±2,39	115,22±3,44; p <sub>1</sub> <0,0001	116,23±2,96; p <sub>1</sub> <0,0001
III	22,75±1,94	122,56±2,57; p <sub>2</sub> >0,05	71,31±2,83; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01

Примітки:

1. p<sub>1</sub> - достовірність різниці у групах до лікування порівняно з контрольною групою;
2. p<sub>2</sub> - достовірність різниці у групах до і після лікування;
3. p<sub>3</sub> - достовірність різниці між групами після лікування без та із застосуванням селену.

Таким чином, автоімунна тиреоїдна дисфункція найчастіше зустрічається у жінок в репродуктивному віці. Дані літератури свідчать про те, що імунна супресія під час вагітності сприяє як загостренню вже наявних автоімунних захворювань щитоподібної залози, так і їх виникненню. Корекція вмісту антитіл до тиреопероксидази під час вагітності направлена на запобігання спонтанного переривання вагітності в I триместрі, забезпечення нормального перебігу пологів та народження здорової дитини. Проте не слід забувати і про те, що із закінченням вагітності турбота про здоров'я жінки не може завершуватись, адже саме в післяпологовому періоді (не раніше, ніж через 4-6 місяців) на фоні носійства АТ-ТПО розвивається автоімунний тиреоїдит з порушенням функції щитоподібної залози.

**ВИСНОВКИ** 1. У 35,83 % вагітних із загрозою переривання вагітності виявлено підвищений вміст АТ-ТПО. В усіх 16 (13,33 %) жінок з обтяженим акушерським анамнезом (1-3 спонтанні переривання вагітності в першому триместрі) виявлено підвищений (більше 100 МО/мл) рівень АТ-ТПО.

2. При виявленні підвищеного титру АТ-ТПО за умов нормального тиреоїдного статусу та незміненої структури залози за даними УЗД рекомендовано застосовувати препарат селену у дозі 100 мкг на добу протягом 2 місяців з подальшим динамічним спостереженням за вмістом антитіл під час вагітності та в післяпологовому періоді.

3. Враховуючи значний вплив функції щитоподібної залози на зачаття, перебіг вагітності та пологів, психосоматичний статус народженої дитини, рекомендувати як обов'язкові скринінгові дослідження в умовах ендемічної місцевості визначення гормонального тиреоїдного статусу та АТ-ТПО на етапі планування вагітності.

**Перспективи подальших досліджень** Безперечно, найважливішими питаннями в подальшому є аналіз перебігу пологів, комплексна оцінка новонародженого, включаючи визначення ТТГ та динамічне спостереження за тиреоїдною функцією жінки в післяпологовому періоді.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Аутоиммунный тиреоидит и беременность / Т.М. Варламова, А.Н. Керова, И.Ю. Абуд, О.Е. Озерова и др. // Акуш. и гин. – 2004. – № 3. – С. 9-12.
2. Фадеев В.В. Беременность и заболевания щитовидной железы // Междунар. эндокрин. журн. – 2006. – № 1. – С. 49-54.
3. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокр. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 23-31.
4. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis // Europ. J. Endocr. – 2003. – V. 148. – P. 389-393.
5. Gartner R., Gasnier B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis // Biofactors. – 2003. – V. 19. – P. 165-170.
6. Glinoe D., Riahi M., Gruen J.P., Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – V. 18. – P. 197-204.
7. Matanol S.T., Blanc M., Ornoy A. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – V. 45. – P. 72-77.
8. Selenium and reproduction / M. Maiorino, L. Flohe, A. Roveri, P. Steinert, J.B. Wissing // Biofactors. – 1999. – V. 10. – P. 251-256.
9. Selenium and the thyroid: how the relationship was established / B. Corvilain, B. Contempre, A.O. Longombe, P. Goyens, C. Gervy-Decoster // Amer. J. Clin. Nutr. – 1993. – V. 57. – P. 244-248.
10. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / R. Gartner, B.C. Gasnier, J.W. Dietrich, B. Krebs, M.W. Angstwurm // J. Clin. Endocr. Metabol. – 2002. – V. 87. – P. 1687-1691.

**Кишакевич І.Т., Дмитришин Л.М., Чернега Т.В.**

**ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ**

**Івано-Франківський державний медичний університет**

**ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ** – Проведено електронно-мікроскопічне дослідження біопатів шийки матки у 75 жінок. Електронна мікроскопія дозволяє вивчити ультраструктури клітки і міжклітинні взаємовідносини при різних формах фонних захворювань шийки матки.

**ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШИЙКИ МАТКИ** – Проведено електронно-мікроскопічне дослідження біопатів шийки матки у 75 жінок. Електронна мікроскопія дозволяє вивчити ультраструктури кліток і міжклітинні взаємовідносини при різних формах фонних захворювань шийки матки.

**THE ELECTRONIC-MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF BACKGROUND CERVICAL DISEASES** – The electronic-microscopic study of uterine necks was carried out with seventy five females. The electronic-microscopy allows to study the ultrastructures of cells and cell interactions in the course of different forms of background cervical diseases.

**Ключові слова:** шийка матки, вірус інфікування, електронно-мікроскопічне дослідження.

**Ключевые слова:** шейка матки, вирусное инфицирование, электронно-микроскопическое исследование.

**Key words:** uterine neck, virus infection, electronic-microscopic study.

**ВСТУП** Згідно з даними літератури, ектопія епітелію шийки матки зустрічається у 25 – 29 % жінок і у 25 – 49 % гінекологічних хворих, при цьому в більше ніж у половині випадків ектопія виявляється у молодих жінок до 25 років, а у структурі доброякісних патологічних процесів шийки матки ектопія циліндричного епітелію становить біля 25 % [1,2].

Доброякісна зона трансформації, або зона доброякісної метаплазії (тобто перетворення епітелію в плоский багаточаровий), є одним з найбільш часто діагностованих патологічних процесів шийки матки (до 50 %). Процес доброякісної метаплазії спостерігається на шийці матки при різних видах ектопії циліндричного епітелію після успішної консервативної терапії. Такий же процес проходить в нижній

третині цервікального каналу у віці близько 40 років, коли стик циліндричного та багатошарового плоского епітелію переміщується на рівень середньої, а інколи верхньої третини цервікального каналу. Під ерозією шийки матки сьогодні розуміють дефект епітелію, що покриває піхвову частину шийки матки.

Більшість авторів вважає, що виникнення фонових процесів шийки матки, процеси малігнізації спричинюються сукупністю етіологічних чинників, що вимагає виділення різних патогенетичних варіантів дисплазій, початкових форм раку й індивідуалізації лікувальної тактики при дотриманні визначених алгоритмів обстеження пацієнток [3,4].

**МЕТОЮ РОБОТИ** було вивчення особливості морфологічного та електронно-мікроскопічного субстрату шийки матки при вірусному інфікуванні.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Забір матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження проводили за стандартною методикою [5]. Тканину розміром 1x1 мм протягом 2 години фіксували в 2 % розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4, відмивали у 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4, з наступною дегідратацією в етиловому спирті зростаючих концентрацій. Шматочки досліджуваної тканини послідовно просочували у сумішах епоксидних смол з абсолютним ацетоном у різних співвідношеннях (по 1 годині в кожній), після чого заливали чистою епоксидною смолою і полімеризували при температурі +56°C протягом доби. Отримані на ультрамікроскопі Tesla BS-490 А зрізи монтували на мідні бленди, діаметром 1 мм, і контрастували 2 % розчином ураніацетату на 70° спирті і сумішшю Рейнольдса. Перегляд проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К з наступним фотографуванням при збільшеннях x 6000 – x 30000 разів. Напівтонкі зрізи, товщиною 1 мкм фарбували 1 % розчином метиленової синьки і переглядали під бінокулярним мікроскопом МБР-3.

Біопсія шийки матки з наступним гістологічним дослідженням проводилась тільки за показаннями – за наявності ненормальних кольпоскопічних утворень у поєднанні з цитограмами мазків II б або III класів. Гістологічне дослідження у поєднанні з цитологічним дослідженням і кольпоскопією є важливим у верифікації вірусних уражень шийки матки. За даними літератури, чутливість морфологічних методів у верифікації вірусних уражень у жінок із захворюваннями шийки матки становить 62 – 65 % [6,7].

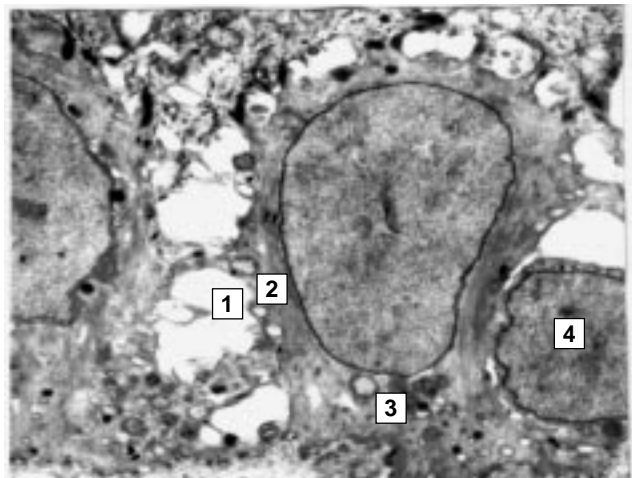
Нами проведено гістологічні та електронно-мікроскопічні дослідження біопатів шийки матки у 75 жінок.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Одним з основних моментів морфологічного дослідження був прищільний перегляд препаратів на предмет виявлення ознак вірусного інфікування. Гістопатологічною ознакою герпетичного ураження шийки матки є виявлення дистрофічних змін ядер клітин багатошарового плоского епітелію з формуванням так званих „тутових ягід” [8]. При гістологічному дослідженні основою верифікації папіломавірусного ураження шийки матки є наявність у препаратах койлоцитів, клітини яких містять по одному – два збільшених гіперхромних ядра, що оточені широкою зоною просвітлення, нерідко у поєднанні з паракератозом і дисплазією [9].

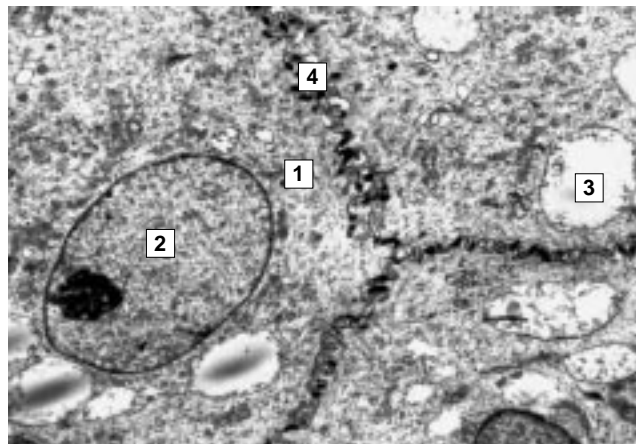
При електронно-мікроскопічному дослідженні біопсійного матеріалу жінок з верифікованим вірусним ураженням шийки матки у базальному шарі епітеліальної пластинки виявлялись значні розширення міжклітинних просторів. Утворені електронно-світлі порожнини мали нерівні контури, обмежені плазмолемами сусідніх епітеліоцитів (рис.1). Самі ж клітинні оболонки були нечіткими, частково зруйнованими, у порожнинах спостерігались фрагменти мікрроворсинок, цитоплазматичних включень, осміофільні частки, що нагадували рештки пошкоджених десмосом. У ділянках із значно розшире-

ними міжклітинними просторами десмосомальні контакти майже не виявлялись, однак були присутні мігруючі лімфоцити та макрофаги. Епітеліоцити базального шару характеризувались витягнутою прямокутною або неправильно овальною формою і були орієнтовані перпендикулярно базальній мембрані, тоді як округло овальні еухроматинові ядра переважно були орієнтовані вздовж клітин і займали значний об'єм цитоплазми. Їх каріолеми переважно були рівними, на окремих ділянках – хвилясті або мали невеликі інвагінації. У каріоплазмі виявлялась значна кількість рибосомальних гранул залежно від площини перерізу ядра, спостерігались крупні ядерця. У цитоплазмі епітеліоцитів виявлялась значна кількість тонофіламентів, які можуть створювати пучки. Інших органел виявлялось мало: невеликі мітохондрії; окремі гіпертрофовані мітохондрії з просвітленим матриксом і редукованими кристами; осміофільні лізосоми; ліпідні включення; короткі, плоскі або помірно розширені цистерни ендоплазматичної сітки; рибосоми і полісоми.



**Рис. 1.** Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів базального шару епітеліальної пластинки слизової оболонки ШМ хворої В., 27 років, при вірусному інфікуванні: 1 – різке розширення міжклітинних просторів; 2 – пучки тонофіламентів; 3 – лізосоми і ліпідні включення; 4 – мігруючий лімфоцит. (x 8000)

Епітеліоцити проміжного шару при вірусному інфікуванні були зміненими, гіпертрофованими, мали великі розміри. Їх круглі ядра були чітко контурованими, в каріоплазмі переважав еухроматин, були наявні крупні ядерця (рис. 2).



**Рис. 2.** Ультраструктура епітеліоцитів проміжного шару епітеліальної пластинки слизової оболонки ШМ хворої К., 29 років, при вірусному інфікуванні: 1 – великий об'єм цитоплазми; 2 – ядро з ядерцем; 3 – вакуолоподібні структури; 4 – численні десмосоми. (x 9000)

Значний об'єм клітин належав цитоплазмі, у якій виявлялась низька щільність органел, а зернистість зумовлювали гранули глікогену, які створювали скучення, переважно перинуклеарно. Характерним для епітеліоцитів були вакуолоподібні, світлі, округло-овальні структури.

На тлі електронно-прозорого їх вмісту спостерігались невеликі, помірно осміофільні компоненти. Плазмалема сусідніх клітин проміжного шару закріплювалась чисельними дисмосомами і разом з цитоплазмою створювала пальцеподібні випинання у вигляді мікроворсинок. Міжклітинні простори були помірними, в окремих ділянках мали локальні потовщення.

При електронно-мікроскопічних дослідженнях біоптатів шийки матки від жінок зі змішаним вірусно-бактеріальним (у тому числі хламідійним, мікоплазмозом інфікуванням) у поверхневому шарі спостерігались значні деструктивні зміни епітеліоцитів. Частина ядер була ущільненою, мала нерівні контури, глибокі інвагінації. Перинуклеарні зони цитоплазми були локально просвітлені і містили зруйновані органели. Інші ділянки цитоплазми були утворені тонофіламенами, часто об'єднаними у пучки; були присутні лізосоми, дрібні осміофільні вclusions, вакуолоподібні структури і деструктивно змінені мітохондрії. У ділянках розташування епітеліоцитів даного типу визначались значно розширені міжклітинні простори, зруйновані десмосоми. У широких міжклітинних просторах знаходились макрофаги з ядрами неправильної форми, глибокими інвагінаціями каріолеми, а в їх цитоплазмі визначались лізосоми, аутофагосоми, вакуолі різних розмірів. Така субмікроскопічна організація поверхневого шару свідчила про десквамацію епітеліоцитів та фагоциткування і утилізацію зруйнованих структур макрофагами.

Субмікроскопічне дослідження проміжного шару слизової оболонки шийки матки у жінок зі змішаним генітальним інфікуванням без вірусних асоціантів виявили у епітеліоцитах наявність двоядерцевих ядер, які займали значну частину цитоплазми, а каріоплазма була насичена рибосомальними гранулами. Каріолема мала поодинокі інвагінації та багато ядерних пар. У цитоплазмі таких клітин більша частина мітохондрій була гіпертрофована і мала чіткі кристи, цитоплазма містила і багато полісом.

Плазмалема таких клітин створювала небагато десмосомальних контактів і нечисельні цитоплазматичні вирости у вигляді мікроворсинок. Міжклітинні простори навколо таких епітеліоцитів були розширеними, в них визначались різної величини вакуолоподібні структури, фрагменти мікроворсинок. В проміжному шарі виявлено поодинокі епітеліоцити, що перебували у стані мітотичного поділу, для яких був характерним специфічний хроматиновий малюнок (конденсовані хромосоми) та збільшений об'єм цитоплазми.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, електронна мікроскопія дозволяє вивчити ультраструктуру клітин і міжклітинні взаємовідносини при різних формах фонних захворювань шийки матки – ектопії епітелію, інфікуванні і розвитку перидракових станів.

При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлені деструктивні зміни епітеліоцитів, виражені у ядрі та клітинних органелах; порушення міжклітинних зв'язків; стромальний та периваскулярний склероз, що виражено при різних формах інфікування різною мірою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бодяжина В. И. Псевдоэрозии влагалищной части шейки матки / Акуш. и гинек. – 1976. – № 9. – С. 68-71.
2. Коханевич Е.В., Ильяшенко Н.А. Комплексная диагностика и комбинированное лечение предрака и рака шейки матки. – К.: Здоров'я, 1976. – 165 с.
3. Вакулко Г.А., Коханевич Е.В., Базарная А.В. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки // Здоровье женщины. – 2003. – № 1(13). – С. 50-52.
4. Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснополяского – М.: Медицина, 1997. – 272 с.
5. Hafez E. A. Structural and Ultrastructural Parameters of the Uterine Cervix// Obstet. Gynecol. Surv. – 1982. – V. 37. – № 8. – P. 507-516.
6. Андреев А.И. Возможности цитологического и гистологического методов исследования в диагностике плоского кондилома шейки матки // Акуш. и гинек. – 1990. – № 2. – С. 35-38.
7. Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснополяского. – М.: Медицина, 1997. – 272 с.
8. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеланий шейки и тела матки. – С. Пб.: СОТИС, 1999. – 336 с.
9. Ваганова И.Г. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов экзоцервикса у больных папилломавирусным и хламидийным цервицитом / Вопросы онкологии. – 2000. – Т.46, № 5. – С.578-582.

Денисенко О.І.

### ВПЛИВ ХРОНОДЕТЕРМІНОВАНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ХАРАКТЕР ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ВПЛИВ ХРОНОДЕТЕРМІНОВАНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ХАРАКТЕР ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ – У хворих на алергодерматози встановлено зміни параметрів циркадіанних ритмів тиреотропного гормону гіпофіза і тиреоїдних гормонів, що свідчить про підвищення функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи зі зміщенням акрофаз у нічні і ранішні години, а батифаз – у другій половині дня. Використання в комплексному лікуванні алергодерматозів хронодетермінованої лазерної терапії робить нормалізуючий вплив на параметри циркадіанних ритмів функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи цих пацієнтів.

**ВЛИЯНИЕ ХРОНОДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ХАРАКТЕР ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ** - У больных алергодерматозами установлено изменения параметров циркадианных ритмов тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов, что свидетельствует о повышении функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы со смещением акрофаз в ночные и утренние часы, а батифаз – во вторую половину дня. Использование в комплексном лечении алергодерматозов хронодетерминированной лазерной терапии оказывает нормализующее влияние на параметры циркадианных ритмов функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы этих пациентов.

**INFLUENCE OF CHRONODETERMINATIVE LASER THERAPY ON THE SPECIFIC OF CIRCADIAN RHYTHMS OF HYPOPHYSIS-THYROID SYSTEM IN THE PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSSES** - The changes of the parameters

of circadian rhythms of thyrotropic hormone of hypophysis and thyroid hormones in the patients with allergodermatoses has been established, that testifies of increase of functional activity of hypophysis-thyroid system with inversion of the acrophase and bathyphase. Use in multimodality treatment of allergodermatoses of chronodeterminative laser therapy promotes normalizing influence on the parameters of circadian rhythms of hypophysis-thyroid system of this patients.

Ключові слова: алергодерматози, гіпофізарно-тиреоїдна система, хронодетермінована лазерна терапія.

**Ключевые слова:** алергодерматозы, гипофизарно-тиреоидная система, хронодетерминированная лазерная терапия.

**Key words:** allergodermatoses, hypophysis-thyroid system, chronodeterminative laser therapy.

Актуальним спрямуванням сучасної дерматології є встановлення патогенетичних ланок алергодерматозів (АД) з метою оптимізації їх діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів [9, 13]. Алергічні дерматози, які складають 12-43% в структурі патології шкіри і є частою причиною непрацездатності пацієнтів та порушення якості їх життя, зумовлюють не тільки медичну, але й важливу економічну та соціальну проблему [6, 15].



Серед провідних чинників патогенезу АД суттєве значення приділяється порушенням ендокринної регуляції в організмі пацієнтів, зокрема змінам функціональної активності щитоподібної залози [4]. Водночас встановлено, що ранні прояви таких порушень можна виявити за змінами параметрів циркадіанних ритмів функціональної активності органів та систем, які часто передують їх органічним змінам [10].

Згідно з літературними даними, в останні роки серед терапевтичних заходів АД все ширше застосовують нетрадиційні методи лікувального впливу, що зумовлено формуванням у пацієнтів резистентності чи сенсифікації до медикаментозних засобів терапії [1, 8]. Одним із перспективних методів нетрадиційного лікування, у т.ч. й алергічних дерматозів, є низькоінтенсивна лазерна терапія, яка, поряд із протизапальною, імунотропною, седативною, бактерицидною діями, зумовлює також нормалізуючий вплив на функцію щитоподібної залози [3, 5, 12, 14]. Також встановлено, що лазерна терапія є більш ефективною за умови її хронодетермінованого призначення з урахуванням особливостей добових ритмів показників гомеостазу [2]. Висловлюється також ствердження, що лазерне випромінювання може виступати в ролі синхронізатора біологічних ритмів [11].

Все вищевикладене зумовило **мету** наших досліджень - встановити вплив хронодетермінованої лазерної терапії на параметри циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на алергодерматози.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Спостерігали 40 хворих на АД (екзему, алергічний дерматит, нейродерміт, atopічний дерматит), серед яких було 24 чоловіки та 16 жінок віком від

17 до 72 років. У 32 пацієнтів алергічне захворювання шкіри мало хронічний перебіг, у 8 – діагностовано вперше. Групу контролю склали 26 практично здорових осіб (донорів).

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на АД оцінювали за рівнем у сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) та тироксину (Т<sub>4</sub>), які визначали методом радіоімунного аналізу з використанням стандартних тест-наборів РІО-Т3-ІПР і РІО-Т4-ІПР виробництва Республіки Білорусь та РІА-ТТГ (Чехія). Для визначення параметрів циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи забір крові у хворих на АД проводили тричі впродовж доби (в 08.00, 16.00 та 24.00). Отримані дані обробляли методом косінор-аналізу, вивчали наступні параметри ритму: мезор (середній рівень досліджуваного показника), амплітуду (різницю максимального відхилення й мезору), акрофазу (момент часу, в який реєструвалося максимальне значення показника) та батифазу (момент часу, в який відзначалося мінімальне значення показника). Статистичну обробку результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері, використовуючи критерій Стьюдента (t). За вірогідну вважали різницю середніх при  $p < 0,05$  [7].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При визначенні у хворих на АД параметрів циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи (табл.1) встановлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками осіб контрольної групи збільшення мезору й амплітуди Т<sub>3</sub> (відповідно на 10,2% і 28,6%), а також тенденцію ( $p > 0,05$ ) до збільшення (на 22,1%) амплітуди Т<sub>4</sub> та збільшення (на 19,9%) мезору ТТГ.

**Таблиця 1. Параметри циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на алергодерматози (M±m)**

Показники, одиниці виміру	Хворі на алергодерматози (n=40)	Контрольна група (n=26)
Тиреотропний гормон:		
- мезор (мМО/л)	2,29±0,190	1,91±0,156
- амплітуда (мМО/л)	0,46±0,052	0,45±0,054
- акрофаза (год)	06.17	02.20
- батифаза (год)	18.17	14.20
Трийодтиронін:		
- мезор (нмоль/л)	1,95±0,046*	1,77±0,049
- амплітуда (нмоль/л)	0,18±0,013*	0,14±0,011
- акрофаза (год)	05.04	09.26
- батифаза (год)	17.04	21.26
Тироксин:		
- мезор (нмоль/л)	105,5±2,45	108,8±2,64
- амплітуда (нмоль/л)	10,11±0,74	8,28±0,81
- акрофаза (год)	05.53	07.17
- батифаза (год)	17.53	19.17

Примітки: n - число спостережень; \* - вірогідність різниць показників відносно контролю

Водночас у хворих на АД відзначено (див. табл.1) зміщення акрофази ТТГ на ранкові години (06.17 год; у групі контролю – 02.20 год), а батифази – на вечірній час доби (18.17 год; у осіб контрольної групи – 14.20 год). Акрофази тиреоїдних гормонів у хворих на АД були зміщені в бік нічних годин (для Т<sub>3</sub> - 05.04 год; для Т<sub>4</sub> – 05.53 год.; у осіб контрольної групи відповідно: 09.26 і 07.17 год). Водночас найменші значення тиреоїдних гормонів у хворих на АД зареєстровано у другій половині дня – батифаза Т<sub>3</sub> припала на 17.04 год, а Т<sub>4</sub> – на 17.53 год (у осіб контрольної групи відповідно: 21.26 і 19.17 год).

Таким чином, отримані результати досліджень засвідчили про підвищення у хворих на АД у період загострення шкірного захворювання функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи, яка була найвищою в нічні та ранкові години зі зменшенням - у післяобідні та вечірні години доби.

Зважаючи на встановлені у хворих на АД особливості циркадіанних ритмів активності гіпофізарно-тиреоїдної системи, а також приймаючи до уваги дані літератури про нормалізуючий вплив на функцію щитоподібної залози низькоінтенсивного лазерного випромінювання [2], з метою оп-

тимізації лікування АД нами розроблено метод хронодетермінованої лазерної терапії із застосуванням сеансів черезшкірного лазерного опромінення крові (ЧЛОК) у другій половині дня (з 14.00 до 18.00) – у період найменшої активності гіпофізарно-тиреоїдної системи з метою компенсуючого впливу лазерної терапії на показники гомеостазу. Для визначення ефективності запропонованого методу лікування АД взяті на облік пацієнти були поділені на 2 репрезентативні групи: I (порівняльна) - 20 осіб, яким застосовували лише традиційні медикаментозні засоби загальної та зовнішньої терапії, і II (основна) – 20 осіб, яким додатково призначали хронодетерміновану лазерну терапію (ЧЛОК по 10–15 хв через день, на курс 7-9 процедур) із використанням вітчизняного напівпровідникового лазера СМ-2 (довжина хвилі 0,65 мкм, потужність випромінювання - 10 мВт).

Як засвідчив аналіз динаміки параметрів циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на АД внаслідок застосування традиційної та лазерної терапії (табл.2), найбільш сприятливі зміни досліджуваних показників відзначено у пацієнтів II (основної) групи.

**Таблиця 2. Динаміка параметрів циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на алергодерматози внаслідок застосування традиційної та лазерної терапії (M±m)**

Показники, одиниці виміру	Хворі на алергічні дерматози				Контрольна група (n=26)
	Традиційна терапія (n=20)		Традиційна та лазерна терапія (n=20)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
<b>Тиреотропний гормон</b>					
мезор (мМЕ/л)	2,32±0,307	1,46±0,294	2,26±0,228	1,59±0,165	1,91±0,156
	p = 0,05		p < 0,05		
амплітуда (мМЕ/л)	0,547±0,101	0,185±0,032*	0,374±0,049	0,174±0,009*	0,450±0,054
	p < 0,01		p < 0,001		
акрофаза (год.)	06.09	05.35	06.25	06.50	02.20
батифаза (год.)	18.09	17.35	18.25	18.50	14.20
<b>Трийодтиронін</b>					
мезор (нмоль/л)	1,94±0,066*	2,07±0,088*	1,96±0,065*	1,99±0,052*	1,77±0,049
	p > 0,05		p > 0,05		
амплітуда (нмоль/л)	0,184±0,019	0,128±0,009	0,180±0,018	0,151±0,015	0,144±0,011
	p < 0,05		p > 0,05		
акрофаза (год.)	05.05	04.02	05.14	08.04	09.26
батифаза (год.)	17.05	16.02	17.14	20.04	21.26
<b>Тироксин</b>					
мезор (нмоль/л)	104,18±3,85	114,70±3,39	106,75±3,07	109,74±2,92	108,8±2,64
	p < 0,05		p > 0,05		
амплітуда (нмоль/л)	10,27±1,00	5,91±0,634*	9,70±1,09	4,94±0,278*	8,28±0,68
	p < 0,001		p < 0,001		
акрофаза (год.)	05.03	06.51	06.49	07.03	07.17
батифаза (год.)	17.03	18.51	18.49	19.03	19.17

Примітки: n - число спостережень; \* - вірогідність різниць показників відносно контролю; p - вірогідність різниць показників до і після лікування

Так, у хворих на АД, які додатково отримали сеанси ЧЛОК, відзначено вірогідне (p < 0,05) зменшення (в 1,4 раза) мезору ТТГ із найменшим порівняно з пацієнтами І групи його відхиленням від показника осіб контрольної групи (відповідно – 20,1% та 30,8%). Водночас у хворих обох груп встановлено зменшення амплітуди ТТГ, що свідчило про пригнічення функціональної активності гіпофіза, яке однак було менш вираженим (зменшення в 2,1 раза; p < 0,001) внаслідок додаткового застосування лазерної терапії порівняно з використанням лише традиційного лікування (зменшення в 2,9 раза; p < 0,01).

Показник мезору Т<sub>3</sub> у хворих на АД обох груп наприкінці лікування мав тенденцію (p > 0,05) до збільшення. Водночас у хворих І групи встановлено вірогідне (p < 0,05) зменшення (на 43,8%) амплітуди трийодтироніну з тенденцією до її зниження (на 10,9%) відносно показника групи контролю при лише тенденції (p > 0,05) до зменшення (на 19,2%) й наближення до контрольних величин амплітуди Т<sub>3</sub> у пацієнтів основної групи.

Середній рівень Т<sub>4</sub> наприкінці лікування у хворих І групи вірогідно (p < 0,05) збільшився (на 10,1%) зі зменшенням (у 1,7 раза) амплітуди, що свідчило про підвищення та напруження функціональної активності щитоподібної залози на тлі застосування лише традиційної терапії. Водночас у пацієнтів, які додатково отримали сеанси ЧЛОК, показник мезору Т<sub>4</sub> вірогідно не змінився при зменшенні (в 1,9 раза) лише амплітуди тироксину.

Як видно з наведених у табл.2 даних, показники акрофази та батифази ТТГ у хворих на АД обох груп після проведеного лікування суттєво не змінилися (зміщення на 0 год 34 хв та 0 год 25 хв). Разом з тим, у хворих основної групи значення акрофаз й батифаз тиреоїдних гормонів характеризувалися тенденцією до нормалізації із наближенням до показників контрольної групи (акрофази: Т<sub>3</sub> – 08.04 год, Т<sub>4</sub> – 07.03 год; у групі контролю відповідно: 09.26 год і 07.17 год; батифази: Т<sub>3</sub> – 20.04 год, Т<sub>4</sub> – 19.03 год; у групі контролю: 21.26 год і 19.17 год). Водночас у пацієнтів І групи відзначено тенденцію до нормалізації лише акрофази й батифази Т<sub>4</sub> (відповідно: 06.51 год і 18.51 год; у групі контролю: 07.17 год і 19.17 год), в той час як аналогічні показ-

ники Т<sub>3</sub> мали тенденцію до відхилення від контрольних величин (відповідно: 04.02 та 16.02 год).

Таким чином, наведені результати досліджень свідчать, що застосування у комплексному лікуванні алергодерматозів хронолазерної терапії у вигляді ЧЛОК сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації параметрів циркадіанних ритмів тиреоїдних гормонів й ТТГ. Особливо важливим, на наш погляд, є встановлене у хворих основної групи наближення до контрольних величин показників акрофаз та батифаз тиреоїдних гормонів, що свідчить про синхронізуючий вплив лазерної терапії на добові коливання функціональної активності щитоподібної залози у хворих на АД та доцільність включення хронодетермінованої лазерної терапії в комплексне лікування алергічних дерматозів.

**ВИСНОВКИ 1.** У хворих на алергодерматози в період їх загострення встановлено десинхроноз циркадіанних ритмів функції гіпофізарно-тиреоїдної системи (збільшення мезору й амплітуди трийодтироніну, тенденція до збільшення амплітуди тироксину та ТТГ), що свідчило про підвищення її активності, а також зміщення акрофаз тиреоїдних гормонів й ТТГ в бік нічних та ранкових годин, а батифаз – в пообідній та вечірній періоди доби.

2. Застосування у комплексному лікуванні алергодерматозів хронодетермінованої лазерної терапії (сеанси ЧЛОК у другій половині дня – з 12.00 до 18.00) зумовлює нормалізуючий вплив на параметри циркадіанних ритмів активності гіпофізарно-тиреоїдної системи, в т.ч. сприяє синхронізації акрофаз та батифаз тиреоїдних гормонів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є дослідження впливу хронодетермінованої лазерної терапії на інші показники гомеостазу в хворих на алергодерматози з метою встановлення додаткових вірогідних критеріїв ефективності лазерної терапії при лікуванні алергічних захворювань шкіри.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Белый Л.И. Природные факторы в терапии алергодерматозов // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. – 2005. - № 1-2 (8). – С.133-147.  
2. Загускин С.Л., Борисов В.А., Загускина С.С. Биоправляемая лазерная хронотерапия // Матер. XXI Междунар научно-практ. конф. "Применение лазеров в медицине и биологии". – Одесса, 2004. – С.81.

3. Караченцев Ю.І., Дубовик В.М. Сучасний стан лазеротерапії. Щитовидна залоза як об'єкт лікувального впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання (аналітичний огляд літератури) // Фотобіол. та фотомед. - 1998. - №1. - С.59-64.
4. Качук М.В. Влияние повышенного содержания тиреоидных гормонов на усиление кожно-аллергического процесса // Актуальные вопросы мед. и биол. Вып.ІV. - Днепропетровск, 1993. - С. 102.
5. Ковалев М.И. О механизме действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазер. мед. - 2005. - Т.8, №3. - С. 4-9.
6. Коган Б.Г., Терлецкий В.Б., Терлецкий Р.В. Современная терапия аллергических дерматозов // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. - 2005. - №3(18). - С.22-24.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2001. - 408 с.
8. Солошенко Э.Н., Иванова А.В. Немедикаментозные методы в комплексном лечении больных аллергодерматозами // Дерматол. та венерол. - 2005. - №3 (29). - С.31-35.
9. Федотов В.П., Каданер Е.И. Особенности клинических проявлений,

- течения, некоторые механизмы развития экзематозного процесса и методы терапии // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. - 2003. - №1-4 (6). - С. 126.
10. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И.Комарова. - М.: Медицина, 1989. - 400 с.
11. Шахбазов В.Г. Лазерное излучение – синхронизатор биологических ритмов // Матер. XIX Междунар. научно-практ. конф. "Применение лазеров в медицине и биологии" (25-28 мая 2003 г.). - Одесса, 2003. - С.68.
12. Эффективность лазерного воздействия в комплексном лечении больных аллергодерматозами / О.Ю. Побережник, Я.Ф. Кутасевич, Т.П. Осолдченко и др. // Матер. Междунар. конф. "Применение лазеров в биологии и медицине". - Киев, 1995. -С.119-120.
13. Allam J.-P., Novak N. The pathophysiology of atopic eczema // Clin. Experim. Dermatol. - 2006. - Vol.31, N 1. - P.89-93.
14. Lasers in dermatology: a review / R.A. Massey, G. Marrero, M. Goel-Bansal et al. // Cutis. - 2001. - Vol.67, № 6. - P.477-484.
15. Life quality assessment among with atopic eczema / E.A. Holm, H.C. Wulf, H. Stegmann, G.V.E.Jemec // Brit. J. Dermatol. - 2006. - Vol.154, N 4. - P.719-725.

Михальчук В.М., Дівоча В.П., Гоженко А.І.

### ДИНАМІКА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ВІРУСУ ГРИПУ В.

Одеський державний медичний університет

Український НД інститут медицини транспорту

ДИНАМІКА ЗМІНИ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ВІРУСУ ГРИПУ В – Вивчено дію експериментальної гриппозної інфекції, при зараженні білих мишей вірусом грипу В на зміну протеазної та інгібіруючої активності. У роботі використовували вірус грипу В, штамп PR-109, отриманий рекомбінацією вірусів В (ЛІ) 40 та В/СССР/100/83, отриманих з НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського АМН Росії і білих безпорідних мишей, вагою 16-17г. Встановлено, що в заражених, вірусом грипу В, тварин виникало порушення ферментно-інгібіторного балансу. Найбільш глибокі зміни виникали у перші години після зараження. Вірусіндукований інгібітор в перші години після інфікування, грав важливу роль у блокуванні протеази. Після його виснаження головну роль у розвитку патології беруть на себе трипсиноподібні протеази, які починають паразитувати гемаглютинин і виникає зростання інфекційного титру вірусу.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ВИРУСА ГРИППА В – Изучено действие экспериментальной гриппозной инфекции, при заражении белых мышей вирусом гриппа В на изменение протеазной и ингибирующей активности. В работе использовали вирус гриппа В, штамм PR-109, полученный рекомбинацией вирусов В (ЛІ) 40 и В/СССР/100/83, полученный с НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН, России и белых беспородных мышей, весом 16-17г. Установлено, что у зараженных, вирусом гриппа В, животных происходило нарушение ферментно-ингибиторного баланса. Наиболее глубокие изменения происходили в первые часы после заражения. Вирусиндуцированный ингибитор, в первые часы после заражения, играл важную роль в блокировке протеазы, после его истощения главную роль в развитии патологии берут на себя трипсиноподобные протеазы, которые начинали нарезать гемаглютинин и происходило возрастание инфекционного титра вируса.

DYNAMICS OF CHANGE OF PROTEOLYTIC ENZYMES IN THE PROCESS OF DEVELOPMENT OF INFLUENZA VIRUS В - Action of experimental influenza infection caused by influenza virus В at the changing of protease and inhibitory activity is studied. Influenza virus type В, strain PR-109 there was used in the work. This strain was obtained by recombination of viruses В (Lee) 40 and В/ USSR/100/83 in Virology Research institute of Russian academy of Medical sciences. White not thoroughbred mice weighing 16-17 g there were used in the work also. It is showed that at infected by the influenza virus В animals the violation of enzyme-inhibitory balance took place. The deepest changes took place in the first hours after the infection. Virus-induced inhibitor had a large significance in blocking of protease in first hours after infection. After its exhaustion the leading roles in development of pathology undertake trypsin-like proteases, which begin to cut haemagglutinin and the increasing of virus infectious titer takes place.

**Ключові слова:** трипсиноподібні протеази, інгібітор, вірус грипу В.

**Ключевые слова:** трипсиноподобные протеазы, ингибитор, вирус гриппа В.

**Keywords:** trypsin-like proteases, inhibitor, influenza virus В.

Взаємодія вірусу і клітини єдиним цілим, удає з себе сукупність внутрішніх відносин двох протилежних. Кінцевий результат цієї взаємодії генетично визначений хазяїном та збудником і залежать від регуляції, як процесу вірусної репродукції, так і захистних сил організму. Баланс між цими процесами визначає кінцеву взаємодію, який може привести до загибелі хазяїна, до його повного одужання, або до формування хронічної форми інфекції.

У цій роботі вивчена зміна протеазної і інгібіруючої активності під дією експериментальної грип інфекції у організмі білих мишей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У роботі використовували вірус грипу В (штамп PR – 109), одержаний рекомбінацією вірусів В (ЛІ) 40 та В/СССР/100/83, одержаного з НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського АМН Росії та білих безпорідних мишей, вагою 16-17г. Вірус грипу В ( R – 109) адаптований до легенів мишей, мав інфекційний титр 4,0 Іg LD<sub>50</sub>, GA – 1:640. Інфікування тварин вірусом грипу В проводили інтраназально, в об'ємі 0,05мл, під легким ефірним наркозом. Тварин забивали і забирали легені та кров (по 5 штук мишей у кожній групі) через 15хв; 30хв; 1год; 6год; 24 год; 48год; 72год; 96год; 120год; 148год; після інфікування. Паралельно забивали і забирали легені і кров із здорових мишей відповідно до тих же термінів і кількості тварин. Легені промивали три рази у холодному 0,01М фосфатному буфері, рН 7,5, розтирали у холодній ступці зі склом, суспендували у фосфатному буфері (1мл на 1 легеню), гомогенізували ультразвуком у режимі 7 прибору High Intensity Ultrasonic Processor, Chicago, Illinois 60648, центрифугували при 10000 об/хв у центрифугу RS-5, фірми Sorvall Instruments, Rotor-SS-34, 1 годину, при температурі +4 °С. Супернатанти та сироватку крові використовували для визначення в них інфекційної, протеазної, інгібуючої та гемаглютинуючої активності.

Оцінку активності трипсиноподібної протеази проводили за методом Веремієнко К.М. [1] який був модифікований Вовчук С.В. [2].

Визначення інгібіторів протеаз у гомогенаті легенів, сироватці крові та алантоїсній рідині проводили казеїновим методом запропонованим Левіцьким А.П. [3, 4].

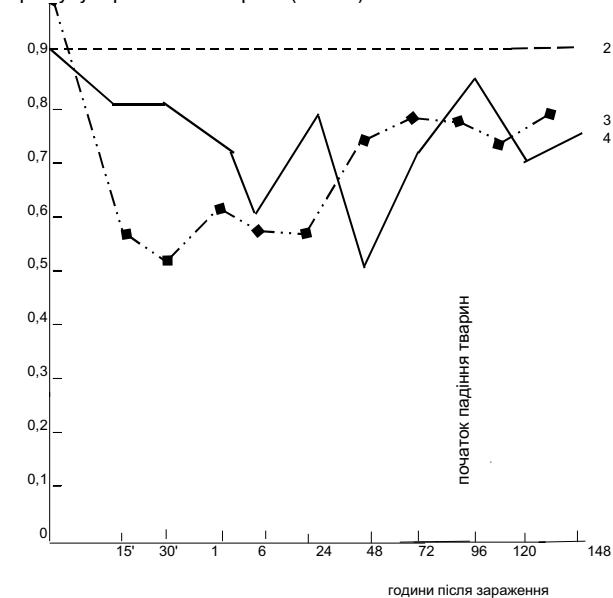
Інфекційний титр вірусу у легенях інфікованих тварин та алантоїсній рідині визначали шляхом зараження 9-10 денних ембріонів і виражали у Іg ЕІD<sub>50/0,2</sub> мл. Реакцію гемаглютинації ставили по загальнопринятій методиці.

Визначення загального білка проводили по методиці W. Lowry [5].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Система протеаз та інгібіторів представлена у організмі великою групою білків. Інгібітори протеолітичних ферментів виконують роль постійної протизаги відповідним ферментам у організмі, знаходяться з останніми у динамічній рівновазі. Порушення між ферментами та інгібіторами має значення для розвитку патологічних процесів [6].

Як показали результати досліджень у не інфікованих білих мишей протеазна і інгібуєча активність у сироватці крові знаходилась на високому рівні. У легенях протеазна активність теж висока, а інгібуєча активність виявлялась в дуже незначній кількості (мал.1,2).

У інфікованих білих мишей вірусом грипу В (R-109), уже 15 хвилин після інфікування, протеазна активність різко знижувалась і на цьому рівні була до кінця досліджень (148г). У сироватці крові протеазна активність також знижувалась, але не так швидко. Найменша протеазна активність відмічалась після 48 годин розмноження вірусу грипу у організмі тварин (мал.1).



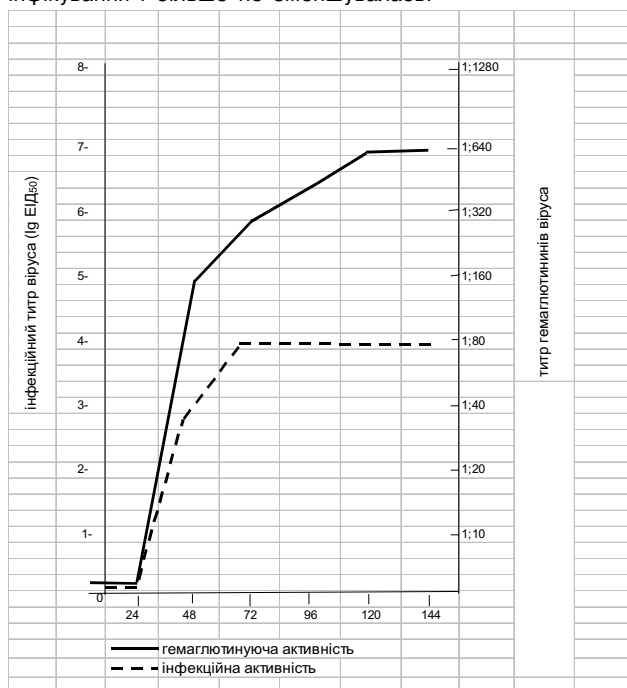
**Мал 1.** Дінаміка зміни протеазної активності в легенях та сироватці крові білих мишей, заражених вірусом грипу В (R-109). 1. Контроль нормальних легенів; 2. Контроль нормальної сироватки; 3. Заражені легені; 4. заражена сироватка.

Інфекційну активність вірусу грипу В у легеневої тканині визначали шляхом титрування на курячих ембріонах. Як, видно з малюнку 2, інфекційна активність і титр гемаглютиніну починали збільшуватися з 24 годин після інфікування і виходили на плато до 9 доби. Гемаглютинуюча активність досягала максимуму на 5 добу. З 96 години тварини починали гинути. Таким чином, зниження протеазної активності у легенях і сироватці крові мишей попереджало максимальному накопиченню вірусних часток.

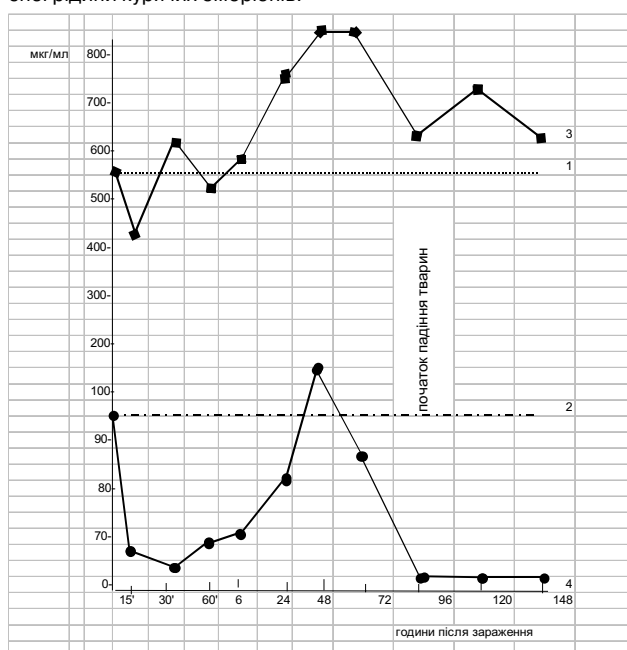
Для з'ясування механізму, що подавляв протеазну активність у перші години після інфікування тварин вірусом грипу В, була вивчена динаміка зміни інгібіторної активності. Дані цих досліджень подані на малюнку 3. У легеневої тканині неінфікованих тварин інгібуєча активність визначалась в невеликій кількості, в той же час, сироватка крові вмещала кількість інгібітора протеаз на декілька порядків більше.

У легеневої тканині інфікованих тварин інгібуєча протеазу активність різко виростала в перші 15 хвилин інфікування, потім знижувалась до 30 хвилин. Другий рівень збільшення інгібіторної активності відмічався починаючи

з 6 годин після інфікування і досягав максимальних показників до 72 годин. З цього часу ішло різке падіння інгібіторної активності. В сироватці крові інгібіторна активність досягала свого максимуму до другої доби після інфікування і більше не зменшувалась.



**Мал 2.** Інфекційна і гемаглютинуюча активність гомогената легенів білих мишей, інфікованих вірусом грипу В, в алантої-сідній рідині курячих ембріонів.



**Мал 3.** Дінаміка зміни інгібіторної активності в легенях та сироватці крові мишей заражених вірусом грипу В (R-109). 1. Контроль нормальної сироватки; 2. Контроль нормальних легенів; 3. Заражена сироватка; 4. Заражені легені.

Таким чином, зменшення протеазної активності в перші хвилини після інфікування пов'язано зі збільшенням інгібіторної активності (особливо це чітко спостерігається у легеневої тканині заражених мишей).

Проведені нами дослідження показують, що в легенях та сироватці крові здорових тварин рівень протеазної ак-

тивності знаходяться у рівновазі, яке порушується при зараженні вірусом грипу В.

У інфекційному процесі можна виділити декілька періодів, які характеризуються різною ступінню розмноження вірусу грипу В та рівнем протеазної і інгібуючої активності.

Найбільш глибокі зміни відбувалися в перші години після зараження. Через шість годин після зараження знижувалась кількість протеази як в легенях, так і в сироватці крові інфікованих тварин. При цьому збільшувалась інгібіторна активність [7]. Аналогічне явище було відмічено і для вірусів н'юкасовської хвороби та хвороби Ауескі [8].

Таким чином, можна припустити, що в перші хвилини після зараження зміни ферментно-інгібіторного балансу у організмі тварин, мабуть пов'язані з тим, що використовувані віруси грипу утримують і ферменти і їх інгібітори. У подальшому зменшення протеолітичної активності пов'язано з відповідним накопиченням інгібітора протеази у зараженому організмі. Мабуть заражені вірусом грипу клітини індукують появу інгібітора як у легеневої тканині, так і у сироватці крові. Інгібітори легенів з'являються як би першою лінією захисту органу при дії різних штамів вірусу грипу [8].

Зниження протеолітичної активності випереджало на добу період найбільшого накопичення інфекційного вірусу (третья доба після зараження). Це зниження супроводжувалося збільшенням інгібіторної активності як у легенях так і сироватці крові. Таке явище підтвержено роботами М.Е. Ewasyshyn та L.R. Sabina (1986) де було показано, що у процесі реплікації різних штамів вірусів грипу у курячих ембріонах спостерігалось чітке придушення протеазної активності у алантоїсній рідині, коли вихід інфекційного вірусу наближався до свого максимуму [9].

Другий період накопичення протеазної активності збігається з максимальним накопиченням гемаглютинуючої активності та інфекційного потомства, який, мабуть, пов'язаний з наслідками вірусної інфекції та нашаруванням бактеріальної інфекції. Так, було показано, що протеаза стафілокока викликає протеолітичну активацію вірусів грипу [10].

У своїх дослідженнях ми виявили інгібітори протеаз різної природи. Перший пік інгібіторів у сироватці крові, який блокував протеазу, несе роль захисних факторів організму. Другий пік інгібітора протеаз який дуже пригнічував протеазну активність, сприяв накопиченню інфекційного вірусу та гемаглютинину.

Третій пік інгібітора утворювався у процесі розвитку інфекційного процесу та, мабуть, сформовався за рахунок некрозу тканини легенів.

Про неоднорідність інгібіторів серинових протеаз індукуємих вірусами грипу стверджують і інші автори. Так, інгібітор алантоїсної рідини відрізнявся [11] від інгібіторів 17- добовій амніотичної рідини [12] та овомукоїда у білку курячого ембріону [13]. Інгібітор протеази алантоїсної рідини мав властивості які були схожі з властивостями інгібіторів субтілізіна описані для овоінгібіторів [14] і овомакроглобуліна курячих ембріонів та фільтрату культури *Streptomyces Subtilisus* inhibitor [15].

Інгібітори протеази у циклі репродукції аденовірусів [16], вірусу везикулярного стоматиту [17] та вірусу герпеса простого, типу 2 [18] виявляються вірус-специфічними інгібіторами, блокуючими критичні етапи метаболізму інфікованих клітин. Наші дослідження дозволили нам припустити, що вірусіндуковані інгібітори, які виявлені в перші години після інфікування, блокують активність протеази клітин господаря, у результаті чого білки вірусу грипу захищені від протеолітичного гідролізу. Коли вони вичерпуються, протеаза починала розщеплювати гемаглютинин і тоді відбувається зростання інфекційного титру вірусу та гемаглютинину.

**ВИСНОВКИ 1.** Рівень трипсиноподібної протеази у легенях та сироватці крові здорових білих мишей знаходиться у рівновазі на доволі високому рівні і не зазнає значних змін на протязі усього періоду спостереження (6 днів).

2. При зараженні білих мишей вірусом грипу В відбувається порушення ферментно-інгібіторного балансу. Найбільш глибокі зміни спостерігаються у перші години після зараження, зменшення протеазної активності у цей час після інфікування пояснюються збільшенням інгібуючої протеази активності.

3. Вірусіндукований клітинний інгібітор у перші години після зараження грає важливу роль у блокуванні протеази, після його виснаження головну роль у розвитку патології беруть на себе трипсиноподібні протеази, які починають нарізувати гемаглютинин і відбувається зростання інфекційного титру вірусу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Веремеенко К.Н. Ферменты в отоларингологии // Здоровье, Киев, - 1980. 147 с.
2. Вовчук С.В. Определение активности протеолитических ферментов в зерне злаковых культур // Сб. Биохимические методы исследования селекционного материала. Одесса. — 1979. — С. 69-74
3. Левицкий А.П. Пищеварительные ферменты слюнных желез. // Автореферат докторской диссертации. — 1974. Одесса. — 54 с.
4. Левицкий А.П. Методы определения ингибиторов трипсина // Сб. Биохимические методы исследования селекционного материала, вып. XV, Одесса, -1979. -С.68-73
5. Lowry O.H., Rosenbrough N.Y., Farr A.L., Randai R.Y. Protein measurement with the Folin phenol reagent // The Journal of Biological Chemistry. -1951 — V.193. — P. 265-275
6. Бичурина М.А., Горюнова В.М., Чубарова Н.И., Жебрун А.Б., Носков Ф.С., Лонская Н.И., Фридман Э.А. Сравнительное изучение различных методов определения овальбумина в препаратах очищенного вируса гриппа. Вопросы вирусологии. -1981. -№2. -С.228-234.
7. Дівоча В.О. Клітинні компоненти, асоційовані з вірусом грипу. // Одеський медичний журнал. -1998. -№2(46). — С.8-10
8. Логинов А.С., Амиров Н.Ш., Черноярва О.Д. Ингибиторы протеолитических ферментов поджелудочной железы. //Вестник АМН СССР, -1989. -№1. -С.53-61.
9. Курченко Г.А. Протеиназы клеток куриного эмбриона и их роль в репродукции вирусов. //Автореферат на соискание ученой степени к.б.н. —Покров. -1974. -21с
10. Дивоча В.А., Григорьева И.Г., Букринская А.Г. Изменение протеазной активности в легких мышей, зараженных вирусом гриппа А. // Вопросы вирусологии, -1999. -№5. -С.370-377.
11. Дівоча В.О., Михальчук В.Н., Мікелашвілі М.Т. Роль протеолітичної системи клітини-господаря на ранніх стадіях розвитку вірусної інфекції. //Медична хімія. -2001. —Т.3. —С.78-80
12. Ewasyshyn M.E., Sabina L.R. Влияние репродукции вируса гриппа на нейтральную протеолитическую активность в жидкостях куриных эмбрионов. //Acta virol. -1983. -№27. -P. 193-199.
13. Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M., Pulverek G., Klenk H.-D. And Rott R. Sinergetic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus patogenicity. //Virologie. -1987. -V.157. -P.421-430.
14. Bainter K., Feher G. Fate of egg white trypsin inhibitor and start of proteolysis in developing chick embryo and newly hatched chick. //Dev. Biol. -1973. -V.36. -P.272-278.
15. Lineweaver H., Murray C.W. Identification of the trypsin inhibitor of egg white ovomucoid. //J.Biol. Chem. — 1947. -V. 171. —P.565-581.
16. Matsushima K. An undescribed trypsin inhibitory in egg white. // J. Science. -1958. -V. 127. -P.1178-1179.
17. Kitamoto T., Nakashima M., Ikai A. Hen egg white ovomacroglobulin has a protease inhibitory ability. //J. Biochem. -1982. -V.92. -P.1679-1682.
18. Sciedl D.S., Abren H., Joffe W. Partical characterization of a subtilisin inhibitor from black bean seeds. //Int. J.Peptide protein. Res. -1982. -V.19. -P.153-157.
19. Ikenaka T., Odani S., Sakai M., Nabeshima J., Sato S., Murao S. Amino acid sequence of an alkaline protease inhibitor (Streptomyces subtilisin inhibitor) from Streptomyces S — 3253, //J.Biochem. -1974. -V.76. -P.1191-1209.
20. Levine A., Ginsberg H. Mechanisms by which fiber antigen inhibits multiplication of type 5 adenovirus. //J.Virol. -1967. -№1. -P.747-757.
21. Baxt B., Bablanian R. Mechanisms of VSV-induced cytopathic effects. //Virology — 1976. -V.72. -P.382-392.
22. Hill T., Sinden R.R., Sadler J. Herpes simplex virus tupe 1 and 2 induce shutoff of host protein synthesis by different mechanisms in Friend erythroleukemie cells. //J.Virol. -1983. -V.45. -P.241-250.

Пасієшвілі Л.М., Андруша А.Б.

## ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОХОНДРОЗУ ТА ХРОНІЧНОГО КОЛІТУ ЧИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

Харківський державний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОХОНДРОЗУ (ОХ) ТА ХРОНІЧНОГО КОЛІТУ (ХК) ЧИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ (СПК) – Проведено вивчення біохімічних маркерів кісткового метаболізму у 66 хворих з ОХ, який у 43 випадках було поєднано з ХК та у 23 – з СПК. Виявлено підсилення кісткової резорбції та тенденція до зменшення кісткового формування, причому рівень тартратрезистентної кислоти фосфатази (маркер кісткової резорбції) мав прямо пропорційну залежність з віком та тривалості кишкової патології та зворотну – з часом перебігу остеоопорозу. Такі зміни кісткового метаболізму сприяють розвитку остеоопорозу, що потребує проведення медикаментозної корекції.

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ОХ И ХК ИЛИ СПК – Проведено определение биохимических маркеров костного метаболизма у 66 больных с ОХ, который в 43 случаях сочетался с ХК и в 23 - с СПК. Виявлено усиление костной резорбции и тенденция к уменьшению костного формирования, причем уровень тартратрезистентной кислоты фосфатазы (маркера костной резорбции) имел прямо пропорциональную зависимость от возраста и длительности кишечной патологии и обратную - от времени существования ОХ. Такие изменения костного метаболизма приводят к развитию остеопороза, что требует проведения медикаментозной коррекции.

Bone remodulation at osteochondrous (OC) accompanied with chronic colitis(CC) or irritable bowel syndrome (IBS) – Bone metabolism in 66 patient with OC accompanied with CC or IBS have been studied. Biochemical markers such as osteal isoenzym of alkaline phosphatase (osteogenesis marker) and tartratresistant acidic phosphatase (bone resorbition marker) have been used. It was revealed the increase of bone resorbition and tendency of the decrease osteogenesis. The level of alkaline phosphatase depends on the age of the patients and duration of anamnesis of colon disorders (direct dependence) and osteochondrous (reverse dependence). These changes in bone metabolism promote the formation osteoporosis and demand the correction.

**Ключові слова:** остеоопороз, кісткове ремоделювання, лужна фосфатаза, тартратрезистентна кислота фосфатаза.

**Ключевые слова:** остеоопороз, костное ремоделирование, щелочная фосфатаза, тартратрезистентная кислая фосфатаза.

**Key words:** osteoporosis, bone remodulation, alkaline phosphatase, tartratresistant acidic phosphatase.

**ВСТУП** За останні десятиріччя остеоопороз визнано однією з головних медико-соціальних проблем сучасності. Насамперед, це обумовлено його такими найважливішими ускладненнями, як переломи шийки стегна, дистального відділу передпліччя, компресійні переломи тіл хребців тощо [6, 8, 7]. Головне, що відрізняє остеоопороз від інших захворювань опорно-рухового апарату – це пізня поява клінічної симптоматики або повна її відсутність аж до появи переломів кісток без відповідного фізичного навантаження [4, 5, 9]. Тому в діагностиці остеоопорозу чи його початкової стадії – остеопенії важливе своєчасне доклінічне виявлення цієї патології. Велика розповсюдженість та прогресуючий ріст захворюваності на остеоопороз, поява великої кількості препаратів для лікування патології скелета потребують на практиці широкого застосування дослідження біохімічних маркерів кісткового ремоделювання [1, 11]. Перевагу перед іншими методами дослідження має визначення біохімічних показників кісткового метаболізму. Саме лабораторні методи доповнюють неінвазивні методи діагностики, до того ж маркери кісткового метаболізму швидше реагують на вплив різних чинників на кісткову тканину порівняно з інструментальними методами дослідження, та саме вони допомагають встановити механізм розвитку остеоопорозу чи остеопенії. Ремоделювання кістки – це процес, при якому стара кістка руйнується та замінюється новою. Стан кісткової тканини залежить від балансу між процесами резорбції та кісткового формування [2]. Маркерами, які характеризують кістковоутворення, є остеокальцин сироватки крові, лужна фосфатаза, а саме її кістковий ізофер-

менти, карбокси- та амінотермінальні пропептиди проколагену I типу. До маркерів кісткової резорбції відносять дезоксипіридинолін та піридинолін (колагенові “зшивки”), оксипролін сечі, тартратрезистентна кислота фосфатаза крові, карбокси- та амінотермінальні телопептиди колагену I типу в плазмі та сечі. Одним з найцінніших маркерів кістковоутворення в теперішній час вважається кістковий ізофермент лужної фосфатази (КІЛФ). Враховуючи особливості метаболізму цього маркера (відсутність метаболізму в печінці, виведення з крові нирками, час напівжиття складає 1-2 доби) та той факт, що цей ізофермент локалізується на мембрані остеобластів та потрапляє в кров у процесі їх життєдіяльності, КІЛФ наближається до ідеальних маркерів активності остеобластів [3,10].

Тартратрезистентна кислота фосфатаза (ТКФ) – один із шести ізоферментів кислоти фосфатази, що знаходиться у великій кількості в остеобластах та секретується ними під час резорбції в момент, коли остеобласти прикріплюються своїми краями до кісткової поверхні та виділяють декілька лізосомальних ферментів, що розчиняють кістку. Є дані, які підтверджують кореляцію між активністю ТКФ та даними гістоморфометрії, тому цей маркер використовується для оцінки резорбтивних процесів у скелеті [12].

**МЕТОД** нашої роботи був вивчення механізму формування остеоопорозу за допомогою визначення його біохімічних маркерів у хворих з хронічним колітом (ХК) та синдромом подразненої кишки (СПК) в поєднанні з остеохондрозом (ОХ) хребта.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Нами було обстежено 66 пацієнтів з поєднаним перебігом ОХ та хронічного коліту або синдрому подразненої кишки. Обстеження хворих включало загальноприйнятні та додаткові методи: огляд та функціональна рентгенографія хребта, в окремих випадках – комп'ютерна томографія; іригоскопія, ректоромано- та колоноскопія з біопсією та морфологічним дослідженням біоптатів слизової оболонки товстої кишки. Зміни в кістковому метаболізмі досліджувалися за допомогою визначення маркерів кістковоутворення (КІЛФ) та кісткової резорбції (ТКФ). Для отримання нормативних показників було обстежено 20 практично здорових пацієнтів відповідного віку та статі.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведене дослідження дало змогу виділити 2 групи хворих: у 30,4 % осіб визначали остеохондроз попереочно-клубового відділу хребта та у 69,6 % – поширений остеохондроз, причому у 2 хворих виявлено ознаки дифузного остеоопорозу. Проведене копрологічне дослідження дозволило визначити, що у 30,3 % випадків мало місце порушення травлення в проксимальному відділі товстої кишки – цекальний або ілеоцекальний синдром; у 34,8 % – травлення було наслідком враження дистального відділу кишечника; у 34,8 % пацієнтів діагностували дискінезію кишечника. На підставі рентгенологічного, ендоскопічного обстеження та морфологічного дослідження слизової оболонки товстої кишки було визначено наступне: хронічний коліт було підтверджено у 65,2 % хворих, синдром подразненої товстої кишки – у 34,8 %.

Проведене вивчення активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази дало змогу визначити наступні результати. Так, більшість пацієнтів (60,7 %) мала знижений рівень цього показника, нормальне значення КІЛФ (у межах 60-80 %) було виявлено у 29,4 % хворих та помірно підвищення його спостерігалось у 9,8 % пацієнтів. Вивчення вмісту ТКФ виявило значне підвищення його рівня ( у 2,1

раза) у всіх пацієнтів (при нормі 0,7-2 одиниці Боданського). Аналіз показників дозволив визначити деякі закономірності: рівень ТКФ збільшується з віком; має прямо пропорційну залежність від тривалості кишкової патології та зворотний пропорційний зв'язок з часом перебігу остеохондрозу (таблиця 1).

**Таблиця 1. Показники ТКФ в окремих групах пацієнтів**

Вік хворих (роки)			Тривалість анамнезу (роки)			
			ОХ		кишкової патології	
До 50	50-60	>60	до 5	>5	до 10	більш 10
4,06	4,23	4,53	4,38	4,33	4,28	4,52

Однак не визначено залежності ТКФ від типу моторно-евакуаторних порушень.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, при поєднаному перебігу остеохондрозу хребта з ХК або з СПК мають місце зміни в біохімічному метаболізмі кісток: значне підсилення кісткової резорбції та тенденція до послаблення кісткового формування. Як відомо, саме ці порушення співвідносять між двома основними процесами ремоделювання кісток призводять до поступового розвитку остеопенії чи остеопорозу, що надає змогу проводити корекцію означених змін.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Боневольская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Вестник Российской академии наук. – 2003. – № 7. – с. 15-18.
2. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П. Клиническое значение исследования биохимических маркеров костного метаболизма при остеопорозе // Проблемы остеологии. – 1999. – т. 2. – № 3. – С. 65-66.
3. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 23-26.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. – М.: Медицина, 1997. – 321 с.
5. Оганов В.С. Гипокинезия – фактор риска остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 13-17.
6. Поворознюк В.В., Нейко Е.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїдиндукований остеопороз. – К.: ТМК, 2000. – 208 с.
7. Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 1. – С. 53-60.
8. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 108 с.
9. Рожинская Л. Генерализованный остеопороз: диагностика, лечение, профилактика // Врач. – 1999. – № 8. – С. 6-9.
10. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М: Медицина, 2001. – С. 46-64.
11. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – С. 367.
12. Slemenda C.W., Cristian J. C. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. J. Bone Miner Res 1991; 6 :561-7.

Швед М.І., Мазур Л.П.

**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВОБЕНЗИМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВОБЕНЗИМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ** – З метою вивчення віддалених результатів застосування вобензиму для корекції порушень ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, імунної резистентності та системного запального процесу обстежено 31 хворого на цукровий діабет 1 типу. При застосуванні комплексної терапії з вобензимом виявлено суттєве поліпшення вказаних метаболічних показників.

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВОБЕНЗИМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ** – С целью изучения отдаленных результатов применения вобензима для коррекции нарушений липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, иммунной резистентности и системного воспалительного процесса обследован 31 больной сахарным диабетом 1 типа. При применении комплексной терапии с вобензимом отмечено значительное улучшение изучаемых метаболических показателей.

**LONG-TERM RESULTS OF USAGE OF WOBENZYM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 WITH DYSLIPIDEMIA** – With the aim to study long-term results of usage of Wobenzym for the correction of disorders of lipid profile, lipid peroxidation, antioxidative defense, immune resistance and systemic inflammatory process were investigated 31 patients with Diabetes Mellitus Type 1. In treatment with Wobenzym was noticed significant improvement of learned indexes.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 тип, дисліпідемія, вобензим.  
**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 тип, дислипидемия, вобензим.  
**Key words:** diabetes mellitus type 1, dyslipidemia, wobenzym.

**ВСТУП** Сьогодні у світі нараховується близько 190 млн, а в Україні – більше 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), з них коло 10 % – на ЦД 1 типу. Ураження серця та судин діагностуються у 50-80 %, а при тривалому перебігу захворювання – у 100 % таких пацієнтів [9]. Атеросклероз, який є основним фактором ураження судин, розвивається при ЦД значно раніше, швидше прогресує і частіше дає ускладнення в порівнянні з “недіабетичною” популяцією. Важливу роль у цьому відіграють як традиційні, так і специфічні фактори ризику [1].

Основна роль у атерогенезі належить порушенням ліпідного обміну, які обумовлені як кількісними, так і якіс-

ними змінами ліпідів. У хворих на ЦД 1 типу розвивається дисліпідемія, яка характеризується підвищенням рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької густини (ЛПНГ, ЛПДНГ) за нормального вмісту холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) [4]. Ліпіди при ЦД піддаються подвійній модифікації: глікозилюванню і пероксидації, внаслідок чого набувають антигенних властивостей [1, 10]. Зокрема, вказують на порушення механізмів утворення ЛПДНГ [11].

Значного поширення набуває імунна теорія атерогенезу, згідно з якою в розвитку атеросклерозу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки беруть участь макрофаги, Т-лімфоцити, система комплементу і циркулюючі імунні комплекси [5, 7]. Слід зауважити, що у хворих на ЦД 1 типу відмічають значні порушення клітинної, гуморальної ланки імунного захисту та системи комплементу [7]. Протягом останнього часу з'явилися дані про те, що маркери системного запального процесу, серед них б-ФНП, безпосередньо впливають на ряд ключових процесів обміну ліпідів, зумовлюючи розвиток дисліпідемії [9].

Тому актуальною є проблема пошуку препарату, застосування якого дозволило б вплинути на вказані ланки атерогенезу і попередити прогресування атеросклерозу та розвиток його фатальних ускладнень. З цієї точки зору заслуговує уваги препарат системної ензимотерапії вобензим. Доведена імунокоригуюча, антиоксидантна, протизапальна та гіполіпідемічна дія цього препарату, проте не досліджена його ефективність у хворих на ЦД 1 типу з дисліпідемією та не розроблені диференційовані методики лікування [3, 7, 8].

**Метою** даної роботи було вивчити порушення ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів, імунного статусу і параметрів системного запалення та ефективність їх корекції вобензимом у хворих на цукровий діабет 1 типу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежений 31 хворий на ЦД 1 типу (16 чоловіків і 15 жінок). Середній вік обстежуваних хворих становив (43,61±4,02) років, середня тривалість захворювання – (18,37±3,12) років.

Обстежені хворі окрім стандартного лікування отримували вобензим по 2 драже 3 рази на добу протягом 1 місяця. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину (ЗХС) – за методом Ілька (1962), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) – за використанням хлориду магнію (1978), тригліцеридів (ТГ) – за Schettler (1975). Фракції холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХСЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХСЛПДНГ) розраховували за формулою W. Friedwald (1968), коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою Н.А. Клімова (1989).

Стан ПОЛ оцінювали за рівнем малонового диальдегіду (МДА) за методом L. Placer (1985). Антиоксидантну систему захисту (АОСЗ) характеризували за параметрами глутатіону відновленого (ГВ) – реакція з n-меркур-бензоат-натрієм, супероксиддисмутази (СОД) за методом С.Н. Чеварі (1985), каталази за методом А.К. Королюка (1988).

Імунний статус досліджували за параметрами субпопуляцій лімфоцитів (за методом моноклональних антитіл виробництва “Сорбент ЛТД”, РФ), рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методом Хашкова (1986), комплементу – за 50 % гемолізом (1978), імуноглобулінів (Ig) – за Mancini (1968).

Системний запальний процес оцінювали за вмістом у крові б-ФНП (твердофазним імуноферментним методом з

використанням реактивів ООО “Протеїновий контур”, РФ), фібриногену – за В.А. Беліцером (1983), лейкоцитів, ШОЕ за загальноприйнятими методиками.

Ендогенну інтоксикацію характеризували за вмістом МСМ1 та МСМ2 – за методом Габриеляна (1978).

Обстеження проводили до та через 1 і 6 місяців після курсового лікування.

Статистичну обробку матеріалу проведено на персональному комп'ютері із застосуванням електронних таблиць Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У вихідному стані в хворих на ЦД 1 типу виявлена дисліпідемія, яка характеризувалася підвищенням вмісту ЗХС, ТГ і зростанням розрахованих параметрів ліпідограми – ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ та КА. Порушення функціонування систем ПОЛ-АОСЗ проявилось значним зростанням вмісту МДА. Слід відмітити, що після курсу комплексного лікування з вобензимом всі показники обміну ліпідів нормалізувались. Водночас, внаслідок активації компонентів АОСЗ вміст МДА знижувався, проте не досягав контрольної групи. Зауважимо, що через 6 місяців рівні ЗХС і ТГ помірно зростали, що зумовлювало суттєве підвищення ХС ЛПНГ і ЛПДНГ та КА. Активність ферментів АОСЗ змінювалась незначно, тоді як вміст МДА – достовірно підвищувався (табл. 1).

**Таблиця 1. Ефективність корекції дисліпідемії вобензимом у хворих на ЦД 1 типу (M±m)**

Показники	Контрольна група, n=20	Хворі на ЦД 1 типу, n=31			P1	P2	P3	P4	P5
		до лікування	через 1 міс. після лікування	через 6 міс. після лікування					
ЗХС, ммоль/л	4,16±0,24	5,25±0,19	4,35±0,18	4,89±0,20	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,16±0,06	1,72±0,13	1,27±0,12	1,53±0,10	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,33±0,07	1,31±0,10	1,35±0,07	1,33±0,08	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,25±0,13	3,08±0,17	2,37±0,19	2,80±0,20	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,58±0,02	0,86±0,03	0,63±0,01	0,76±0,02	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
КА	2,13±0,12	2,90±0,19	2,22±0,16	2,68±0,14	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
МДА, мкмоль/л	1,56±0,04	4,07±0,27	2,93±0,13	3,82±0,18	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ГВ, мкмоль/л	60,5±2,1	56,7±2,5	69,1±3,1	59,2±2,8	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СОД, ·10 <sup>4</sup> ум. од./1 мл	164,6±5,6	213,5±9,7	212,6±8,1	212,9±7,6	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Каталаза, ммоль/л	13,6±1,2	13,8±0,6	14,2±0,7	14,0±0,8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: тут і надалі, 1) P1 – достовірність різниці між параметрами у хворих на ЦД 1 типу і контрольної групи; 2) P2 – достовірність різниці між параметрами у хворих до і через 1 міс. після лікування; 3) P3 – достовірність різниці між параметрами у хворих через 1 міс. після лікування і контрольної групи; 4) P4 – достовірність різниці між показниками у хворих через 1 і 6 міс. після лікування; 5) P5 – достовірність різниці між показниками у хворих через 6 міс. після лікування і контрольною групою.

Відмітимо, що при ЦД 1 типу виявлено суттєві порушення клітинної ланки імунітету, що проявляється зниженням вмісту CD3-лімфоцитів за рахунок як CD4-хелперів, так і CD8-супресорів. Разом з тим, рівень CD72-лімфоцитів суттєво не знижується, проте розвивається дисімуноглобулінемія з підвищеною продукцією Ig A та Ig M. У вихідному стані діагностовано зростання концентрації ЦІК та зниження активності комплементу. Після комплексного лікування з вобензимом параметри усіх ланок імунного статусу достовірно покращуються, не відрізняючись від контрольної групи. Слід зауважити, що через 6 місяців після курсу терапії діагностували повторне погіршення показників імунної резистентності (табл. 2).

У хворих на ЦД 1 типу спостерігали активізацію системного запального процесу з суттєвим підвищенням рівнів б-ФНП, лейкоцитів і ШОЕ та зростання вмісту МСМ 1 і МСМ2. Хоча після лікування ці показники значно покращувались, проте через 6 місяців діагностували їх повторне зростання (табл. 3).

Доведено, що одну з найважливіших ролей у розвитку ураження судин у хворих на ЦД відіграє дисліпідемія. Нами встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу розвиваються порушення обміну ліпідів зі зростанням рівнів ЗХС, ТГ, холестерину ЛПНГ і холестерину ЛПДНГ, за незміненого вмісту холестерину ЛПВГ з відповідним підвищенням КА, що збігається з даними літератури [6]. Вважають, що основним пусковим механізмом у розвитку порушень обміну ліпідів при ЦД 1 типу є гіперглікемія з наступною її пероксидацією (так звана глікопероксидація) [4, 6].

Згідно з результатами досліджень, у хворих на ЦД 1 типу розвиваються суттєві порушення гуморальної, клітинної ланок імунної резистентності, знижується активність неспецифічних механізмів захисту. За даними ряду авторів, взаємодія між компонентами ліпідного обміну та імунного захисту є основним механізмом у розвитку атеросклерозу, а саме порушення імунного статусу відіграють важливу роль в дестабілізації атеросклеротичної бляшки [2, 4].



Таблиця 2. Ефективність корекції вобензимом імунної реактивності у хворих на ЦД (M±m)

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ЦД 1 типу, n=31			P1	P2	P3	P4	P5
		до лікування	через 1 міс. після лікування	через 6 міс. після лікування					
CD3-лімфоцити, %	65,23±4,82	45,06±2,63	57,13±2,54	47,58±2,37	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
CD4-хелпери, %	41,11±3,22	28,42±1,57	35,85±1,17	29,87±1,26	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
CD8-супресори, %	23,07±2,12	15,97±0,84	21,30±1,00	16,98±0,93	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
CD72-лімфоцити, %	10,15±1,01	9,53±0,46	10,14±0,06	9,85±0,21	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	1,83±0,09	2,61±0,15	2,04±0,09	2,43±0,13	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Ig M, г/л	1,46±0,08	2,77±0,16	1,64±0,08	1,97±0,06	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Ig G, г/л	10,34±0,37	9,54±0,53	9,74±0,48	10,12±0,56	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЦІК, ум.од.	60,9±10,5	159,1±8,1	109,7±5,6	131,6±6,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Комплемент, гем.од.	285,0±16,6	175,8±8,3	241,2±12,3	200,8±10,8	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 3. Ефективність застосування вобензиму для корекції стану системного запального процесу та ендогенної інтоксикації у хворих на ЦД (M±m)

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ЦД 1 типу, n=31			P1	P2	P3	P4	P5
		до лікування	через 1 міс. після лікування	через 6 міс. після лікування					
б-ФНП, пкг/мл	38,23±1,31	79,62±2,04	57,62±2,72	69,16±2,31	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Фібриноген, г/л	2,32±0,16	2,59±0,12	2,15±0,12	2,45±0,14	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, ·10 <sup>9</sup> /л	6,14±0,23	8,19±0,33	6,63±0,29	7,26±0,30	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	9,27±0,38	17,31±0,43	10,32±0,52	14,04±0,46	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
МСМ1, од.	334,11±2,64	413,20±3,28	337,75±4,05	387,47±3,72	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МСМ2, од.	147,53±1,23	182,09±2,16	148,62±3,14	161,92±2,80	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Відомо, що активація показників системного запального процесу та ендогенної інтоксикації є свідченням прогресування процесів атерогенезу. Проте у доступній нам літературі не знайдено даних щодо їх порушень у хворих на ЦД 1 типу.

Ефективність вобензиму щодо метаболічних порушень у хворих на ЦД 1 типу визначається різноманітними механізмами. Нормалізуючий вплив препарату на ліпідний обмін зумовлений як безпосереднім впливом на ключові ланки обміну ліпопротеїдів, так і опосередковано – через активацію компонентів АОСЗ і покращання контролю основного захворювання. Відмітимо також суттєвий вплив вобензиму на імунний статус внаслідок зниження ступеня агрегації клітин та зменшення утворення ЦІК. Отримані нами дані щодо нормалізуючої дії препарату системної ензимотерапії на ліпідний обмін, ПОЛ, системне запалення, ендогенну інтоксикацію та імунний статус у хворих на ЦД 1 типу збігаються з даними літератури щодо ефективності вобензиму у пацієнтів з ІХС, хронічними захворюваннями печінки, нирок, легень тощо [2, 3, 8].

Разом з тим слід зауважити, що через 6 місяців після курсу комплексного лікування з вобензимом відмічали повторне погіршення факторів атерогенезу, що створювало передумови для подальшого прогресування дисліпідемії та атеросклерозу і стало обґрунтуванням для повторення даних терапевтичних циклів двічі на рік.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на ЦД 1 типу розвивається дисліпідемія з підвищенням вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької густини та відповідним зростанням коефіцієнта атерогенності. 2. Патогенетичними механізмами

прогресування патологічного процесу у хворих на ЦД 1 типу є порушення імунної резистентності, що проявлялися змінами як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету, пригнічення антиоксидантної системи захисту з активацією перекисного окиснення ліпідів та активація системного запального процесу. 3. Препарат системної ензимотерапії вобензим має сприятливу дію на виявлені метаболічні та імунні порушення, нормалізуючи показники ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, системного запалення та імунної резистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Братусь В.В., Талаева Т.В. Диабет и атерогенез. 3. Роль диабет-зависимых нарушений обмена липидов в ускоренном развитии атеросклероза // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 3. – С. 84-91.
2. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 575 с.
3. Коваленко В.Н., Корниенко Т.М. Отдаленные результаты применения системной энзимотерапии у больных с хронической ишемической болезнью сердца с синдромом дислипидемии // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 44-49.
4. Нетяженко В., Скибчик В., Соломенчук Т., Барна О. Проблеми атеросклерозу: роль діабетичної дисліпідемії // Ліки України. – 2003. – № 9. – С. 4-8.
5. Покровская Е.В. Атеросклероз и иммунная система (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 69-73.
6. Росул М.М. Особливості ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та супутній цукровий діабет 2 типу // Буковинський медичний вісник. – 2003. – 7, № 3. – С. 69-72.

7. Рябокоч О.М. Вплив системної ензимотерапії на показники ліпідного обміну, імунізопалатні реакції та гемодинамічні параметри на етапі довготривалого спостереження хворих, що перенесли інфаркт міокарда: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Київ. – 2001. – 23 с.

8. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

9. Талаева Т.В., Братусь В.В. Системное воспаление как причина нарушенной обмена липопротеинов и развития инсулинорезистентности // УКЖ. – 2001. – № 6. – С. 69-74.

10. Brown B.E., Dean R.T., Davies M.J. Glycation of low-density lipoproteins by methylglyoxal and glycolaldehyde gives rise to the in vitro formation of lipid-laden cells // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – No 2. – P. 362-369.

11. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – No 6. – P. 733-749.

Черноброва О.І.

**КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ АНЕМІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ КОМБІНАЦІЄЮ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА ТА ВІТАМІНУ В<sub>12</sub>**

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**

КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ АНЕМІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ КОМБІНАЦІЄЮ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА ТА ВІТАМІНУ В<sub>12</sub> – В статті наведені особливості клінічного перебігу ЗДА+В<sub>12</sub>ДА у зіставленні з даними ЗДА та В<sub>12</sub>ДА. Встановлено, що ЗДА+В<sub>12</sub>ДА властиві симптоми анемічної гіпоксії, тривалої, глибокої тканинної сидеропенії і, зумовлені дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>, гемолітична жовтяниця, шлунково-кишкові та неврологічні розлади.

Клинический полиморфизм анемии, обусловленной комбинацией дефицита железа и витамина В<sub>12</sub> – В статье приведены особенности клинического течения ЖДА+В<sub>12</sub>ДА при сравнении с данными ЖДА и В<sub>12</sub>ДА. Доказано, что ЖДА+В<sub>12</sub>ДА присущи симптомы анемической гипоксии, длительной, глубокой тканевой сидеропении, а также гемолитическая желтуха, желудочно-кишечные и неврологические расстройства, обусловленные дефицитом витамина В<sub>12</sub>.

CLINICAL POLYMORPHOSIS OF COMBINED IRON AND VITAMIN В<sub>12</sub> DEFICIENCY ANEMIA – Clinical process patterns of combined iron and vitamin В<sub>12</sub> deficiency anemia (I&В<sub>12</sub>DA) were presented in the article in comparison with the data of IDA and В<sub>12</sub>DA. It is recognized, that anemic hypoxia, long, deep tissue iron deficiency symptoms and hemolytic jaundice, digestive and neurological disorders, to be conditioned by cobalamin deficiency, are peculiar I&В<sub>12</sub>DA.

**Ключові слова:** клініка, анемія, дефіцит заліза, дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>.  
**Ключевые слова:** клиника, анемия, дефицит железа, дефицит витамина В<sub>12</sub>.

**Key words:** clinical process, anemia, iron deficiency, cobalamin deficiency.

В лікарській практиці найчастіше зустрічаються ізольовані залізодефіцитна (ЗДА) (80-90 %) та В<sub>12</sub>дефіцитна анемії (В<sub>12</sub>ДА) (1,5-5%) [3]. Одночасне поєднання недостатності заліза та вітаміну В<sub>12</sub> з розвитком характерного анемічного синдрому зустрічається нечасто і представляє певні труднощі для діагностики та вибору лікувальної тактики [5]. Дослідження, в яких висвітлено особливості перебігу, в тому числі клінічного, таких анемії є поодинокими, з розрізненими, інколи навіть суперечливими, фактичними даними [1, 5].

**Таблиця 1. Симптоми анемічної гіпоксії у хворих ЗДА+В<sub>12</sub>ДА, ЗДА, В<sub>12</sub>ДА**

Симптоми	ЗДА+В <sub>12</sub> ДА абс. - %	ЗДА абс. - %	В <sub>12</sub> ДА абс. - %
Блідість шкіри та слизових	34 – 80,95	34 – 72,34	13 – 92,86
Запаморочення	34 – 80,95	40 – 85,11	11 – 78,57
Головний біль у «душному» приміщенні	15 – 35,17	14 – 29,79	5 – 35,71
Шум і дзвін у вухах	27 – 64,29	18 – 38,3	8 – 57,14
Мерехтіння мушок перед очима	31 – 73,81	24 – 51,06	12 – 85,71
Слабкість і підвищена втомлюваність	38 – 90,48	40 – 85,11	13 – 92,86
Погіршення пам'яті та настрою	21 – 50	12 – 25,53	9 – 64,29
Задихка	34 – 80,95	31 – 65,96	11 – 78,57
Тахікардія	35 – 83,33	34 – 72,34	12 – 85,71
Серцебиття	23 – 54,76	22 – 46,81	6 – 42,86
Кардіалгія	27 – 64,29	20 – 42,55	9 – 64,29
Функціональний пансистолічний шум «дзиги»	25 – 59,52	25 – 53,19	10 – 71,43
Анемічна кардіоміопатія	32 – 76,19	28 – 59,57	13 – 92,86

Проведений порівняльний аналіз параметрів клінічного поліморфізму тканинної сидеропенії (табл. 2) дозволяє

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – виявити клінічний поліморфізм анемії, зумовленої комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В<sub>12</sub> (ЗДА+В<sub>12</sub>ДА) у зіставленні з клінікою ЗДА та В<sub>12</sub>ДА.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 103 хворих з дефіцитною анемією (28 чоловіків та 75 жінок) віком від 16 до 83 років (середній вік 49,38±4,87 років), серед яких 42 хворих ЗДА+В<sub>12</sub>ДА (основна група). 47 хворих із залізодефіцитною (ЗДА) та 14 хворих (В<sub>12</sub>ДА) увійшли до двох груп порівняння. ЗДА діагностувалась на основі зниження рівня феритину сироватки, а В<sub>12</sub>ДА – на основі одночасної елевації загальноного гомоцистеїну сироватки та екскреції метилмалонової кислоти з сечею і підтвердженого мегалобластичного типу кровотворення при аспіраційній біопсії кісткового мозку. За умови поєднання вказаних критеріїв діагностували ЗДА+В<sub>12</sub>ДА. При цілеспрямованому опитуванні та об'єктивному обстеженні реєстрували наявність або відсутність симптомів, вираховували абсолютну кількість випадків та % спостереження певного клінічного параметру.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Нами встановлено, що симптоми, зумовлені гемічною гіпоксією центральної нервової та серцево-судинної систем, однаково часто зустрічались при ЗДА+В<sub>12</sub>ДА, ЗДА та В<sub>12</sub>ДА (табл.1), адже всі групи обстежених були репрезентативні за ступенем тяжкості анемії (переважав тяжкий ступінь). Проте при ЗДА+В<sub>12</sub>ДА, частіше за ЗДА, спостерігались прояви анемічної (дисметаболічної) кардіоміопатії, а саме зміщення меж серця (дилатація порожнин), ослаблення 1 тону на верхівці, систолічний шум на верхівці та в точці Боткіна, перебої в роботі серця за типом миготливої аритмії, набряковий синдром як прояв недостатності кровообігу, що пов'язано з більшою тривалістю захворювання при комбінованій дефіцитній анемії.

зробити висновок, що при ЗДА частіше за диморфну анемію реєструються симптоми, спричинені дисфункцією гіпо-

таламуса на фоні гіпосидерозу (pica chlorotica, спотворення нюху) [2]. Тоді як у хворих ЗДА+V<sub>12</sub>ДА, частіше за хворих на ізольовану ЗДА, було виявлено симптоми тривалого та глибокого дефіциту заліза: гіперкератоз ліктів, тріщини на долонях та стопах, ангулярний стоматит та cheilosis, койлоніхії, атрофічний гастрит, пов'язані з дефіцитом оксидаз та цитохромів, що зумовлюючи порушення тканинного дихання, здатні призводити до розвитку дис/атрофії шкіри та слизових оболонок травного тракту, дихальних, уrogenітальних шляхів; зміни м'язового апарату (слабкість скелетних

м'язів та гладком'язових сфінктерів), спричинені дефіцитом б-гліцерофосфатоксидази та міоглобіну; збільшення ваги тіла через пригнічення процесів ліполізу; симптом «блакитних склер», зумовлений порушенням синтезу колагену через дефект гідроксилювання проліну [2]. Такі дані пояснюються тим, що ЗДА+V<sub>12</sub>ДА частіше розвивалась при значній тривалості основного захворювання (9,82±1,16; 5,57±1,97 та 5,04±0,72 років при ЗДА+V<sub>12</sub>ДА, ЗДА та V<sub>12</sub>ДА), а супутній дефіцит вітаміну V<sub>12</sub> здатен обтяжувати ступінь тканинної сидеропенії.

**Таблиця 2. Клінічний поліморфізм тканинної сидеропенії при дефіцитних анеміях**

Симптоми	ЗДА+V <sub>12</sub> ДА абс. - %	ЗДА абс. - %	V <sub>12</sub> ДА абс. - %
Pica chlorotica	16 - 38,1	19 - 40,43	-
Спотворення нюху	1 - 2,38	14 - 29,79	1 - 7,14
Сухість та лущення шкіри	29 - 69,05	30 - 76,6	4 - 28,57
Гіперкератоз ліктів	7 - 16,67	7 - 14,89	-
Тріщини на долонях та стопах	20 - 47,62	15 - 31,91	4 - 28,57
Ангулярний стоматит та cheilosis	14 - 33,33	11 - 23,4	3 - 21,43
Ламкість та пошарованість нігтів	22 - 52,38	26 - 55,32	2 - 14,29
Койлоніхії	12 - 28,57	4 - 8,51	-
Посіченість, випадання, рання сивина волосся	21 - 50	26 - 55,32	3 - 21,43
Сидеропенічна дисфагія Plummer-Vinson	14 - 33,33	18 - 38,3	-
Атрофічний гастрит	22 - 52,38	6 - 12,77	7 - 50
М'язова слабкість	16 - 38,1	14 - 29,79	2 - 14,29
Нетримання сечі при кашлі та сміху, енурез	22 - 52,38	7 - 14,89	3 - 21,43
Збільшення ваги тіла	9 - 21,43	8 - 17,02	-
Блакитні склери	37 - 88,1	37 - 78,72	2 - 14,29

Аналізуючи симптоми, притаманні кобаламіновому дефіциту (табл. 3), встановлено, що при ЗДА+V<sub>12</sub>ДА досить часто, однак рідше за V<sub>12</sub>ДА, спостерігається пігментація шкіри, субіктеричність на фоні виразної блідості шкіри і слизових та гепатолієнальний синдром, зумовлені гемолізом мегалоцитів, а також такі характерні шлунково-кишкові розлади, як анорексія, Hunter glossitis, шлункова та кишкова диспепсія, зумовлені дистрофією епітелію травного тракту на фоні пригнічення синтезу ДНК з порушенням клітинного поділу [5]. Серед психоневрологічних розладів, спричинених демієлі-

нізацією нервових оболонок через токсичний вплив метилмалонової кислоти [5], у хворих ЗДА+V<sub>12</sub>ДА домінували симптоми дистальної периферійної полінейропатії верхніх та, частіше, нижніх кінцівок (гіпестезії, оніміння (симптом «ватних ніг») та парестезії), а також ознаки фунікулярного мієлозу за типом сенситивної атаксії (ураження задніх стовбурів спинного мозку): втрата пропріоцептивної (позиційної та вібраційної) чутливості, дискоординована, особливо вночі, «штампована» хода зі слабкістю в ногах при підніманні по сходах, порушення проби Реберга тощо.

**Таблиця 3. Психоневрологічні та шлунково-кишкові розлади при дефіцитних анеміях**

Симптоми	ЗДА+V <sub>12</sub> ДА абс. - %	ЗДА абс. - %	V <sub>12</sub> ДА абс. - %
Іктеричність шкіри та слизових	26 - 61,9	1 - 2,13	11 - 78,57
Дифузна чи локальна пігментація шкіри	6 - 14,29	-	2 - 14,29
Гепатоспленомегалія	18 - 42,86	1 - 2,13	11 - 78,57
<b>Шлунково-кишкові розлади</b>			
Анорексія	13 - 30,95	4 - 8,51	9 - 64,29
Відрижка тухлим	10 - 23,81	4 - 8,51	5 - 35,71
Відраза до м'ясої їжі	6 - 14,29	1 - 2,13	6 - 42,86
Hunter glossitis	24 - 57,14	-	11 - 78,57
Нудота	10 - 23,81	5 - 10,64	7 - 50
Дискомфорт в епігастрії	8 - 19,05	6 - 12,77	2 - 14,29
Метеоризм	21 - 50	5 - 10,64	4 - 28,57
Чергування запорів з діареєю	16 - 38,1	5 - 10,64	5 - 35,71
<b>Психоневрологічний синдром</b>			
Периферійна полінейропатія верхніх кінцівок	17 - 40,48	9 - 19,15	9 - 64,29
Периферійна полінейропатія нижніх кінцівок	29 - 69,05	4 - 8,51	10 - 71,43
Сенситивна атаксія	24 - 57,14	-	10 - 71,43
Спастичний параліч	1 - 2,38	-	1 - 7,14
Психічна лабільність	11 - 26,15	3 - 6,38	5 - 35,71

В попередніх дослідженнях дискутується питання існування неврологічних розладів, спричинених дефіцитом заліза [4], що підтверджується виявленою полінейропатією переважно верхніх кінцівок при ЗДА в нашому дослідженні (табл. 3).

**ВИСНОВКИ** 1. Прояви анемічної гіпоксії при ЗДА+V<sub>12</sub>ДА, як і при ЗДА, V<sub>12</sub>ДА, залежать від ступеня тяжкості анемії і не залежать від виду дефіциту.

2. У хворих ЗДА+V<sub>12</sub>ДА, частіше за хворих на ізольовану ЗДА, реєструються симптоми тривалого та глибокого дефіциту заліза, а саме гіперкератоз ліктів, койлоніхії, атрофічний гастрит, блакитні склери, слабкість м'язових сфінктерів тощо.

3. Разом з тим, ЗДА+V<sub>12</sub>ДА властиві, характерні для кобаламінового дефіциту, симптоми гемолітичної жовтяниці (іктеричність шкіри та гепатоспленомегалія), шлунково-кишкові розлади (анорексія, Hunter glossitis, шлункова та кишкова диспепсія) та психоневрологічні розлади (ознаки фунікулярного мієлозу за типом сенситивної атаксії, периферійна полінейропатія нижніх та, рідше, верхніх кінцівок).

**ПЕРСПЕКТИВА ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення інших особливостей перебігу (морфофункціональних, біохімічних) ЗДА+V<sub>12</sub>ДА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болезнь Аддисона-Бирмера в сочетании с хронической постгеморрагической железодефицитной анемией (диморфные анемии) / Г.Б. Берлинер, Е.В. Листенгина, Е.Н. Зебина, Л.М. Хейфец // Тер. архив – 1996. – № 12. – С.10-12.
2. Видиборець С.В. Патогенетичні механізми формування сидеропенічного синдрому у хворих на залізодефіцитну анемію // Ліки України. – 2000. – № 3. – С. 58-60.
3. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 168 с.

4. Гаврилів І.Р. Про можливий зв'язок змін вмісту серотоніну в плазмі крові із неврологічними розладами у хворих на залізодефіцитну анемію // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2006. – Вип.5. – С. 290-293.
5. Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency // Am. Fam. Phys. – 2003. – Vol. 67, № 5. – P. 979-986.
6. Панченко В. Анемия сочетанного дефицитного характера у пожилых больных // Врач. – 2003. – № 7. – С. 31-32.

**Погорелов В.М., Брек В.В., Іванців В.М.  
ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЇЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА КОРЕКЦІЯ**

**Харківський державний медичний університет,  
Дорожня клінічна лікарня ст. Харків**

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЇЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА КОРЕКЦІЯ – у 51 хворого хобл з легеневою гіпертензією, які приймали гіпотензивні засоби еналаприл (група порівняння) і індапамід® з еналаприлом, вивчалися показники гемодинаміки, вентиляційної та геморенальної функції, а також динаміка циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. В групі хворих, які приймали індапамід® з еналаприлом, антишемічний та антигіпертензивний ефекти були більш виражені, ніж у групі порівняння.

ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ЕЁ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ – У 51 больного хобл с легочной гипертензией, получавших антигипертензивные препараты эналаприл (группа сравнения) и индапамид® с эналаприлом, изучались показатели гемодинамики, вентиляционной и геморенальной функции, а также динамика циклических нуклеотидов и эндотелина-1. В группе больных, получавших индапамид® с эналаприлом, отмечались более выраженные антишемический, антигипертензивный эффекты, чем в группе сравнения.

PULMONARY HYPERTENSION AND ITS ANTIHYPERTENSION CORRECTION – There were investigated 51 patients suffered from chronic obstructive pulmonary diseases treated by antihypertensive drugs. The first group (comparative) was cured by enalapril and another one received indapamid® with enalapril. Hemodynamics, ventilative and hemorenal functions and dynamics of cyclic nucleotides of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more antihypertensive effect was in the group cured by enalapril with indapamid®.

**Ключові слова:** легенева гіпертензія, антигіпертензивні засоби: індапамід® і еналаприл.

**Ключевые слова:** лёгочная гипертензия, антигипертензивные средства: индапамид® и эналаприл.

**Key words:** pulmonary hypertension, antihypertensive drugs: indapamid® and enalapril.

**ВСТУП** Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) характеризуються прогресуючою бронхіальною обструкцією, що виникає під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища і супроводжуються легеневою гіпертензією (ЛГ), наслідком якої є хронічне легеневе серце (ХЛС) та його ускладнення. При правощлуночкової (ПШ) серцевої недостатності в малому колі кровообігу (МКК) затримується надлишок рідини, що призводить до погіршення газообміну. Гіперкапнія, в свою чергу, знижує периферичний судинний опір і збільшує ємкість артеріального русла та фільтрацію рідини за межі судин. Таким чином, формується набряковий синдром. Зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію ренину і підвищує секрецію вазопресину [1, 2, 3, 4, 6].

На сьогодні у терапії хворих ХЛС з ЛГ широко використовуються антагоністи кальцію [3, 4], інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II [1, 2, 3, 4], але через затримку рідини в МКК їх терапевтичний ефект знижується. Підвищення дози даних груп препаратів підсилює їхні побічні ефекти, тим самим обмежує їхнє застосування в терапії хворих ХЛС. У літературі відома антигіпертензивна дія індапаміду®. Цей препарат має вазодилаторні і діуретичні ефекти. Він метаболічно нейтральний і розглядається

як препарат з серцево-судинними та нефропротекторними властивостями [5, 7, 8].

**МЕТА РОБОТИ** – оцінка антигіпертензивного ефекту комбінації індапаміду® і еналаприлу в хворих ХЛС з легеневою гіпертензією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У кардіологічному відділенні Дорожньої клінічної лікарні ст. Харків у 2004-2006 р. під спостереженням перебував 51 хворий з легеневою артеріальною гіпертензією, що розвилася внаслідок ХОЗЛ. Середній вік хворих склав 56 років. Обстеження проводилося до і після виписки з стаціонару. Усі хворі, крім загальної терапії, одержували нандропарин по 0,3 мл х 2 рази п/ш на добу протягом тижня з наступним переходом на приймання усередину 150 мг на добу дипіридамолу. Хворим 1 групи (26 чоловік) у комплексну терапію додатково включали еналаприл у добовій дозі 5 мг (група порівняння), 2 групи (25 чоловік) – індапамід® 1,5 мг + еналаприл. Усі хворі 1 і 2 груп були рівні за віком та клініко-функціональними даними захворювання. За клініко-лабораторними показниками досліджувані групи хворих були ідентичні. Клінічна ефективність проведеної терапії оцінювалася за добовим моніторингом артеріального тиску, ЧСС, даними ЕКГ у спокої й в умовах комбінованої статодинамічного навантаження. Ступінь ЛГ оцінювали за допомогою ДопплерЕКГ. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали методом спірографії. Стан газів крові оцінювали за показниками рСО<sub>2</sub> і рО<sub>2</sub> в артеріальній крові. Досліджувався рівень ендотеліну-1, кількісне визначення якого проводилося радіоімунологічним методом. Циклічні нуклеотиди - 3,5 цГМФ і цАМФ визначали радіоізотопним методом. Використані методики характеризують стан гемодинаміки, функції зовнішнього дихання та нирок, а циклічні нуклеотиди і ендотелін – фактор релаксації судин. Цифрові показники наведені у табл. 1, 2, 3, 4.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** На тлі проведеної терапії з включенням індапаміду® з еналаприлом порівняно з 1-ої групою відзначалося значне поліпшення загального стану хворих: зникли задишка, слабкість, тахікардія, перебої у ділянці серця. Зменшилася інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому, що супроводжувалося збільшенням порогу переносимості фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Артеріальний тиск у МКК вірогідно знизився на 10-12 добу приймання даних препаратів. Показники гемодинаміки в хворих ХЛС з ЛГ подані в табл. 1.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом терапії індапамідом® і його комбінації з еналаприлом супроводжувалися поліпшенням ФЗД і стану газів крові (табл. 2).

**Таблиця 1. Показники гемодинаміки у хворих ХЛС з ЛГ під впливом індапаміду® і його комбінації з еналаприлом (M±m)**

Показники	1 група (n=26)		2 група (n=25)	
	до лікування	після	до лікування	після
СТЛА, мм рт.ст.	42,1±1,24	36,5±1,25 *	40,9±1,23	28,1±2,08 **
КДО ПШ, мл	133,6±3,36	128,1±4,44 *	131,9±3,72	120,6±4,94 *
КСО ПШ, мл	68,1±2,88	59,4±3,01	67,7±2,64	56,0±2,79*
УІ ПШ, мл/м <sup>2</sup>	37,4±1,54	39,2±1,68	36,8±1,49	38,4±1,69
СІ ПШ, л/хв./м <sup>2</sup>	3,01±0,09	3,07±0,11	3,03±0,06	3,08±0,11 *
ФВ ПШ, %	49,0±2,04	53,6±2,12	48,9±2,16	56,3±2,15 *
ЧСС в 1 хв.	80,5±2,14	78,4±2,31	94,0±2,25	70,0±2,09 **

Примітка. Розходження достовірні: \* - P < 0,05; \*\* - P < 0,01.

**Таблиця 2. Показники ФЗД і стан газів крові у хворих ХЛС з ЛГ під впливом індапаміду® і його комбінації з еналаприлом (M±m)**

Показники	1 група (n=26)		2 група (n=25)	
	до лікування	після	до лікування	після
ЖЕЛ, % від повинного	68,4±2,72	78,9±3,04 *	69,7±3,06	84,0±3,41 *
МВЛ, % від повинного	51,3±3,88	74,8±3,96 **	50,9±3,29	73,8±3,81 **
ОФВ <sub>1</sub> , % від повинного	51,8±3,27	70,3±3,84 *	52,4±4,63	69,3±3,94 *
ІТ, %	49,0±2,84	60,0±2,78 *	47,8±3,13	58,9±2,24 *
РO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	69,9±3,68	80,5±3,77 *	70,2±3,05	79,6±2,42 *
РСО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	40,8±3,08	38,4±2,19	39,9±2,58	36,4±2,53

Примітка. Розходження достовірні: \* - P < 0,05; \*\* - P < 0,01.

Геморенальні показники під впливом комплексної терапії у хворих ХЛС з ЛГ подані в табл. 3.

Результати проведеного дослідження свідчать про підвищення сечовини і креатину крові до

лікування і достовірне зниження після лікування при незначному зменшенні у ниркових каналцях реабсорбції води в групах спостереження хворих.

**Таблиця 3. Зміна геморенальних показників у хворих ХЛС з ЛГ під впливом індапаміду® з еналаприлом (M±m)**

Показники	1 група (n=25)		2 група (n=26)	
	до лікування	після	до лікування	після
Сечовина крові, ммоль/л	9,2±1,0	8,9±0,5	9,3±0,4	5,9±0,02 **
Креатин крові, ммоль/л	0,17±0,09	0,12±0,03	0,17±0,08	0,10±0,01 **
Реабсорбція води у ниркових каналцях, %	96,6±0,2	97,1±0,1	95,8±0,2	97,2±0,4

Примітка. \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,001 - розходження достовірні порівняно з даними до лікування.

Показники динаміки систолического тиску в легеневій артерії (СТЛА) порівняно з вихідним рівнем тиску в 1 і 2 групах хворих, що приймали еналаприл і індапамід® у комбінації з еналаприлом, були наступні. Вихідне СТЛА в 1 групі 42,1±1,24 мм рт.ст., у другій – 40,9±1,23 мм рт.ст. Після проведеного лікування СТЛА в 1 групі 36,5±1,25 мм рт.ст., а в другій 28,1±2,08 мм рт.ст. При цьому відзначалося зниження ЧСС у 1 групі з 80,5±2,14 до 78,4±2,31, у другій з 94,0±2,25 до 70,0±2,09 ударів у хвилину.

Зниження СТЛА супроводжувалося зменшенням задишки, стиснення в грудній клітці, поліпшенням загального стану хворих у 1 і 2 групах спостереження. Через розвиток вираженої слабкості у одного хворого 2 групи спостереження була відмінена ця комбінація препаратів.

Поліпшення показників СТЛА сприяло зміні стану циклічних нуклеотидів, як показників активності оксиду азоту, який викликає генералізовану судинну релаксацію. Показники цАМФ, цГМФ і ендотеліну-1 подані в табл. 4.

**Таблиця 4. Зміна стану цАМФ, цГМФ і ендотеліну-1 у плазмі крові під впливом комбінації індапаміду® з еналаприлом (M±m)**

Показники	Здорові (n=15)	2 група (n=25)	
		до лікування	після
цАМФ, нмоль/л	10,7±1,3	25,4±0,22 *	31,0±0,12 **
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	7,29±0,12 *	6,2±0,04 **
Ендотелін-1, пг/мл	6,0±1,9	7,68±0,02 *	6,6±0,01 **

Примітка. Розходження достовірні порівняно зі здоровими: \* - P < 0,05; розходження достовірні порівняно з вихідним рівнем: \*\* - P < 0,05.

**ВИСНОВКИ** 1. Включення індапаміду® у комбінації з еналаприлом у терапію хворих ХЛС з ЛГ супроводжувалося зниженням СТЛА, що сприяло поліпшенню показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, геморенальних показників і посиленню антигіпертензивного та антиішемічного ефектів. При цьому зменшувалися клінічні негативні прояви ХЛС.

2. Терапія ЛГ індапамідом® у комбінації з еналаприлом не супроводжувалася гіпокаліємією, що

відрізняє даний препарат від тіазидових діуретиків. Індапамід® доповнює терапію легеневої гіпертензії хворих ХЛС.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Василенко А.М., Потабашній В.А. Критерії діагностики змішаної дисфункції лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічними обструктивними хворобами легень // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8. – № 3-4. – С. 14-17.

2. Крикота Е.Н., Дейнега В.Г. Визначення типу міокардальної дисфункції у хворих з декомпенсованим хронічним легеневим серцем у залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії // Запорозький медичний журнал. – 2004. – № 5(26). – С. 66.

3. Латогуз І.К., Погорелов В.М., Жуков В.І. Особливості, механізми та чинники синдрому взаємного ускладнення, що обумовлюють кардіо-пульмональну патологію // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 157-163.

4. Фуштей І.М., Паламарчук О.І., Донець Л.Я. Деякі патофізіологічні механізми розвитку первинної і вторинної легеневої гіпертензії // Запорозький медичний журнал. – 2004. – № 5(26). – С. 68.

5. Bague J.P., Robitail S., Boyer L., Debesanson D., Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 131-140.

6. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 269-280.

7. Shiavi P., Jochemsen R., Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeat oral administration in healthy volunteers // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2000. – № 14(2). – P. 139-146.

8. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies // Drug Saf. – 2001. – Vol. 24, № 15. – P. 1155-1165.

## Ташук В.К., Ілащук Т.О., Турубарова-Леунова Н.А., Поліщук О.Ю., Окіпняк І.В. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Буковинський державний медичний університет (м.Чернівці)

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ – з метою вивчення основних клініко-функціональних детермінант розвитку та реалізації гострого Q-інфаркту міокарда проведено аналіз частоти деяких чинників ризику щодо серцево-судинних хвороб, вивчення ліпідного спектру крові та особливостей ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих молодого (до 45 років) та старшого віку, котрі перенесли інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ – С целью изучения основных клинико-функциональных детерминант развития и реализации острого Q-инфаркта миокарда проведен анализ частоты некоторых факторов риска в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, изучены липидный спектр крови и особенности ремоделирования левого желудочка у пациентов молодого (до 45 лет) и старшего возраста, которые перенесли инфаркт миокарда, осложненный острой сердечной недостаточностью.

CLINICAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED WITH ACUTE HEART FAILURE – With the purpose to investigate the main clinical and functional determinants of acute myocardial infarction development and realization the analysis of some cardiovascular risk factors frequency and blood lipids and left ventricle remodeling peculiarities has been performed in patients at young (before age 45) and older age after myocardial infarction complicated with acute heart failure.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, чинники ризику.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, факторы риска.

**Key words:** acute myocardial infarction, acute heart failure, risk factors.

**ВСТУП** Впродовж останніх десятиріч чільне місце в структурі смертності населення займають захворювання органів кровообігу [2]. В Україні відмічається зростання захворюваності та поширеності найбільш соціально-значущих хвороб системи кровообігу: атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), високий рівень первинної інвалідазації внаслідок перенесення даних захворювань та висока смертність серед хворих працездатного віку і, як наслідок, зменшення тривалості життя. В Україні зареєстровано найвищі серед 30 країн Європи показники ССХ у чоловіків і жінок, а також один із найвищих показників смертності від ІХС. Причому найістотніше (у 3-7 разів) перевищення зазначених показників в Україні, порівняно з більшістю європейських країн, спостерігається у молодих людей [1]. Відповідно до даних Американської асоціації серця, смертність від ССХ чоловіків віком від 37 до 47 років в Україні є чи не найвищою в світі [2, 9]. На підставі даних літератури можна зробити висновок про те, що протягом останніх років намітилася стійка тенденція до "омолодження" інфаркту міокарда (ІМ). У віці до 40 років ця хвороба спостерігається з частотою 0,1 – 0,6 на 1000 чоловіків та 0,03 – 0,04 на 1000 жінок, це становить 2-7% випадків ІМ, що реєструються до 65 років [1, 8]. Таким чином, особливої ак-

туальності сьогодні набуває продовження пошуку чинників ризику щодо розвитку ІМ в осіб молодого віку, що дасть змогу поліпшити його профілактику.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** Порівняння частоти деяких чинників ризику щодо ССХ у хворих молодого (до 45 років) і старшого віку, які перенесли ІМ, ускладнений гострою серцевою недостатністю (ГСН).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено обстеження 305 хворих, у яких був ІМ, ускладнений ГСН. Основну групу склали 186 осіб віком від 25 до 45 років. Це були 170 чоловіків та 16 жінок. Групу порівняння склали 119 хворих, старших 45 років. У дослідженні використовували анкету-опитувач, що дало змогу провести детальний аналіз імовірних чинників ризику щодо ІМ. Зокрема, враховували такі чинники, як куріння, побутові умови, хвороби, що передували ІМ, сімейний анамнез щодо ССХ, супутня патологія. Окрім того, враховувалась ступінь ГСН за Killip, вивчався ліпідний профіль та тип раннього ремоделювання лівого шлуночка кожного окремого пацієнта. Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 6,0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Отримані нами результати дають підстави стверджувати, що переважна кількість пацієнтів основної групи (140, або 75,3%) до розвитку ІМ не скаржилися на порушення з боку серцево-судинної системи. Клінічні ознаки стенокардії відмічалися тільки у 46 (24,7%) хворих, тоді як у групі порівняння в більшості випадків – 98 (82,4%,  $p < 0,001$ ). Аналогічні дані наводяться також іншими дослідниками, які вказують, що прояви ІХС до розвитку ІМ у осіб молодого віку спостерігаються відносно рідко [4]. За даними літератури [5, 7], незначний коронарний атеросклероз або інтактні коронарні артерії зареєстровано у 27 % хворих на ІМ, віком до 40 років, тоді як у хворих віком понад 40 років – лише у 5 %.

Під час аналізу частоти деяких загальноновизнаних чинників ризику у розвитку ІМ (артеріальна гіпертензія (АГ), гіподинамія, ожиріння, куріння, цукровий діабет) виявлено, що АГ мала місце лише у 30,1 % пацієнтів основної групи, гіподинамія у – 18,8 %, ожиріння – у 16,1 %, курили – 75,3 % осіб, а цукровий діабет – у 5,7 % осіб. Разом з тим, у групі порівняння ці показники були достовірно вищі: відповідно АГ – 67,2 %, гіподинамія – 50,4 %, ожиріння – 58,8 %, курили – 33,6 %, цукровий діабет – 17,6 % ( $p < 0,001$ ).

Згідно з даними деяких дослідників [3, 4], головним чинником щодо ризику розвитку ІМ у осіб молодого віку є зміни в геномі. Досліджуючи спадкову схильність до наведеної патології, нами отримано наступні дані: захворювання серцево-судинної системи (ІМ, інсульт) виявлено в сімей-

ному анамнезі у 52,2 % пацієнтів основної групи і у 21 % групи порівняння ( $p < 0,01$ ).

На наступному етапі дослідження оцінювали тяжкість перебігу ІМ за ступенем ГСН за класифікацією Killip. Так, в основній групі ГСН Killip I реєструвалась у 16,1 % хворих, Killip II – у 21,5 %, Killip III – у 37,6 %, Killip IV – у 24,7 % пацієнтів. Разом з тим, у групі порівняння ГСН Killip I зафіксовано у 25,2 % хворих, Killip II – у 47,1 %, Killip III – у 16,8 %, Killip IV – у 10,9 % пацієнтів, що дає підстави говорити про більш тяжкий перебіг ІМ поєданого з ГСН у хворих молодого віку.

Аналіз вмісту ліпідів у пацієнтів основної групи (I) та групи порівняння (II) показав, що вміст загального холестерину (ХС) в плазмі крові був достовірно більшим у пацієнтів II групи ( $235,23 \pm 22,82$  мг/дл) порівняно з пацієнтами I групи ( $187,91 \pm 12,97$  мг/дл,  $p < 0,05$ ). Вміст тригліцеридів був дещо більшим у пацієнтів II групи ( $228,36 \pm 46,42$  мг/дл) порівняно з особами I групи ( $182,85 \pm 24,06$  мг/дл,  $p > 0,2$ ), хоча дані достовірно не розрізнялися. При аналізі змін складу фракцій ліпопротеїнів в плазмі крові у обстежених пацієнтів виявлено, що вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) був знижений в обох групах та складав  $45,87 \pm 10,19$  мг/дл та  $38,45 \pm 8,67$  мг/дл ( $p > 0,5$ ) у осіб I та II груп, відповідно. Вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) був достовірно більшим у пацієнтів II групи ( $167,72 \pm 18,39$  мг/дл) порівняно з хворими I групи ( $122,73 \pm 14,11$  мг/дл,  $p < 0,05$ ) та перевищував нормативні значення в обох групах.

Таким чином, у пацієнтів I та II груп спостерігалось збільшення рівня загального ХС, ТГ та дисліпопротеїдемія у вигляді зменшення ЛПВЩ та збільшення ЛПНЩ. Вміст загального ХС та ЛПНЩ був достовірно вищим у пацієнтів II групи, що говорить про більш суттєве порушення ліпідного обміну у осіб старшого віку. Рівень ТГ був дещо вищим у пацієнтів II групи, хоча дані достовірно не розрізнялися. Отримані нами дані знаходять підтвердження в роботах інших дослідників [8], які вказують на те, що гіперхолестеринемія є фактором ризику виникнення ІМ.

Всім хворим проводилася ехокардіографія (ЕхоКГ) в стані спокою та на фоні антиортостатичного навантаження. В I групу увійшли пацієнти, в яких фракція викиду (ФВ) після проведення стрес-тесту зростала більше ніж на 10 %, за віковим розподілом це були пацієнти переважно старшого віку. В II групі ФВ змінювалась в межах  $\pm 10$  %. Серед хворих III групи спостерігалось зниження ФВ більше ніж на 10 % (переважно пацієнти молодого віку). Виділяли наступні типи геометрії ЛШ: нормальна геометрія (I тип), – ексцентричне ремоделювання (IV тип) та концентрична гіпертрофія (III тип).

У хворих I групи в  $93,5 \pm 4,4$  % випадків спостерігався I тип і в  $6,5 \pm 4,4$  % випадків – IV тип геометрії ( $p < 0,001$  порівняно з I типом). У хворих II групи в  $73,3 \pm 4,0$  % випадків відмічався I тип геометрії ЛШ ( $p < 0,001$ , порівняно з I групою), в  $3,4 \pm 1,7$  % випадків – III тип і в  $23,3 \pm 3,9$  % випадків – IV тип ( $p < 0,01$ , відповідно). В III групі I тип реєструвався у  $68,9 \pm 4,5$  % хворих ( $p < 0,001$ , порівняно з I групою), III тип – у  $7,5 \pm 2,6$  % обстежених ( $p > 0,1$ , порівняно

з II групою) та IV тип – у  $23,6 \pm 4,1$  % хворих ( $p < 0,01$ , порівняно з I групою).

При антиортостатичному навантаженні мала місце зміна геометрії ЛШ. Так, I тип спостерігався у всіх хворих I групи. В II групі кількість хворих з I типом геометрії ЛШ зменшувалась до  $40,0 \pm 4,5$  % ( $p < 0,001$ ), суттєво не змінювалась з III типом, і складала  $1,7 \pm 1,2$  % ( $p > 0,5$ ) та збільшувалась з IV типом до  $58,3 \pm 4,5$  % ( $p < 0,001$ ). У хворих III групи також відбувалося значне зменшення хворих з I типом геометрії ЛШ ( $17,9 \pm 3,7$  %,  $p < 0,001$ ) на фоні об'ємного навантаження та зростання кількості хворих з IV типом ( $76,4 \pm 4,1$  %,  $p < 0,001$ ). Достовірних змін кількості хворих з III типом геометрії ЛШ при антиортостатичному навантаженні не реєструвалося ( $5,7 \pm 2,3$  %,  $p > 0,5$ ).

Таким чином, прояви ремоделювання у хворих з різними типами гемодинаміки неоднозначні, спостерігаються вже при першому обстеженні та тісно пов'язані зі змінами скоротливої функції ЛШ [6].

**ВИСНОВКИ** 1. Розвитку інфаркту міокарда з гострою серцевою недостатністю у молодих людей (до 45 років) значно частіше, ніж у старших, передують куріння та спадковість, тоді, як стабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія та цукровий діабет зустрічаються значно рідше. 2. Інфаркт міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю має більш тяжкий перебіг у пацієнтів молодого віку. 3. У всіх обстежених пацієнтів спостерігаються зміни ліпідного спектру крові, однак у хворих старшого віку ці зміни носять більш виражений характер. 4. Прояви раннього ремоделювання лівого шлуночка серця носять більш виражений характер у пацієнтів молодого віку.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** Не викликає жодних сумнівів необхідність продовження пошуку чинників ризику щодо розвитку ІМ в осіб молодого віку, що дасть змогу поліпшити його профілактику.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов І.А., Попов Л.В., Березовцев І.Г., Стоногин А.В., Травин Н.О. Особенности хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца молодого возраста // Кардиология. – 2004. – № 1. – С.21 – 26.
2. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому (до 10-річчя Академії медичних наук України) // Укр. Кардіол. Журн. – 2003. – №2. – С. 62-66.
3. Михайлов А.А. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 2. – С.68-73.
4. Abraham W.T. Diabetes, hypertension, and renal insufficiency in post-myocardial infarction cardiovascular risk // Rev. Cardiovasc. Med. – 2004. – № 4. – P. 30-36.
5. Candell Riera J. Risk stratification after acute myocardial infarction // Rev. Esp. Cardiol. – 2003. – Vol. 3, № 56. – P. 303-313.
6. Coletta C., Sestili A., Seccareccia F. et al. Influence of contractile reserve and inducible ischaemia on left ventricular remodelling after acute myocardial infarction // Heart. – 2003. – Vol. 89, № 10. – P. 1138-1143.
7. Conti R.A., Solimene M.C., da Luz P.L. et al. Comparison between young males and females with acute myocardial infarction // Arq. Bras. Cardiol. – 2004. – 79 (5). – P. 510-525.
8. DeCara J.M. Noninvasive cardiac testing in women // J. Am. Med. Women. Assoc. – 2003. – V. 58, № 4. – P. 254-263.
9. Gerdtham U.G., Zethraeus N. Predicting survival in cost-effectiveness analyses based on clinical trials // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 507-512.

**Скрипник Н.В., Боцюрко В.І., Бабенко І.Г., Костицька І.О.**  
**ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ**

**Івано-Франківський державний медичний університет**

ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ – Представлено сучасний погляд на патогенетичні механізми розвитку метаболічного синдрому, алгоритми діагностики синдрому інсулінорезистентності та сучасної медикаментозної терапії. Обґрунтовані групи лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні складових метаболічного синдрому. Чітко визначені діагностичні критерії, що дозволяє своєчасно діагностувати патологію і призначити відповідну терапію ще до початку розвитку ускладнень.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА – Представленный современный взгляд на патогенетические механизмы развития метаболического синдрома, алгоритм диагностики синдрома инсулинорезистентности и современной медикаментозной терапии. Обоснованы группы лекарственных веществ, которые применяют при лечении составных метаболического синдрома. Четко определены диагностические критерии, которые разрешают своевременно диагностировать патологию и применить соответствующую терапию еще до начала развития осложнений.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE METABOLIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR – Current views on pathogenesis of metabolic syndrome, algorithm of diagnostics of insulin resistance syndrome and modern pharmacotherapy are presented in the article. Groups of remedies are substantiated in the treatment of metabolic syndrome elements. The diagnostic criteria are well-defined that helps to diagnose pathology and to provide treatment before the complication development.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, діагностика, лікування, профілактика.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, диагностика, лечение, профилактика.

**Key words:** metabolic syndrome, diagnostics, treatment, prevention.

Метаболічний синдром (МС) – це мультифакторний клінічний стан, обумовлений комплексом генетичних, гемодинамічних, нейрогуморальних особливостей та способом життя людини. Цей синдром відомий ще й під назвами “синдром Х” (G.M. Reaven, 1988), “синдром Ривена”, “метаболічний синдром” (M.Henefeld, W.Leonhardt, 1980), “метаболічний трисиндром” (J.P.Camus, 1966), “синдром достатку” (H.Mehner, H. Kuhlmann, 1968), “смертельний квартал” (D.Karlan, 1989). В 1988 році G.M. Reaven сформулював концепцію “синдрому Х”, у який включив тканинну інсулінорезистентність (ІР), гіпертригліцеридемію, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і артеріальну гіпертензію (АГ). Він же запропонував вперше гіпотезу про інсулінорезистентність, як основну причину розвитку метаболічного синдрому. В 1989 році D. Karlan назвав його образно “смертельним кварталом” (ожиріння, АГ, цукровий діабет (ЦД), гіпертригліцеридемія). Критерії метаболічного синдрому були уточнені Національним інститутом здоров’я США 2001 року.

Класичний синдром інсулінорезистентності - це кластер таких патологічних станів:

- інсулінорезистентність (гіперінсулінемія та ЦД 2 типу або порушення толерантності до вуглеводів);
- ожиріння (переважно абдомінального типу);
- дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності);
- артеріальна гіпертензія.

Частота поєднання двох або трьох головних компонентів сягає 30 %. Нерідко основні компоненти МС є складовою захворювань і станів, які погіршують перебіг МС. В індустриальних країнах серед населення старшого 30 років поширеність МС складає приблизно 10–20 %. Комплекс метаболічних порушень частіше зустрічається серед чоловіків, у жінок частота зростає в менопаузальному періоді.

Критерії метаболічного синдрому [Рекомендації Національного Інституту здоров’я США (2001) і Української асоціації кардіологів (2004)]:

- Надлишкова маса тіла або абдомінальне ожиріння: об’єм талії >102 см у чоловіків і >88 см у жінок.
- Артеріальна гіпертензія: АТ ?130/85 мм. рт. ст.
- Дисліпідемія: рівень ТГ ? 1,7 ммоль/л; рівні ХС ЛПВЩ < 1,04 ммоль/л для чоловіків і 1,29 ммоль/л для жінок.
- ЦД 2 типу або порушення толерантності до вуглеводів.
- Інсулінорезистентність. Рівень глюкози натще ? 6,1 ммоль/л.

В сучасному трактуванні під *інсулінорезистентністю* слід розуміти первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням утилізації глюкози і хронічною компенсаторною гіперінсулінемією.

*Патогенетичні основи метаболічного синдрому.*

Протягом років, які передують маніфестації діабету, інсулінорезистентність є прихованою, спостерігається тільки незначне та помірне збільшення рівня інсуліну. Тільки тоді, коли у цих пацієнтів вже вичерпано внутрішні резерви організму щодо компенсації інсулінорезистентності, а функція  $\beta$ -клітин зменшена приблизно на 50 %, у них розвивається ЦД 2 типу.

В основі розвитку цукрового діабету 2 типу, як компонента метаболічного синдрому лежить патологічний процес – інсулінорезистентність периферійних тканин, наслідком якої є гіперінсулінемія.

Гіперінсулінемія запускає цілий каскад реакцій, які призводять до підвищення *артеріального тиску*: підвищується активність симпатичної нервової системи і концентрація катехоламінів в крові, що призводить до збільшення серцевого викиду і спазму судин; підвищується реабсорбція натрію в нирках, що призводить до розвитку гіперволемії і підвищення вмісту натрію і кальцію в стінках судин та їх спазму; інсулін, як мітогенний фактор, посилює проліферацію гладком’язових клітин судин, що змушує їх просвіт і підвищує загальний периферичний опір; інсулін блокує активність Na-K-АТФ-ази і Ca-Mg-АТФ-ази, що підвищує внутрішньоклітинний вміст натрію і кальцію. Внаслідок накопичення цих електролітів в судинній стінці підвищується її чутливість до дії судинозвужуючих агентів.

Провідну роль у розвитку ІР відіграє *абдомінальне ожиріння*, яке є самостійним фактором ризику розвитку цукрового діабету, ІХС, АГ. Жирова тканина, що знаходиться у висцеральній ділянці, відрізняється високою гормонально-метаболічною активністю. Тому таке її надлишкове відкладання визначає високий ризик розвитку АГ, гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії і порушення вуглеводного обміну. Відомо, що абдомінальний жир, тобто жир сальника і жир брижі, легко піддається дії ліполітичних факторів, наприклад, при стресі. При цьому в кровотік викидається значна кількість неестерифікованих (вільних) жирних кислот, що надходять до печінки по порталній вені. Тут вони утилізуються двома шляхами: перетворюються в глюкозу в процесі глюконеогенезу або використовуються в процесі синтезу тригліцеридів. У результаті цього з печінки до кровотоку надходить надлишкова кількість глюкози, після чого розвивається гіперінсулінемія та інсулінорезистентність тканин. Підвищений синтез тригліцеридів у печінці призводить до посилення синтезу апо- $\beta$ -ліпопротеїдів і надходження до кровотоку збагачених тригліцеридами ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Розвивається гіпертригліцеридемія, що при активному процесі ліпопротеїдліполізу і в результаті дії печінкової ліпази призводить до утворення частин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які мають підвищену атерогенність. Жирова тканина продукує гормон *лептин*, названий “голосом ситої



жирової тканини”, який бере участь у регуляції апетиту та насичення.

Як виявити ожиріння?

$$IMT = \frac{\text{Маса тіла (кг)}}{\text{Зріст (м)}}^2$$

Діагностичне значення показників індексу маси тіла

< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	Недостатня маса тіла
18,5 – 24,9 кг/м <sup>2</sup>	Нормальна маса тіла
≥ 25,0 кг/м <sup>2</sup>	Надмірна маса тіла
25,0 – 29,9 кг/м <sup>2</sup>	Початкова стадія ожиріння
30,0 – 34,9 кг/м <sup>2</sup>	Ожиріння I ступеня
35,0 – 39,9 кг/м <sup>2</sup>	Ожиріння II ступеня
≥ 40,0 кг/м <sup>2</sup>	Ожиріння III ступеня

Для характеристики маси тіла використовують індекс маси тіла (ІМТ) або індекс Кетле, який розраховують як відношення маси тіла до зросту:

Ожиріння є одним із факторів ризику серцево-судинних захворювань, в тому числі АГ. Воно є причиною порушення чутливості тканин до інсуліну, тобто одним із пускових механізмів ІР. З цієї причини хворому необхідно рекомендувати низькокалорійну дієту, фізичну активність (якщо дозволяє стан) з метою зменшення маси тіла.

Як виявити інсулінорезистентність?

Ознакою зниження тканинної чутливості до інсуліну (інсулінорезистентності) є компенсаторна гіперінсулінемія, яка використовується як маркер резистентності до інсуліну.

Інсулінорезистентність можна визначити за непрямыми показниками:

- рівень базальної інсулінемії;
- індекс Саго – відношення глюкози (ммоль/л) до рівня інсуліну натще (мОд/мл) – в нормі перевищує 0,33;
- критерій Нома – показник чутливості тканин до інсуліну

$$\text{Нома IR} = \frac{\text{рівень інсуліну натще (мОд/мл)} \times \text{рівень глюкози натще (ммоль/л)}}{22,5}$$

Норма: не вище 2,77, вище – інсулінорезистентність.

Критерії діагностики цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії (ВООЗ, 1999)

Концентрація глюкози у ммоль/л	Цукровий діабет	Порушення толерантності до глюкози	Порушена глікемія натще
Натще	> 6,1	< 6,1	>5,6 і < 6,1
Через 2 год після навантаження глюкозою	11,1	< 11,1	< 7,8

Критерії компенсації цукрового діабету (ВООЗ, 1999)

Показник	Добрий	Задовільний	Декомпенсація
Глюкоза ммоль/л, натще після їди	4,4 – 6,1 5,5 – 8	6,2 – 7,8 8,1 - 10	>7,8 >10
Hb A1c, %	< 6,5	6,5 – 7,5	>7,5
Холестерин сироватки, ммоль/л	< 5,2	5,2 – 6,5	> 6,5

Діагностичне значення ліпідного профілю.

Для оцінки порушень ліпідного обміну рекомендовано проводити лабораторне визначення рівня загального ХС, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Кількісні характеристики лабораторних показників ліпідного обміну, які протягом останніх 50 років вважалися нормою, зазнали значних змін. Вважається, що в загальній популяції рівень сироваткового ХС повинен бути

нижче 5 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ – нижче 3 ммоль/л (115 мг/дл). У зв'язку з цим, доречно згадати про просте мнемонічне правило «п'ятірки», що допомагає легко запам'ятати орієнтовні значення нормального ліпідного спектра крові. Відповідно до нього загальний ХС повинен бути нижче 5 ммоль/л, індекс атерогенності – нижче 4, ХС ЛПНЩ – нижче 3 ммоль/л, ТГ – нижче 2 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – вище 1,1 ммоль/л.

Для пацієнтів з клінічними проявами ІХС та інших серцево-судинних (СС) захворювань, а також для хворих на ЦД цільові рівні повинні бути ще нижчими: для загального ХС – нижче 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), для ХС ЛПНЩ – нижче 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), тригліцериди – нижче 1,7 ммоль/л, ХЛПВЩ – вище 1,1 ммоль/л.

Рівні ХС ЛПВЩ < 1,1 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок, а також ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) є маркерами підвищеного кардіоваскулярного ризику.

### ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Інсулінорезистентні особи незалежно від наявності виражених клінічних ознак захворювання підлягають обов'язковому профілактичному лікуванню впливу. Основна мета лікування хворих з МС – максимальне зниження загального ризику серцево-судинної захворюваності і летальності.

В профілактиці, а також в комплексній терапії метаболічного синдрому можуть використовуватись:

I. Нефармакологічні методи лікування і профілактики: дієта, фізична активність, фітотерапія, освіта і самоосвіта.

II. Фармакологічні методи лікування: цукрознижувальні препарати, корекція гіперліпемії: фібрати, статини, адсорбенти жовчних кислот, нікотинава кислота, пробукол, корекція артеріальної гіпертензії: інгібітори АПФ, постсинаптичні б-адреноблокатори, діуретики, антагоністи ангіотензин II рецепторів, антагоністи кальцію, вплив на систему гемокоагуляції.

Щоб зменшити ІР і гіперінсулінемію та компенсувати порушення ліпідного і вуглеводного обміну, при лікуванні хворих з МС активно застосовується медикаментозна терапія, яка здатна впливати на ІР. Це насамперед метформін (сіофор, діаформін).

Метформін повинен розцінюватись як першочерговий засіб у лікуванні хворих на ЦД 2 типу із ожирінням, ІХС та артеріальною гіпертензією у випадках неефективності дієто-терапії і фізичного навантаження. Доза препарату повинна підбиратись індивідуально. Початкова доза 500 або 850 мг/добу, максимальна доза не більше 3000 мг. Відсутність ефекту протягом 4-х тижнів є показанням до його комбінування із сульфаніламідними препаратами. З побічних ефектів метформіну слід вказати на часте випорожнення, диспепсичні явища (металевий присмак в роті, нудоту, анорексію), що спостерігаються у 5-20 % пацієнтів на початку терапії і потім самостійно зникають через декілька днів. Приблизно 5 % хворих взагалі не переносять препарат. Алергічні реакції у вигляді шкірних висипань зустрічаються рідко. Ризик розвитку лактацидозу при лікуванні метформіном в 50 разів нижчий, ніж при вживанні фенформіну.

Препарати тiazолідиндіонового ряду увійшли в клінічну практику лише за останні роки. Як і бігуаніди, ці препарати не стимулюють секрецію інсуліну, але підвищують чутливість до нього периферичних тканин. Сполуки цього класу виступають у ролі агоністів ядерних PPAR-g рецепторів (peroxisome proliferation-activated receptor). PPAR-g рецептори присутні в жировій, м'язовій тканинах і в печінці. Препарати цього класу можуть застосовуватися у поєднанні з похідними сульфанілсечовини, інсуліном або з метформіном. Поєднання з метформіном обгрунтоване у зв'язку з тим, що дія бігуанідів більше скерована на пригнічення

глюконеогенезу, а дія тіазолідиндіонів – на підвищення периферичного засвоєння глюкози. Гіпоглікемії вони практично не спричинюють (але як і бігуаніди, здатні підвищувати частоту гіпоглікемії у поєднанні з секретогогами). На сьогодні в Україні зареєстровано препарат *авандія* з групи розіглітазону та піоглітазон. Авандія знижує резистентність до інсуліну і зберігає функцію в-клітин, забезпечуючи таким чином кращий і більш тривалий контроль за рівнем глюкози. Завдяки своєму механізму дії авандія володіє потенціалом сповільнювати прогресування ЦД типу 2, тобто впливає патогенетично на причини діабету, а не просто знижує рівень глюкози. Авандію можна призначати один раз на добу (таблетки по 4 мг). Основні ефекти препарату досягаються за рахунок поєднання таких чинників: збільшення числа метаболічно активних адіпоцитів, чутливих до інсуліну; збільшення захоплення глюкози жировою тканиною і зниження вмісту ВЖК; збільшення захоплення глюкози скелетними м'язами; збереження функції в-клітин; зниження викиду глюкози печінкою. Авандія знижує резистентність до інсуліну, відновлюючи здатність печінки, жирової тканини і м'язів реагувати на інсулін і таким чином забезпечує контроль за рівнем глюкози.

При неефективності таблетованих цукрознижувальних препаратів у ряді випадків хворим на ЦД 2 типу необхідно призначати *інсулін*. Це можна робити на початку захворювання при первинній сульфамілідорезистентності або після тривалого перебігу захворювання у зв'язку з формуванням вторинної сульфамілідорезистентності. Інсулінотерапія рекомендується також у випадках наявності протипоказань до призначення цукрознижувальних таблетованих препаратів (наприклад, при тяжких захворюваннях печінки, нирок). При цьому призначення інсуліну проводиться відповідно до загальних принципів проведення інсулінотерапії, рекомендується поєднання інсулінів короткої дії і пролонгованих форм препарату. Слід зазначити, що особам похилого віку варто надзвичайно обережно призначати інсулін, з огляду на небезпеку розвитку гіпоглікемічних реакцій. У пацієнтів з надлишковою масою тіла, у яких є ендогенна інсулінорезистентність, часто для досягнення задовільного цукрознижувального ефекту необхідне призначення великих доз інсуліну. Тому перед вирішенням питання про перехід на інсулінотерапію у хворих з ожирінням варто використовувати всі інші наявні в лікарському арсеналі способи лікування і перш за все спробувати досягти зниження маси тіла хворого. Не існує єдиного підходу щодо поєднання інсуліну і пероральних цукрознижувальних препаратів. У ряді клінік при переведенні хворих на інсулінотерапію поряд з інсуліном призначають невеликі дози таблетованих засобів, які пацієнт приймав раніше.

Таким чином, на сьогодні в арсеналі лікарів-ендокринологів є різноманітні цукрознижувальні пероральні засоби, застосування яких у режимі монотерапії чи в комбінації, а також разом з інсуліном дозволяє досягти стійкої компенсації вуглеводного обміну в хворих на ЦД 2 типу і цим запобігти розвитку хронічних ускладнень захворювання.

#### Лікування дисліпідемії при цукровому діабеті 2 типу

Група експертів Європейського товариства із вивчення атеросклерозу сформулювала 7 "золотих" правил при дисліпідемії: зменшити загальне вживання жирів; різко низити вживання насичених жирних кислот (тваринні жири, вершкове масло, сметану, яйця), оскільки вони сприяють виникненню ДЛП; збільшити вживання продуктів, які містять значну кількість ненасичених жирних кислот (рослинні масла, риба, птиця, морські продукти), оскільки вони знижують рівень ліпідів у крові; збільшити вживання клітковини і складних вуглеводів (овочі, фрукти), кількість клітковини в дієті повинна складати 35 г/добу; для приготування їжі слід використовувати не вершкове масло, а рослинне, різко зменшити вживання продуктів,

багатих на холестерин, обмежити кількість кухонної солі в їжі (до 3–5 г на добу)

*Правила лікування дисліпідемії:* розпочинають терапію з початкових доз препаратів; при відсутності ефекту від початкової дози підвищують її не раніше, ніж через 2–3 місяці лікування; переходять до комбінованої терапії тільки після неефективності максимальної дози при монотерапії протягом не менше 2 місяців; максимально використовують ефекти немедикаментозних засобів (дієта, фізичні вправи); усунення факторів ризику; лікування основного захворювання – цукрового діабету.

Терапія повинна бути довготривалою, ідеально – постійною.

Контроль за вмістом ліпідів сироватки крові слід здійснювати при первинному звертанні до лікаря, потім щорічно у випадку виявлення нормального ліпідного спектру крові та 1 раз на 3–6 місяців при виявленні гіперліпідемії.

Особливості антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет в поєднанні з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця

Сучасні групи антигіпертензивних препаратів для хворих з метаболічним синдромом

1. Діуретики: фуросемід, верошпірон, торасемід, індапамід.
2. Інгібітори АПФ: каптоприл, еналаприл (берліприл), лізиноприл, престаріум (періндоприл), моексиприл, липрил, лізорил, ноліпрел (періндоприл + індапамід) та ін.
3. Антагоністи кальцію: амлодипін, леркамен (леркандипін), лаціпіл (лацидипін), норваск (амлодипін).
4. Антагоністи рецепторів до ангіотензину II: кандесар (кандесартан), апровель (ірбесартан) та ін.
5. Препарати центральної дії: селективні агоністи імідазолінових рецепторів- фізіотенз (моксонідин), стимулятори  $\beta_2$ -адренорецепторів в стовбурі мозку - естулік (гуанфацін).
6. Альфа – адреноблокатори: празозин, доксазозин (кардура, камірен), теразозин, дальфаз (альфузозин).
7. Селективні  $\beta$ -адреноблокатори: небілет (небіволол), корвітол (метапролол), локрен (бетасолол), конкор (бісопролол).

Вибір антигіпертензивного препарату для хворих з метаболічним синдромом: висока антигіпертензивна активність при мінімумі побічних ефектів; покращувати чутливість тканин до інсуліну, не порушувати вуглеводний обмін, не збільшувати інсулінорезистентність; не порушувати ліпідний спектр крові або бути метаболічно нейтральним; володіти кардіопротекторною та нефропротекторною дією; не погіршувати перебігу інших (не судинних) ускладнень цукрового діабету.

*Антитромбоцитарні засоби* зменшують ризик виникнення тромбоемболічного тромбу на ранніх етапах тромбоутворення і цим запобігають розвитку гострих коронарних синдромів та інших атеротромботичних ускладнень. Серед антитромбоцитарних засобів у хворих на ІХС "золотим" стандартом, як і раніше, залишається *ацетилсаліцилова кислота*.

Піти далі від аспірину було мрією кардіологів кінця другого тисячоліття. У третє тисячоліття ми ввійшли з клопідогрелем. Результати дослідження CAPRIE (1996), проведеного серед 19185 хворих на ІХС, показали, що *клопідогрель (плав ікс)* ефективніше, ніж аспірин, зменшував (на 8,7 %) частоту розвитку СС смертності, ІМ, інсульту. Він краще переносився хворими. Недоліком, що обмежує його застосування, є висока вартість препарату, що спричинює більш широке призначення аспірину навіть у розвинутих країнах. Відповідно до сучасних рекомендацій, усім хворим на ІХС для проведення тривалої профілактики СС ускладнень призначають ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75–100 мг/добу (за відсутності протипоказань). У клінічних ситуаціях, коли необхідно швидко

досягти антитромботичного ефекту (гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт), дозу збільшують до 160 мг/добу. При неможливості чи неефективності застосування аспірину як альтернатива використовується клопідогрель у дозі 75 мг/добу. Комбінована терапія аспірином і клопідогрелем більш ефективна порівняно з терапією тільки аспірином і виправдана в хворих на ІХС з високим ризиком ускладнень (ураження коронарних артерій, ІХС із супутнім ЦД), а також для профілактики СС ускладнень після ревазуляризації (балонування, стентування коронарних артерій). Призначення клопідогрелю в першій дозі 300 мг з наступним переходом до 75 мг/добу, а також комбінація клопідогрелю з аспірином більш ефективні порівняно з лікуванням тільки аспірином хворих з гострим коронарним синдромом. У осіб, що перенесли ІМ, за наявності протипоказань до приймання аспірину і клопідогрелю, рекомендується *варфарин*. На відміну від клопідогрелю, роль тиклопідину у лікуванні хворих на ІХС точно не визначена, навіть для пацієнтів, що перенесли ІМ. У кількох дослідженнях *тиклопідин* показав переваги порівняно з аспірином у попередженні ішемічних мозкових інсультів. Комбінація аспірину в низькій дозі і *дипіридамолу* (200 мг) розглядається як прийнятний варіант початкової терапії в пацієнтів, що перенесли ішемічні церебральні інсульти, причиною яких не були емболі з порожнини серця.

**ВИСНОВКИ** Якими б не були причини розвитку МС, з клінічної точки зору хворі з проявами синдрому повинні спостерігатися терапевтами, ендокринологами і кардіологами. З практичної точки зору це означає, що коли хворий з абдомінальним ожирінням звертається до терапевта чи кардіолога з приводу АГ, ІХС або гіперхолестеринемії, то ці фахівці повинні бути націлені на активне виявлення в даного хворого проявів МС, і насамперед порушення толерантності до вуглеводів або ЦД 2 типу.

Аналогічно, якщо такий хворий звертається до ендокринолога з приводу ЦД, ендокринолог повинен бути націлений на активне виявлення АГ, ІХС, порушення ліпідного обміну тощо. Слід також відзначити, що повна форма МС зустрічається так часто, як і окремі його складові. Таким чином, хоча МС або синдром ІР поки що не можна вважати окремою нозологічною формою, існують вагомі підстави для діагностики та лікування його з урахуванням метаболічних взаємозв'язків між його окремими компонентами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина. – 2002. – 751 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина. – 2000. – 630 с.

3. Дядык А.И., Багрий А.Э. Артериальные гипертензии в современной клинической практике. – Донецк: КП "Регион". – 2002. – 291 с.
4. Эндокринология / За редакцією П.М.Боднара. – Київ: Здоров'я. – 2002. – 507 с.
5. Европейське Товариство Гіпертензії і Європейське Товариство Кардіологів. Рекомендації 2003 року по діагностиці, лікуванню і профілактиці артеріальної гіпертензії. – 27 с.
6. Кеттайл В., Арки Р. Патофизиология эндокринной системы. – С.Пб.: Невский диалект. – 2001. – 217 с.
7. Лавин Н. Эндокринология. – М.: Практика. – 2000. – 1128 с.
8. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
9. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті: Навчальний посібник. – Львів: „Галицька видавничча спілка”, 2005. – 167 с.
10. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: Навчальний посібник. – Київ-Чернівці, 2005. – 185 с.
11. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром Харків: Гриф, – 2002. – 250 с.
12. Felber J.P. et al. Insulin and blood pressure in the obesity // Diabetologia. – 1995. – P. 1220-1228.
13. Filer J.S. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60 th scientific sessions of the American diabetes association. June 13, 2000; San-Antonio, Texas.
14. Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris // Arterioscl. Thromb. – 1993. – 13. P. 1865–1873.
15. Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R., Stokes J., Kreger B.E. Higgis in regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // J. Clin. Epidemiol. – 1991. – 44, N 2. – P. 183–190.
16. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988 Dec. – 37, N12. – P. 1595–1607.
17. Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease // Amer. Heart J. – 1991. – P. 1283–1288.
18. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension < insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome x" // Amer. J. Hypertens. – 1993. – 6, N 4. – P. 1235–1245.
19. Richard P. Donahue, Trevor J. Orchard. Hyperinsulinemia and resistance // Associations with cardiovascular and disease cardiovascular risk factors. – 1993. – 1. – P. 12–18.
20. Schrier R.W., Estacio R.O. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension // N. Engl. J. Med. – 2000. – 343. – P. 1969.
21. Sowers J.R. Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) // Am. J. Cardiol. – 1998. – 82. – P. 15R–19R.
22. UK Prospective diabetes study group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // BMJ. – 1998. – 317. P. 713–720.
23. Wassertheil-Smoller S., Oberman A., Blaufox M.D., Davis B., Langford H. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) study. Final results to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life // Am. J. Hypertens. – 1992. – 5. – P. 37-44.

## ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОТАБЛЕТОК СТЕВІЇ «СТЕВІЯСАН» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОТАБЛЕТОК СТЕВІЇ «СТЕВІЯСАН» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ – Доведено доцільність сумісного використання фітотаблеток стевії «Стевіасан» і мінерально-вітамінного комплексу теравіт для корекції мінерального обміну, імунного статусу, синдрому перекисного окислення ліпідів та активації антиоксидантного захисту в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит, особливо з інкреторною недостатністю підшлункової залози (панкреатогенний цукровий діабет).

ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОТАБЛЕТОК СТЕВИИ «СТЕВИАСАН» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА – Доказана целесообразность совместного применения фитотаблеток стевии «Стевиасан» и минерально-витаминного комплекса теравит для коррекции минерального обмена, иммунного статуса, синдрома перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной защиты в комплексном лечении больных с хроническим панкреатитом, особенно с инкреторной недостаточностью поджелудочной железы (панкреатогенный сахарный диабет).

APPLICATION OF STEVIA PHYTOTABLETS «STEVIASAN» IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS – The expediency of Stevia phytotablets “Steviasan” and mineral-vitamin complex Teravit joint using for the mineral exchange, immune status and lipid peroxidation syndrome correction, activation of antioxidant protection in complex treatment of the patients with chronic pancreatitis especially with the incretoric pancreatic deficiency (pancreatogenic diabetes mellitus) is proved.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, мінеральний обмін, перекисне окислення ліпідів, теравіт, фітотаблетки стевії «Стевіасан».

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, минеральный обмен, перекисное окисление липидов, теравит, фитотаблетки стевии «Стевиасан».

**Key words:** chronic pancreatitis, mineral exchange, lipid peroxidation, Teravit, phytotablets of Stevia “Steviasan”.

**ВСТУП** Через хронічний панкреатит (ХП) у хворих часто спостерігається наявним синдромом полінутриєнтної недостатності як екзогенного, так і ендегенного генезу. Це спричинюється недостатнім надходженням нутрієнтів з їжею внаслідок вимушених дієтичних обмежень через наявність больового синдрому та підвищеного потребую в харчових речовинах із зниженням резистентності організму при ХП [4]. Організм пацієнтів з ХП потребує підвищеного введення аскорбінової кислоти, тіаміну, рибофлавіну та нікотинової кислоти внаслідок гіпоксії паренхіми підшлункової залози (ПЗ), порушення мікроциркуляції та окисно-відновних процесів в клітинах ПЗ, зниження резистентності клітинних мембран [6]. Внаслідок оксидативного стресу при ХП та виснаження антиоксидантної системи виникає потреба у введенні альфа-токоферолу, ретинолу, каротинів, аскорбіни, цинку, міді, селену та ін.). При ХП також має місце дефіцит специфічного і неспецифічного імунітету, що теж потребує корекції жиророзчинними вітамінами Е, А, Д<sub>3</sub>. За умов порушення екскреторної функції ПЗ часто виникають явища мальабсорбції, мальдигестії та стеатореї, а це знижує надходження та засвоєння мінералів і вітамінів [3, 5]. Наведені факти свідчать про доцільність застосування в лікуванні ХП препаратів полімінерального та полівітамінного спектру, а також засобів для стимуляції обмінних процесів [6]. Виконані нами раніше дослідження з використання полівітамінно-мінерального препарату теравіт показали достовірний позитивний вплив даного засобу на клінічні прояви ХП, показники синдрому пероксидації, мінерального складу крові, активації системи антиоксидантного захисту, а також – супутнього остеопорозу [1, 8]. Однак при лікуванні найбільш проблемних хворих на ХП із порушенням інкреторної функції ПЗ у формі панкреатогенного цукрового діабету (ЦД), який ускладнює клінічний перебіг ХП, посилює полінутриєнтну недостатність і трофо-

логічні розлади, використання теравіту виявилось недостатньо ефективним [2]. Для посилення дієвості комплексної корекції вищезазначених порушень для хворих на ХП із супутнім ЦД ми запропонували використати фітотаблетки стевії «Стевіасан».

**Мета дослідження** – довести доцільність використання фітотаблеток стевії «Стевіасан» в комплексному лікуванні хворих на ХП із порушенням інкреторної функції ПЗ для корекції клінічних проявів, імунного статусу, мінерального обміну, синдрому пероксидації та активації антиоксидантного захисту.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Об'єктом нашого дослідження був 41 пацієнт з ХП. Вік хворих – від 18 до 65 років, чоловіків 21, жінок – 20. Діагноз ХП встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів (наявність больового, диспептичного, зовнішньосекреторної недостатності, алергічного, астеновегетативного, ентеропанкреатичного синдромів та синдрому ендокринних порушень), лабораторних даних (в тому числі амілаза крові, діастаза сечі, фекальна еластаза-1, глікемічний профіль), результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопії [9]. Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА), стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – за рівнем супероксиддисмутази (СОД), каталази (визначали спектрофотометричним методом), мінеральний обмін – за рівнем Fe, Mg, P, Ca (визначали за загальноприйнятими біохімічними методиками). Імунний статус оцінювали за показниками клітинного (кількості загальної популяції Т-лімфоцитів-CD3), гуморального (кількості зрілих В-лімфоцитів-CD72) імунітетів, рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Популяції лімфоцитів визначали в реакції непрямой імунофлюоресценції на полі-L-лізіні (модифікація М. Мента, 1983), використовуючи панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних антигенів. Рівень ЦІК в сироватці крові визначали за методом В. Гашкової (1977) в модифікації Ю. Гриневича і співавторів. (1986). Контрольна група складалася з 20 здорових осіб. Отримані результати було оброблено статистично за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критеріями Стьюдента.

Пацієнтів з ХП поділили на наступні групи порівняння за програмами корекції. I група (19 хворих, з них – 1 пацієнт з супутнім ЦД) отримувала загальноприйнятий в гастроентерології лікувальний комплекс (ЗЛ). II група (15 хворих, з них – 3 пацієнти з супутнім ЦД) – ЗЛ комплекс, посилений використанням теравіту по 1 таблетці на добу під час їжі протягом двох місяців (ЗЛ+Т). III група (7 хворих з супутнім ЦД) – ЗЛ комплекс, посилений сумісним використанням теравіту по 1 таблетці на добу під час їжі протягом двох місяців і таблеток стевії по 2 таблетки тричі на добу до або під час їжі (ЗЛ+Т+С). ЗЛ комплекс включав базисну терапію (регулятори моторики - спазмолітики та/або прокінетики, гастроцепін, H<sub>2</sub>-блокатор та/або інгібітор протонної помпи, ферменти), а також дієту, режим, симптоматичні засоби за необхідністю (седативні, антигіпоксанти, антиоксиданти, гепатопротектори, кишкові антисептики та ін.). Теравіт (SAGMEL, Inc., USA) – один із нових, гармонійно збалансованих та економічно найбільш доступних полівітамінно-мінеральних комплексів, який складається з 12 вітамінів, вітаміноподібних речовин і 13 мінералів, ми призначали хворим на ХП по 1 таблетці на добу під час або після їжі. Фітотаблетки стевії «Стевіасан» є біологічно активною харчовою добавкою вітчизняного виробництва. Вироблені із

стевії Ребоуді, «медової» південноамериканської рослини, яка в 30-ті роки була завезена до нас акад. Вавіловим, досліджена і вирощується промисловим способом в Україні. Таблетки містять комплекс дитерпенових глікозидів, флавоноїдів, амінокислот (велика кількість вільного проліну), кумарин, мікроелементи (Fe, Mg, P, Ca, K, Cu, Zn), клітковину. Лікувальну дію стевії забезпечують стевіазиди, які близькі за структурою до людських гормонів – регуляторів обмінних процесів (нормалізують рівень цукру в крові, знижують холестерин і вміст вільних радикалів, посилюють іму-

нітет, мають бактеріостатичну дію). Наявність проліну покращує продукцію колагену і зменшує його втрати з віком. Клітковина та флавоноїди нормалізують функцію кишечника і сприяють виведенню токсинів [7].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** В таблиці 1 наводимо отримані дані впливу досліджуваних лікувальних програм на деякі клінічні симптоми та синдроми у хворих на ХП, у виникненні яких в числі багатьох патогенетичних чинників слід відмітити й наявність полінутрієнтної недостатності при ХП.

**Таблиця 1. Динаміка клінічних проявів під впливом різних лікувальних комплексів**

Клінічний прояв	Групи порівняння					
	I група (n=19)		II група (n=15)		III група (n=7)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий синдром	19 (100,0)	5 (26,3)	15 (100,0)	3 (20,0)	7 (100,0)	1 (14,3)
Диспептичний синдром	17 (89,5)	5 (26,3)	14 (93,3)	0 (0)	7 (100,0)	0 (0)
Стеаторея	15 (78,9)	2 (10,5)	12 (80,0)	1 (6,7)	6 (85,7)	0 (0)
Схуднення	11 (57,9)	7 (36,8)	7 (46,7)	3 (20,0)	5 (71,4)	1 (14,3)
Анемія	11 (57,9)	8 (42,1)	8 (53,3)	2 (13,3)	6 (85,7)	0 (0)
Гіповітамінози	15 (78,9)	5 (26,3)	12 (80,0)	3 (20,0)	6 (85,7)	1 (14,3)
Гіпотонія	10 (52,6)	5 (26,3)	7 (46,7)	4 (26,7)	3 (42,9)	1 (14,3)
Дисбактеріоз	4 (21,0)	1 (5,3)	4 (26,7)	0 (0)	4 (57,1)	0 (0)
Алергічний синдром	10 (52,6)	4 (21,0)	10 (66,7)	2 (13,3)	3 (42,9)	1 (14,3)

Примітки: \* - в дужках наведені дані у відсотках (%); \*\* - клінічний прояв у хворих на ХП після лікування вважали наявним за відсутності значущої позитивної динаміки.

В результаті лікування хворих на ХП III групи ми відмітили більш значущу позитивну динаміку по елімінації проаналізованих клінічних проявів, ніж у хворих I і навіть II групи: в середньому – 75,7 % пацієнтів до 9,0 % у III групі порівняно з відповідно – 60,0 % пацієнтів і 13,3 % після лікування в II групі та з 59,7 до 24,6 % в I групі. Динаміка клінічних показників була більш вагомим в III групі корекції стосовно II і особливо I груп, тим паче вихідний стан клінічного перебігу в хворих III групи був більш тяжким.

В таблиці 2 наводимо отримані дані впливу лікувальних програм на досліджувані лабораторні показники у хворих на ХП в групах порівняння. У хворих на ХП виявлено виражену активацію процесів ПОЛ і депресію АОЗ, що характеризується збільшенням рівня МДА, зниженням каталази та СОД. Найглибші зміни цих показників спостерігали у хворих на ХП з інкреторною недостатністю (III група). Після медикаментозної корекції виявлено достовірне зниження рівня МДА

( $P < 0,05$ ) в усіх групах корекції, причому ефективність лікування була найбільш вагомим в III групі стосовно I та II груп. Разом з тим, достовірно підвищився рівень СОД в усіх групах порівняння з аналогічним рівнем ефективності ( $III > II > I$ ) і нормалізувалася активність каталази ( $P < 0,05$ ) в III групі, тоді, як в I та II – спостерігалася лише позитивна тенденція до нормалізації цього показника. Таким чином, сумісне використання біодобавки стевії з теравітом в комплексному лікуванні ХП показало вищу ефективність впливу на показники системи ПОЛ-АОЗ, ніж ЗЛ і комплекс з теравітом. Аналогічну динаміку з різним ступенем достовірності показників констатовано й стосовно кількості Т і В-лімфоцитів, ЦІК, а також досліджуваних мікроелементів (Fe, Mg, P, Ca). Важливим є той факт, що використання запропонованих програм корекції не призводило до збільшення рівнів мінералів сироватки крові вище загальноприйнятої в клініці норми, а також не викликало побічної дії в хворих на ХП.

**Таблиця 2. Динаміка досліджуваних лабораторних показників під впливом різних лікувальних комплексів**

Показник	Групи порівняння						
	Контроль (n=20)	I група (n=19)		II група (n=15)		III група (n=7)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДА, мкмоль/л	2,81±0,09	5,26±0,08	3,52±0,07*	5,29±0,08	3,28±0,06**	5,49±0,10	3,11±0,09***
Каталаза, %	17,48±0,87	27,45±0,49	22,39±0,73*	27,67±0,51	18,41±0,82**	37,88±0,87	16,03±0,88***
СОД, ум.од.	62,15±2,85	32,03±1,18	47,70±2,35*	33,13±1,09	51,40±1,37**	29,03±1,23	55,21±1,31***
CD3, %	65,21±2,80	43,16±1,95	48,56±2,36*	41,74±2,21	53,61±1,51**	40,95±2,34	57,08±1,63***
CD72, %	11,12±1,04	7,11±0,96	8,25±0,86	6,21±0,84	8,69±0,47*	6,21±0,84	9,95±0,69**
ЦІК, ум.од.	65,35±1,26	209,98±1,93	136,69±1,31*	223,35±2,38	122,81±1,29**	243,37±1,98	82,86±1,69***
Залізо, мкмоль/л	26,45±3,21	16,31±2,75	21,32±1,75*	14,45±2,41	24,22±0,91**	13,49±1,91	25,29±1,01**
Загальний кальцій крові, ммоль/л	2,35±0,11	2,11±0,07	2,29±0,06*	2,09±0,05	2,29±0,06*	1,99±0,04	2,31±0,06*
Фосфор крові, ммоль/л	1,37±0,13	1,12±0,10	1,32±0,09*	0,94±0,05	1,37±0,08*	0,92±0,12	1,49±0,07**
Магній, ммоль/л	0,98±0,03	0,82±0,05	0,95±0,07*	0,89±0,04	1,19±0,06**	0,74±0,10	1,22±0,07**

Примітки: всі показники достовірні стосовно групи контролю ( $p < 0,05$ ); \* - достовірна відмінність стосовно показників своєї групи до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - достовірна відмінність стосовно показників I групи після лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*\* - достовірна відмінність стосовно показників II групи після лікування ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ** 1. Використання теравіту по 1 таблетці на добу протягом двох місяців в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту сприяло більш ефективному впливу на досліджувані показники перекисного окислення ліпідів і системи антиоксидантного захисту, імунного статусу та мінерального обміну порівняно із загальноприйнятою терапевтичною програмою.

2. Доцільним є призначення таблеток стевії «Стевіасан» по 2 таблетки тричі на добу до або під час їди протягом двох місяців сумісно з теравітом в комплексі із загальноприйнятими лікуванням для оптимізації вищевказаних показників при лікуванні хворих з хронічним панкреатитом із супутнім панкреатогенним цукровим діабетом.

**В подальшому перспективним** вважаємо дослідити вплив запропонованих програм лікування на параметри вітамінної недостатності у хворих на ХП.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л.С. Використання теравіту з метою корекції супутнього остеопенічного синдрому у хворих на хронічний панкреатит // Гастроентерологія. Міжвід. збірник. Вип. 36. – Д., 2005. – С. 582-585.

2. Белоусов Ю.В. Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопатия? // Здоров'я України. – 2004. – № 11-12. – С. 22-23.

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

4. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3(13). – С. 24-32.

5. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

6. Дегтярева И., Скопиченко С., Гуцало Е. Применение Альвитила при хронических заболеваниях органов пищеварения // Ліки України. – 2003. – № 3 (68). – С. 35-46.

7. Энциклопедия народной медицины / Укладач і відп. редактор О. Михайлевський. – Львів: Сполом, 2006. – 1172 с.

8. Ковальчук Л.Я., Сміян С.І., Бабінець Л.С. Застосування теравіту для корекції мінерального та вітамінного обміну при хронічному панкреатиті // Український медичний альманах. – Луганськ, 2003. – Т. 6, № 5. – С. 203-205.

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

10. Бабінець Лілія Степанівна – к.м.н., доц. кафедри поліклінічної справи та сімейної медицини ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського; 46022, м. Тернопіль, вул. Довженка, 3а, кв. 1; тел. дом. 52-97-00.

**Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Мартинюк Л.П., Мазур Л.П., Літовкіна З.І., Сидоренко О.Л., Вербицька О.В., Швед Л.В.**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ ІНСУЛІНІВ ЗАТ „ІНДАР” У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ.**

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ ІНСУЛІНІВ ЗАТ „ІНДАР” У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ. Метою досліджень, що проводились, є вивчення ефективності генно-інженерних інсулінів ЗАТ «Індар» у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. Застосовувались наступні інсуліни: Хумодар РР, Хумодар БР, Хумодар К25 Р. У всіх хворих, через два тижні інсулінотерапії генно-інженерними інсулінами, наступала нормалізація вуглеводного обміну та було досягнуто стану компенсації. Доведено, що генно-інженерні інсуліни ЗАТ «Індар» мають високу переносимість, що дозволяє рекомендувати їх для широкого застосування в лікуванні хворих на цукровий діабет;

ЭФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННО-ИНЖИЕНЕРНЫХ ИНСУЛИНОВ ЗАТ „ИНДАР” В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ. Цель исследования заключалась в изучении эффективности генно-инженерных инсулинов ЗАТ „Индар» у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Применялись следующие инсулины; Хумодар РР, Хумодар БР, Хумодар К 25Р. У всех больных, через две недели применения генно-инженерных инсулинов, отмечалась нормализация углеводного обмена и было достигнуто состояния компенсации. Доказано, что генно-инженерные инсулины ЗАТ „Индар» обладают высокой переносимостью, что позволяет рекомендовать их для широкого использования при лечении больных сахарным диабетом.

THE RESULTS OF GENETICALLY ENGRINEERED INSULINS PRODUCED BY CJSC „INDAR” USF. The aim of the conducted study is the ir of genetically engineered insulins of CJSC «Indar» production efficacy in treatment of patients with diabetes mellitus of types 1 and 2. In all patients normalization of carbohydrates exchange was reached after two weeks of therapy genetically engineered insulins, and compensation reached as well. Genetically engineered insulins produced by CJSC «Indar» are highly tolerated by the patients, and that allows to recommend them for a wide application in pancreatic diabetes treatment.

**Ключові слова:** генно-інженерні інсуліни, катриджна форма, Хумодар.

**Ключевые слова:** генно-инженерные инсулины, катриджная форма, Хумодар.

**Key words:** genetically engineered insulins cartridge forms, Humodar.

**ВСТУП.** : Проблема цукрового діабету в усіх країнах світу, а також в Україні зокрема, визначається як медико-соціальна у зв'язку із широким розповсюдженням цього захворювання, високим рівнем інвалідності та смертності

хворих [1]. За останні десятиліття встановлено, що ЦД за своєю природою і механізмами розвитку є гетерогенним захворюванням [3]. Він може розвиватися первинно, як самостійне, основне захворювання або внаслідок іншої патології, коли мова йде про вторинний, симптоматичний діабет.

ЦД зустрічається у 70-80 % хворих із ендокринною патологією. Разом з тим, кожних 10-15 років кількість хворих подвоюється. На кожного пацієнта з явним ЦД припадає 3-4 хворих з недіагностованою формою діабету. Профілактика ускладнень цукрового діабету є запорукою сприятливого перебігу захворювання. Компенсація діабету досягається ідеально підбраною інсулінотерапією, що імітує фізіологічні зміни в концентрації інсуліну в крові [2,4].

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** У дослідженні, що проводилось у Тернополі, прийняли участь 30 хворих на цукровий діабет, яким призначено генно-інженерні інсуліни виробництва ЗАТ «Індар». Перша група включала 21 особу, які отримували генно-інженерний інсулін Хумодар: 16 хворих отримували флаконні форми Хумодару РР і Хумодару БР та 5 хворих — катриджні форми Хумодару Р100 Р і Хумодару Б100 Р.

Друга група включала 9 хворих, які одержували інсулінотерапію Хумодаром К25 Р: 8 хворих отримували флаконні форми та один — катриджну форму Хумодару К25 100 Р.

До першої групи хворих увійшли особи віком  $47,0 \pm 10,2$  років, найстаршій хворій було 74 роки, наймолодшому — 19 років. За статтю хворі розподілялись наступним чином: чоловіки — 13 осіб, жінки — 8 осіб. За типом цукрового діабету розподіл був таким: 1-й тип — 13 хворих, 2-й тип — 8. Тривалість захворювання була різною, від 35 років до 1 року, а середня склала  $12,1 \pm 7,4$  року.

Розподіл хворих за ускладненнями цукрового діабету був наступним:

- діабетичні ангіопатії сітківки — 80% (17 хв.);
- діабетичні нефропатії — 80% (17 хв.);
- метаболічні міокардіопатії зі вторинною артеріальною гіпертензією — 52% (11 хв.);
- діабетична ангіопатія нижніх кінцівок — 57% (12 хв.);
- периферійні полінейропатії— 85% (18 хв.);
- діабетична стопа — 5% (1 хв.).

Відбір хворих для переведення на генно-інженерні інсуліни здійснювався за умов декомпенсації на попередніх схемах інсулінотерапії (Монодаром і Монодаром Б, Хумодаром Р і Б, Фармасуліном НМР і Н), відсутності певних видів інсуліну, неможливості хворих приймати інсуліни імпортного виробництва після міграції з-за кордону, а також генно-інженерні інсуліни були запропоновані хворим із супутніми захворюваннями, що ускладнювали перебіг цукрового діабету. До цієї групи були включені хворі з супутньою патологією: гіпертонічною хворобою та частими гіпертензивними кризами, вірусним гепатитом С, виразковою хворобою, деформуючим остеоартрозом, ІХС та постінфарктним кардіосклерозом.

Контрольною була група з 10 хворих, які тривалий час перебували на інсулінотерапії Монодаром і Монодаром Б. До групи увійшли особи віком  $46,2 \pm 3,4$  року з тривалістю захворювання  $10,1 \pm 2,3$  р., 5 чоловіків і 5 жінок, за типом цукрового діабету: 6 осіб з 2-м і 4 особи з 1-м типами.

Отже, досліджувані групи хворих є зіставними за віком, статтю та тривалістю захворювання на цукровий діабет.

Достовірної різниці в досліджуваних показниках осіб, які отримували Хумодар РР і БР, та хворих, лікованих Хумодаром Р100 Р та Хумодаром Б100 Р, не встановлено, тому вони об'єднані в одну групу і в подальшому об'єднані терміном «перша група хворих».

Аналіз проведених лабораторних досліджень свідчить, що досліджувані препарати не погіршували біохімічних показників крові, що є критеріями гепато- та нефрогенного впливу на морфофункціональний стан печінки та нирок.

Слід зазначити, що під впливом інсулінотерапії наступало статистично достовірне покращання морфофункціонального стану печінки (нормалізація рівня білірубину та АЛТ в крові) та нирок (нормалізація рівня креатиніну в крові, зменшувалась альбумінурія) (табл.1).

**Таблиця 1. Аналіз лабораторних показників у досліджуваній групі хворих під впливом Хумодару РР і БР та Р100 Р і Б100 Р**

Термін	Загальний білокрові	Сечовина	Креатинін	Білірубін	АлТ	АсТ
До лікування	$53,2 \pm 2,1$	$5,8 \pm 0,2$	$0,239 \pm 0,012$	$26,2 \pm 0,3$	$0,92 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,03$
7 доба	$57,4 \pm 1,8$	$5,8 \pm 0,2$	$0,204 \pm 0,011$	$20,8 \pm 0,2$	$0,68 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,02$
14 доба	$69,2 \pm 2,6$	$5,0 \pm 0,1$	$0,106 \pm 0,003$	$18,4 \pm 0,3$	$0,56 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,02$
21 доба	$75,4 \pm 3,1$	$4,9 \pm 0,2$	$0,084 \pm 0,004$	$15,8 \pm 0,3$	$0,48 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,02$
28 доба	$78,2 \pm 2,9$	$4,6 \pm 0,2$	$0,076 \pm 0,002$	$16,4 \pm 0,4$	$0,46 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,02$

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що генно-інженерні інсуліни ЗАТ «Індар» Хумодар РР та Хумодар БР, а також Хумодар Р100 Р та Хумодар Б100 Р є високоефективними інсулінами, що дозволили у 20 хворих з 21 досягнути компенсації цукрового діабету (в одного хворого при повній компенсації вуглеводного обміну не вдалось ліквідувати больовий синдром при периферійній полінейропатії).

У всіх хворих виявлено високу переносимість досліджуваних інсулінів. У одного хворого виявлено помірну непереносимість цих інсулінів, і в нього було досягнуто ступеня субкомпенсації цукрового діабету. У більшості ж хворих контрольної групи було досягнуто стану компенсації цукрового діабету.

Другу групу склали 9 хворих, які отримували флаконні чи катриджні форми Хумодару К25 Р та Хумодару К25 100 Р. До цієї групи увійшли особи віком  $46,6 \pm 15,6$  року, найстарший хворий з цукровим діабетом було 74 роки, наймолодшому — 22 роки. За статтю пацієнти були розподілені наступним чином: чоловіки — 4 особи, жінки — 5 осіб. За типом цукрового діабету розподіл був таким: 1-й тип — 3 особи, 2-й тип — 6 осіб. Тривалість захворювання була різною: від 1 до 20 років, а середня склала  $8,8 \pm 5,4$  року.

Розподіл хворих за ускладненнями цукрового діабету був наступним:

- діабетичні ангіопатії сітківки — 78% (7 хв.);
- діабетичні нефропатії 44% (4 хв.);
- метаболічні міокардіопатії зі вторинною артеріальною гіпертензією — 22% (2 хв.);

— діабетична ангіопатія нижніх кінцівок — 66% (6 хв.);

- периферійні полінейропатії — 78% (7 хв.)

Відбір хворих для переведення на генно-інженерні інсуліни здійснювався за умови неефективності лікування таблетованими цукрознижуючими препаратами та інсулінами різних видів.

Контрольною була група з 10 хворих, які тривалий час перебували на інсулінотерапії Монодаром і Монодаром Б. Досліджувані групи були співставними за віком, статтю та тривалістю захворювання на цукровий діабет.

Аналіз проведених лабораторних досліджень свідчить, що досліджувані препарати не погіршували біохімічних показників крові, що є критеріями гепато- та нефрогенного впливу на морфофункціональний стан печінки та нирок (табл.2).

Під впливом генно-інженерних інсулінів Хумодар К25 100 Р та Хумодар К25 Р у хворих на цукровий діабет на тлі нормалізації вуглеводного обміну наступало покращання функціонального стану печінки (нормалізація рівня білірубину та АЛТ в крові) та нирок (нормалізація рівня креатиніну крові). Динаміка глікемії та глюкозурії під впливом інсулінотерапії Хумодаром К 25Р та Хумодаром К 25 100Р відображено у таблицях 3, 4.

Цікавим є той факт, що досліджувані генно-інженерні інсуліни, покращуючи глікемічні показники, зменшують мікроальбумінурію, чим покращують функціональний стан нирок (табл.5).

У всіх хворих наступала нормалізація вуглеводного обміну через два тижні інсулінотерапії генно-інженерними інсулінами та було досягнуто стану компенсації.

**Таблиця 2. Аналіз лабораторних показників у досліджуваній групі хворих під впливом Хумодару К25Р та Хумодару К25 100Р**

Показник	Термін				
	до лікування	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Загальний білок, г/л	48,2±0,9	53,4±1,4	68,4±1,6	78,2±2,8	78,2±2,9
Сечовина, ммоль/л	5,2±0,2	5,0±0,2	4,9±0,2	4,6±0,2	4,4±0,2
Креатинін, мкмоль/л	0,294±0,012	0,268±0,014	0,132±0,003	0,078±0,004	0,076±0,002
Білірубін, мкмоль/л	32,4±0,4	30,8±0,3	22,1±0,2	20,8±0,1	18,4±0,3
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,86±0,04	0,72±0,03	0,54±0,03	0,46±0,02	0,46±0,2
АсАТ, ммоль/(л·год)	0,54±0,03	0,49±0,02	0,51±0,02	0,50±0,01	0,46±0,02

**Таблиця 3. Динаміка глікемії під впливом інсулінотерапії Хумодаром К25 Р та Хумодаром К25 100 Р (в ммоль/л)**

Термін	Основна група		Контрольна група	
	Натще	Постпрандіальна	Натще	Постпрандіальна
До лікування	21,4 ±1,0	24,1 ±1,2	17,8 ±0,8	19,9 ±0,9
7 доба	12,3 ±0,4	14,1 ±0,7	12,7 ±0,6	14,1 ±0,7
14 доба	8,1 ±0,4	9,3 ± 0,4	8,2 ± 0,4	10,8±0,5
21 доба	6,0 ±0,3	7,9 ± 0,4	7,9 ±0,3	10,0 ±0,5
28 доба	5,5 ±0,2	6,3 ±0,3	7,8 ±0,2	9,9 ± 0,4

**Таблиця 4. Динаміка глюкозурії під впливом інсулінотерапії Хумодаром К25 Р та Хумодаром К25 100 Р (у %)**

Групи	До лікування	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Основна група	2,50 ± 0,09	1,25 ±0,06	0,48 ± 0,02	0	0
Контрольна група	2,50 ±0,12	2,34 ±0,11	1,04 ±0,04	0,58 ± 0,03	0,52 і 0,02

**Таблиця 5. Динаміка альбумінурії під впливом інсулінотерапії Хумодаром К25Р та Хумодаром К25 100Р, %**

Термін	Основна група				Контрольна група			
	Альбумінурія, мг/д				Альбумінурія, мг/д			
	-	менше 30	від 30 до 300	більше 300	-	менше 30	від 30 до 300	більше 300
До лікування	56	22	11	11	20	20	50	10
7 доба	56	33	-	11	20	20	50	10
14 доба	45	44	11	-	30	15	45	10
21 доба	78	11	11	-	30	20	40	10
28 доба	89	-	11	-	30	20	40	10

**ВИСНОВКИ.** Генно-інженерні інсуліни ЗАТ «Індар» є високо ефективними інсулінами, що нормалізували вуглеводний обмін у всіх досліджуваних хворих і дозволяли досягнути компенсації цукрового діабету в 99% випадків. Використовувані інсуліни не впливали на морфофункціональний стан печінки та нирок, а через стабілізацію вуглеводного обміну покращували їх біохімічні й лабораторні параметри. Генно-інженерні інсуліни ЗАТ «Індар» мають високу переносимість, що дозволяє рекомендувати їх для

широкого застосування в лікуванні хворих на цукровий діабет. Хворим із цукровим діабетом 2-го типу більш доцільним є призначення інсуліну Хумодар К25 Р, а при 1-му типі (особливо у хворих молодого віку) однаково ефективними є обидві групи інсулінів. Найбільшу кількість позитивних відгуків при опитуванні хворих було віддано Хумодару Р100 Р і Хумодару Б100 Р, що дозволяє рекомендувати ці катриджні форми для більш широкого застосування.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М. Проблеми терапії цукрового діабету II типу // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2005. - №1. - С.42-45.
2. Больова Е.В., Самсон О.Я. Применение аналога инсулина Лантус в терапии сахарного диабета у детей и подростков // Проблемы эндокринной патологии. - 2005. - №3. - С.9-14.
3. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С. Генетика сахарного диабета. - Л.: Медицина, 1988. - 159 с.
4. The European Association for the Study of Diabetes. Abstract volume of the 41 Annual Meeting 12-15 September 2005. Athens, Greece // Diabetologia. - Vol.48, Suppl.1, 2005

Приймак А.В.

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІТА-МЕЛАТОНІНУ ТА ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ПРО- Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІТА-МЕЛАТОНІНУ ТА ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ПРО- Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ – Проведено вивчення особливостей параметрів циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові у хворих на псоріаз. Встановлено, що застосування у комплексному лікуванні псоріазу Віта-мелатоніну та хронодетермінованої лазерної терапії зумовлює нормалізуючий вплив на параметри циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові пацієнтів.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИТА-МЕЛАТОНИНА И ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ – Проведено изучение особенностей параметров циркадианных ритмов показателей про- и антиоксидантной систем крови у больных псориазом. Установлено, что использование в комплексном лечении псориаза Вита-мелатонина и хронодетерминированной лазерной терапии оказывает нормализующее влияние на параметры циркадианных ритмов показателей про- и антиоксидантной систем крови пациентов.

THE EFFECT OF MULTIMODALITY TREATMENT, EMPLOYING VITA-MELATONIN AND LASER THERAPY, ON THE PARAMETERS OF PRO- AND ANTIOXIDANT BLOOD SYSTEMS IN PATIENTS WITH PSORIASIS – At the patients with psoriasis the parameters of circadian rhythms of pro- and antioxidant blood systems have been studied. It has been established that the use of Vita-melatonin and chronodetermined laser therapy in a course of multimodality treatment has a normalizing effect on the parameters of circadian rhythms of the indices of pro- and antioxidant blood systems of patients.

**Ключові слова:** псоріаз, про- й антиоксидантна системи крові, Віта-мелатонін, лазерна терапія.

**Ключевые слова:** псориаз, про- и антиоксидантная системы крови, вита-мелатонин, лазерная терапия.

**Key words:** psoriasis, pro- and antioxidant blood systems, Vita-melatonin, laser therapy.

**ВСТУП** Актуальним спрямуванням сучасної дерматології є оптимізація лікування псоріазу, що визначається поширеністю дерматозу, більш тяжким його клінічним перебігом на сучасному етапі, зниженням ефективності існуючих методів терапії дерматозу, що є причиною тривалої непрацездатності пацієнтів, погіршення якості їх життя [1, 7, 16, 17].

За даними сучасних досліджень, суттєву роль у патогенезі псоріазу відіграють порушення окисно-відновних реакцій, зокрема недостатність факторів антиоксидантного захисту організму, що призводить до розвитку стану ендогенної інтоксикації та обґрунтовує призначення пацієнтам засобів антиоксидантної дії [2, 12].

Як встановлено, потужним антиоксидантним чинником є гормон шишкоподібного тіла мелатонін, який також зумовлює синхронізуючий вплив на добові ритми показників гомеостазу організму [14]. Водночас є повідомлення про нормалізуючий вплив на показники окисно-відновних реакцій лазерної терапії [4]. Висловлюється також ствердження, що лазерна терапія є більш ефективною у разі її хронодетермінованого застосування [5], а також у комбінації із антиоксидантними засобами [15].

**Мета дослідження.** Встановити вплив антиоксидантного засобу Віта-мелатонін та лазерної терапії у комплексному лікуванні псоріазу на параметри циркадіанних

ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові пацієнтів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Спостерігали 81 хворого на псоріаз (54 чоловіків та 27 жінок віком від 17 до 72 років). У більшості (у 62 – 76,5 %) пацієнтів дерматоз мав поширений характер, у 19 (23,5 %) осіб – був обмеженим. У 58 (71,6 %) хворих констатовано прогресуючу стадію псоріазу, у 23 (28,4 %) – стаціонарну. Групу контролю склали 22 практично здорові особи (волонтери).

Стан про- й антиоксидантної систем крові у хворих на псоріаз оцінювали за вмістом в еритроцитах малонового альдегіду (МА) [3] й відновленого глутатіону (ВГ) [11], у сироватці крові – молекул середньої маси (МСМ) [13], окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [10] й церулоплазміну [6], а також за активністю у гемолізаті крові глутатіонпероксидази (ГПО) [11] й каталази (КА) [9].

Для визначення параметрів циркадіанних ритмів досліджуваних показників забір крові у хворих на псоріаз проводили тричі впродовж доби (в 08.00, 16.00 та 24.00). Отримані дані обробляли методом косінор-аналізу, вивчали наступні параметри ритму: мезор (середній рівень показника), амплітуду (різницю максимального відхилення й мезору), акрофазу (момент часу, в який реєструвалося максимальне значення показника) та батифазу (момент часу, в який відзначалося мінімальне значення показника). Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Стюдента (t). За вірогідну приймали різницю середніх при  $p < 0,05$  [8].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок визначення у хворих на псоріаз параметрів циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові (табл.1) встановлено вірогідне зменшення мезору й амплітуди ЦП (відповідно на 15,2 % і в 2 рази;  $p < 0,001$ ), мезору й амплітуди ВГ (відповідно в 2,1 рази,  $p < 0,001$  та на 26,7 %,  $p < 0,01$ ), мезору КА (на 11,4 %,  $p < 0,05$ ), а також збільшення мезору ГПО (на 11,5%;  $p < 0,05$ ) зі зміщенням їх акрофаз у бік нічних ранкових годин (05.01 – 07.41 год), а батифаз – у післяобідній та вечірній час доби (17.01 – 19.41 год).

Водночас у хворих на псоріаз встановлено вірогідні зміни параметрів показників прооксидантної системи крові (табл.1): збільшення мезору й амплітуди ОМБ, визначеної за альдегідо- й каталазопохідними нейтрального характеру (відповідно на 36,5 % і в 2,7 рази,  $p < 0,001$ ) та альдегідо- й каталазопохідними основного характеру (відповідно на 40,8 % і в 2,2 рази,  $p < 0,001$ ), а також мезорів МА (на 51,6 %;  $p < 0,001$ ) й МСМ (на 9,8 %;  $p < 0,001$ ). Одночасно у обстежених пацієнтів відзначено зміщення добових піків ОМБ – акрофаз у бік другої половини ночі (05.21 і 05.29 год), а батифаз – в післяобідній час (17.21 і 17.29 год).

Встановлені у хворих на псоріаз параметри циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові в цілому засвідчили про наявність в період загострення дерматозу змін окисно-відновних реакцій із активацією

процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та процесів окиснення білків із розвитком стану ендогенної інтоксикації організму на тлі напруження та недостатності більшості досліджуваних факторів антиоксидантного захисту. Водно-

час у хворих на псоріаз відзначено підвищення активності прооксидантної системи крові у нічний час доби, а показників антиоксидантного захисту – у ранковій годині зі зменшенням активності у післяобідній та вечірній час доби.

**Таблиця 1. Параметри циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові у хворих на псоріаз (M±m)**

Показники, одиниці виміру	Хворі на псоріаз (n=81)	Контрольна група (n=22)
Церулоплазмін: - мезор (мг/л) - амплітуда (мг/л) - акрофаза (год) - батифаза (год)	126,6 ± 2,52*** 11,5 ± 0,89*** 07.19 19.19	148,9 ± 4,15 23,6 ± 2,21 09.14 21.14
Каталаза: - мезор (мКат/л) - амплітуда (мКат/л) - акрофаза (год) - батифаза (год)	13,2 ± 0,37* 1,18 ± 0,083 05.42 17.42	14,9 ± 0,30 1,16 ± 0,066 09.23 21.23
Відновлений глутатіон: - мезор (мкмоль/л ер.) - амплітуда (мкмоль/л ер.) - акрофаза (год) - батифаза (год)	0,371 ± 0,011*** 0,055 ± 0,003** 05.01 17.01	0,782±0,014 0,075±0,004 08.07 20.07
Глутатіонпероксидаза: - мезор (нМ ГВ/хв· 1ГНб) - амплітуда (нМ ГВ/хв· 1ГНб) - акрофаза (год) - батифаза (год)	172,0 ± 3,78* 18,2 ± 1,05 07.41 19.41	154,3±2,23 14,3±0,75 08.11 20.11
Малоновый альдегід: - мезор (мкмоль/л ер.) - амплітуда (мкмоль/л ер.) - акрофаза (год) - батифаза (год)	12,6 ± 0,17*** 0,77 ± 0,059 02.47 14.47	8,31±0,19 0,65±0,044 02.26 14.26
Молекули середньої маси: - мезор (о.о.г./л) - амплітуда (о.о.г./л) - акрофаза (год) - батифаза (год)	0,236 ± 0,002*** 0,011 ± 0,001 03.26 15.26	0,215±0,001 0,009±0,001 01.07 13.07
ОМБ (альдегідо- й каталазопохідні нейтрального характеру): - мезор (E <sub>370</sub> ммоль/г білка) - амплітуда (E <sub>370</sub> ммоль/г білка) - акрофаза (год) - батифаза (год)	2,62 ± 0,043*** 0,30 ± 0,027*** 05.21 17.21	1,92±0,020 0,11±0,005 12.02 00.02
ОМБ (альдегідо- й каталазопохідні основного характеру): - мезор (E <sub>430</sub> ООГ/г білка) - амплітуда (E <sub>430</sub> ООГ/г білка) - акрофаза (год) - батифаза (год)	17,6 ± 0,45*** 2,07 ± 0,159*** 05.29 17.29	12,5±0,16 0,96±0,038 11.54 23.54

Примітки: 1. n – число спостережень; 2. \* - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001.

З метою оптимізації лікування псоріазу, зважаючи на встановлені особливості параметрів циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові, у комплексному лікуванні пацієнтів застосовували антиоксидантний засіб Віта-мелатонін (по 1 табл. двічі на добу – в 14.00 та перед сном), а також лазерний фотофорез із бетесаликом (у прогресуючій стадії) та 5 % маззю карбодерм (у стаціонарній стадії). Сеанси лазерної терапії проводили щоденно в післяобідній час по 6-7 хв на одне поле у прогресуючій стадії та по 3-4 хв – у стаціонарній (сумарна експозиція – 28-35 хв) із використанням напівпровідникового скануючого лазера CM-2 PL "Gurza" (довжина хвилі 0,65 мкм, потужність – 10 мВт).

Для визначення ефективності запропонованого методу лікування взяті на облік пацієнти були поділені на 3 групи: I (порівняльна) – 37 осіб, яким застосовували лише традиційні медикаментозні засоби загальної та місцевої дії; II

(порівняльна) – 36 осіб, яким додатково призначали антиоксидантний засіб Віта-мелатонін; III (основна) – 38 осіб, яким додатково призначали Віта-мелатонін та лазерний фотофорез.

Як показав аналіз динаміки показників антиоксидантної системи крові (табл.2), у хворих на псоріаз I групи відзначено вірогідне зменшення мезору ВГ (на 19,9 %; p<0,001), зменшення амплітуди ГПО (в 1,5 раза, p<0,001) та збільшення мезору ГПО (на 11,5 %; p<0,05) із подальшим відхиленням його від показника осіб контрольної групи. Водночас відзначено тенденцію до синхронізації (зміщення на 1.14 год) акрофази й батифази ВГ при подальшому відхиленні від показників контрольної групи добових піків активності ЦП, КА й ГПО.

У хворих на псоріаз II групи наприкінці лікування (табл.2) відзначено вірогідне (p<0,05-0,001) збільшення мезору й амплітуди ЦП (відповідно на 8,8 та 20,9 %), зростання ме-

зору й амплітуди ВГ (відповідно на 23,9 і 20,7 %), а також збільшення мезору КА (на 13,3 %) при зменшенні її амплітуди (20,8 %). У пацієнтів цієї групи відзначено також тенденцію до синхронізації добової активності ЦП, КА й ВГ.

**Таблиця 2. Динаміка показників антиоксидантної системи крові у хворих на псоріаз після застосування різних методів лікування (M±m)**

Показники, одиниці виміру	Хворі на псоріаз (n=81)			Контрольна група (n=22)
	I група (n=27)	II група (n=26)	III група (n=28)	
<b>Церулоплазмін (до лікування / після лікування)</b>				
Мезор (мг/л)	124,4±2,63***	130,5±2,56***	125,1±2,32***	148,9±4,15
	130,9±2,06*** (p>0,05)	142,0±2,02 (p<0,001)	151,3±1,82 (p<0,001)	
Амплітуда (мг/л)	9,98±0,718***	11,0±0,84***	13,8±0,82***	23,6±2,21
	10,9±0,75*** (p>0,05)	13,3±0,65*** (p<0,05)	13,3±0,88*** (p>0,05)	
Акрофаза (год)	07.22	07.37	06.56	09.14
	06.11	08.51	09.34	
Батифаза (год)	19.22	19.37	18.56	21.14
	18.11	20.51	21.34	
<b>Каталаза (до лікування / після лікування)</b>				
Мезор (мКат/л)	13,1±0,50**	13,5±0,51*	13,2±0,50**	14,9±0,30
	14,2±0,25 (p>0,05)	15,3±0,31 (p<0,01)	16,0±0,29* (p<0,001)	
Амплітуда (мКат/л)	1,29±0,090	1,24±0,093	1,01±0,078	1,16±0,066
	1,36±0,088 (p>0,05)	0,982±0,046* (p<0,05)	1,09±0,047 (p>0,05)	
Акрофаза (год)	05.46	05.38	05.42	09.23
	04.57	08.44	08.52	
Батифаза (год)	17.46	17.38	17.42	21.23
	16.57	20.44	20.52	
<b>Відновлений глутатіон (до лікування / після лікування)</b>				
Мезор (мкмоль/л ер.)	0,366±0,012***	0,376±0,013***	0,372±0,011***	0,782±0,014
	0,293±0,007*** (p<0,001)	0,466±0,016*** (p<0,001)	0,489±0,015*** (p<0,001)	
Амплітуда (мкмоль/л ер.)	0,053±0,003***	0,058±0,004**	0,053±0,004***	0,075±0,004
	0,053±0,004*** (p>0,05)	0,070±0,003 (p<0,05)	0,069±0,003 (p<0,01)	
Акрофаза (год)	05.23	04.32	05.05	08.07
	06.37	07.47	07.52	
Батифаза (год)	17.23	16.32	17.05	20.07
	18.37	19.47	19.52	
<b>Глутатіонпероксидаза (до лікування / після лікування)</b>				
Мезор (нМ ГВ/хв·1ГНб)	168,3±4,20**	171,1±4,24**	177,0±4,32***	154,3±2,23
	187,6±3,84*** (p<0,05)	174,2±3,59*** (p>0,05)	168,8±2,96*** (p>0,05)	
Амплітуда (нМ ГВ/хв·1ГНб)	18,6±1,19**	18,2±1,34*	15,4±0,73	14,3±0,75
	12,4±0,77 (p<0,001)	17,9±0,87** (p>0,05)	17,8±0,85** (p<0,05)	
Акрофаза (год)	07.48	08.09	07.56	08.11
	06.46	09.10	08.21	
Батифаза (год)	19.48	20.09	19.56	20.11
	18.46	21.10	20.21	

Примітки: 1. n - число спостережень; 2. p - вірогідність різниць показників до та після лікування; 3. \* - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001.

Водночас найкращі результати лікування (див. табл. 2) встановлено у хворих III (основної) групи - вірогідне (p<0,01-0,001) збільшення мезору й амплітуди ВГ (відповідно на 31,5 і 30,2 %), зростання мезорів КА (на 21,2 %) й ЦП (на 20,9 %) при одночасній тенденції до синхронізації їх добової активності. У пацієнтів цієї групи констатовано також тенденцію (p>0,05) до зменшення мезору ГПО та наближення до показників осіб контрольної групи його акрофази та батифази.

Аналіз динаміки показників прооксидантної системи крові у хворих на псоріаз (табл.3) виявив наприкінці традиційного лікування вірогідне зростання мезорів МА (на 8,6 %; p<0,05), МСМ (на 3,9 %, p<0,01) й ОМБ (на 17,9 %, p<0,001 та 10,4 %, p<0,05) при зменшенні амплітуди показників ОМБ (відповідно на 26,9 і 58,6 %, p<0,05). У пацієнтів I порівняльної групи відзначено також відхилення від показників контрольної групи акрофаз та батифаз МА й МСМ при тенденції до синхронізації ОМБ.

У хворих на псоріаз II групи наприкінці лікування (табл.3) встановлено вірогідне зменшення мезору й амплітуди МСМ (відповідно на 7,5 і 41,7 %, p<0,001), а також зниження інтенсивності процесів окиснення білків - зменшення мезорів ОМБ (на 13,7 %, p<0,01 і 15,5 % p<0,001) та їх амплітуд (на 47,4 %, p<0,001 та 22,0 %, p<0,05) із тенденцією до синхронізації їх акрофаз та батифаз.

У пацієнтів III (основної) групи констатовано (табл.3) вірогідне зменшення всіх досліджуваних показників оксидантної системи та стану ендогенної інтоксикації - зниження мезорів й амплітуд МА (відповідно на 9,8 %, p<0,001 і 32,1 %, p<0,01), МСМ (відповідно на 7,2 і 33,3 %, p<0,001) та ОМБ, визначених за альдегідо- та каталазопохідними нейтрального (відповідно на 9,6 і 32,8 %, p<0,001) та основного характеру (відповідно на 13,7 %, p<0,001 і 29,5 %, p<0,01). Водночас у хворих основної групи відзначено тенденцію до синхронізації показників ОМБ, а також найменше порівняно із аналогічними показниками хворих I й II порівняльних груп відхилення від контрольних величин акрофаз й батифаз МА й МСМ.

Таблиця 3. Динаміка показників прооксидантної системи крові у хворих на псоріаз після застосування різних методів лікування (M±m)

Показники, одиниці виміру	Хворі на псоріаз (n=81)			Контрольна група (n=22)
	I група (n=27)	II група (n=26)	III група (n=28)	
Малоновый альдегід (до лікування / після лікування)				
Мезор (мкмоль/л)	12,8±0,29***	11,9±0,19***	13,2±0,29***	8,31±0,19
	13,9±0,35*** (p<0,05)	11,5±0,18*** (p>0,05)	11,9±0,19*** (p<0,001)	
Амплітуда (мкмоль/л)	0,86±0,076*	0,65±0,066	0,78±0,059	0,65±0,044
	0,69±0,048 (p>0,05)	0,65±0,039 (p>0,05)	0,53±0,042 (p<0,01)	
Акрофаза (год)	03.13	02.54	02.16	02.26
	04.45	03.14	01.15	
Батифаза (год)	15.13	14.54	14.16	14.26
	16.45	15.14	13.15	
Молекули середньої маси (до лікування / після лікування)				
Мезор (о.о.г./мл)	0,232±0,002***	0,240±0,002***	0,237±0,002***	0,215±0,001
	0,241±0,001*** (p<0,01)	0,222±0,002** (p<0,001)	0,220±0,001** (p<0,001)	
Амплітуда (о.о.г./мл)	0,011±0,002	0,012±0,001*	0,012±0,001*	0,009±0,001
	0,011±0,001 (p>0,05)	0,007±0,001 (p<0,001)	0,008±0,001 (p<0,001)	
Акрофаза (год)	03.34	03.38	03.06	01.07
	08.23	04.20	04.18	
Батифаза (год)	15.34	15.38	15.06	13.07
	20.23	16.20	16.18	
ОМБ – альдегідо- та каталазопохідні нейтрального характеру (до / після лікування)				
Мезор (E <sub>370</sub> ммоль/г білка)	2,68±0,068***	2,56±0,069***	2,61±0,056***	1,92±0,020
	3,16±0,088*** (p<0,001)	2,21±0,049*** (p<0,001)	2,36±0,042*** (p<0,001)	
Амплітуда (E <sub>370</sub> ммоль/г білка)	0,327±0,037***	0,302±0,037***	0,271±0,022***	0,109±0,005
	0,239±0,021*** (p<0,05)	0,159±0,014** (p<0,001)	0,182±0,013*** (p<0,001)	
Акрофаза (год)	05.28	05.44	04.52	12.02
	07.25	06.04	06.20	
Батифаза (год)	17.28	17.44	16.52	00.02
	19.25	18.04	18.20	
ОМБ – альдегідо- та каталазопохідні основного характеру (до лікування / після лікування)				
Мезор (E <sub>430</sub> ООГ/г білка)	17,3±0,70***	18,1±0,72***	17,5±0,61***	12,5±0,16
	19,1±0,35*** (p<0,05)	15,3±0,36*** (p<0,01)	15,1±0,36*** (p=0,001)	
Амплітуда (E <sub>430</sub> ООГ/г білка)	2,32±0,213***	1,82±0,138***	2,07±0,170***	0,96±0,038
	1,36±0,073 (p<0,05)	1,42±0,083*** (p<0,05)	1,46±0,110*** (p<0,01)	
Акрофаза (год)	05.09	05.46	05.32	11.54
	06.12	06.29	06.05	
Батифаза (год)	17.09	17.46	17.32	23.54
	18.12	18.29	18.05	

Примітки: 1. n - число спостережень; 2. p - вірогідність різниць показників до та після лікування; 3. \* - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001.

Отже, як засвідчили результати проведених досліджень, наприкінці застосування традиційної терапії псоріазу відзначається зростання показників прооксидантної системи крові на тлі збільшення активності ГПО та зменшення рівня ВГ без вірогідних змін параметрів циркадіанних ритмів ЦП й КА. Водночас додаткове призначення хворим на псоріаз антиоксидантного засобу Віта-мелатонін зумовлює зменшення показників, що відображають стан ендогенної інтоксикації та процеси окиснення білків (МСМ, ОМБ), а також сприяє зростанню активності факторів антиоксидантного захисту (ЦП, ВГ, КА) із тенденцією до їх добової синхронізації. Разом з тим, внаслідок поєданого застосування у комплексній терапії псоріазу антиоксидантного засобу Віта-мелатонін та лазерної терапії відзначено нормалізуючий вплив як на показники антиоксидантної системи (зростання активності ЦП й КА, підвищення рівня ВГ, тенденція до нормалізації ГПО), так і оксидантної системи (зменшення мезорів й амплітуд МА, МСМ й ОМБ) із тенденцією до синхронізації їх акрофаз та батифаз, що в цілому сприяє зниженню інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів й білків зі зменшенням ступеня ендогенної інтоксикації та окиснювального стресу.

**ВИСНОВКИ 1.** У хворих на псоріаз встановлено зміни параметрів циркадіанних ритмів показників прооксидантної системи (збільшення мезору й амплітуди ОМБ, мезорів МА й МСМ зі зміщенням акрофаз у нічний час доби) та антиоксидантної системи (зменшення мезорів й амплітуд ЦП і ВГ та мезору КА, збільшення мезору ГПО зі зміщенням їх акрофаз у бік ранкових годин, а батифаз – у післяобідній та вечірній час), що свідчить про підвищення інтенсивності окиснення ліпідів й білків із формуванням стану ендогенної інтоксикації й окиснювального стресу на тлі напруження і недостатності чинників антиоксидантного захисту.

2. Хронодетерміноване застосування у комплексному лікуванні псоріазу антиоксидантного засобу Віта-мелатонін у поєднанні із лазерним фотофорезом зумовлює нормалізуючий вплив на параметри циркадіанних ритмів показників про- й антиоксидантної систем крові та тенденцію до синхронізації їх добових коливань.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є визначення впливу хронодетермінованої антиоксидантної та лазерної терапії псоріазу на інші показники гомеостазу пацієнтів з метою удосконалення патогенетичних методів терапії дерматозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев Г.М. Стресс, адаптация, псориаз, планирование научных исследований по проблеме этого заболевания // *Дерматол. та венерол.* – 2002. – № 2 (16). – С. 11-14.
2. Броше Е.А. Эндозекологическая интоксикация и ее коррекция в системе комплексного лечения больных генерализованной формой псориаза // *Дерматол. та венерол.* – 2005. – № 1(27). – С. 37-41.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
4. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние перекисного окисления липидов крови здоровых доноров и доноров, страдающих обострением хронического аднексита, *in vitro* / Е.В.Литвинова, С.И. Галалу, В.Н.Сокрут и др. // *Фотобиол. и фотомед.* – 2001. – Т. IV, № 1,2. – С. 59-60.
5. Загускин С.Л., Борисов В.А., Загускина С.С. Биоправляемая лазерная хронотерапия // *Матер. XXI Междунар. научно-практ. конф. "Применение лазеров в медицине и биологии"*. – Одесса, 2004. – С. 81.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии.* – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с.
7. Куценко И.В. Системная терапия тяжелых форм псориаза // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.* – 2005. – № 1-2(8). – С. 218-222.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
9. Метод определения каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лаб.дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-18.

10. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // *Бук.мед.вісник.* – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.
11. Мещишен І.Ф., Петрова І.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // *Укр. биохим. ж.* – 1983. – Т. 55, № 5. – С. 571-573.
12. Парашук Б.М. Роль стану антиоксидантної функції організму в патогенезі розвитку екземи та псоріазу // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.* – 2001. – № 1(4). – С. 98-100.
13. Парфенкова Г.А., Чернядьєва І.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации // *Врач.дело.* – 1987. – № 4. – С. 72-77.
14. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // *Бук.мед.вісник.* – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 4-6.
15. Применение различных режимов лазерного облучения крови в сочетании с антиоксидантами / А.В.Берсуцкая, Е.Г.Бойко, П.М.Писковацкая, В.А.Жебрийчук // *Матер. XXI Междунар. научно-практ. конф. "Применение лазеров в медицине и биологии"*. – Одесса, 2004. – С. 14-15.
16. Age, gender, quality of life and psychological distress in patients hospitalized with psoriasis / F. Sampogna, M.M. Chren, C.F. Melchi et al. // *Br. J. Derm.* – 2006. – Vol. 154, № 2. – P. 325-331.
17. Cather J., Menter F. Novel therapies for psoriasis // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2002. – № 3(3). – P. 159-173.

Корнага С.І.

**ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ (ХЛС) – НАЙБІЛЬШ ЧАСТА БЕЗПОСЕРЕДНЯ ПРИЧИНА СМЕРТІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ (ХЛС) – НАЙБІЛЬШ ЧАСТА БЕЗПОСЕРЕДНЯ ПРИЧИНА СМЕРТІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ – У хворих на туберкульоз легень летальність у протитуберкульозному стаціонарі становила 5,7 % і з поглибленням хронізації специфічного процесу значно зростала. Найбільш частою безпосередньою причиною смерті була декомпенсація ХЛС, яка констатована у 55,6 % випадка.

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ (ХЛС) – НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ПРИЧИНА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ – У больных туберкулезом лёгких летальность в противотуберкулезном стационаре составляла 5,7 % и с усилением хронизации специфического процесса значительно увеличивалась. Наиболее частой непосредственной причиной смерти была декомпенсация ХЛС, которая констатирована у 55,6 % случаев.

CHRONIC LUNG HEART – THE MOST FREQUENT DIRECT REASON OF DEATH OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS – Among the patients with lung tuberculosis the lethality in antituberculous hospital was 5,7 % and with deepening of chronization of specific process was considerably increased. The most frequent direct reason of death was chronic lung heart decompensation which was fixed at 55,6 % cases.

**Ключові слова:** туберкульоз, ускладнення, хронічне легеневе серце (ХЛС), летальність.

**Ключевые слова:** туберкулёз, осложнения, хроническое легочное сердце (ХЛС), летальность.

**Key words:** tuberculosis, complications, chronic lung heart (CLH), lethality.

**ВСТУП** Сучасна епідемія туберкульозу набула глобальних масштабів і в багатьох частинах світу вийшла з-під контролю [1]. Туберкульоз, як найпоширеніша інфекційна хвороба посідає перше місце за смертністю серед людей від інфекційної патології. До того ж, додаються нові проблеми, пов'язані з частими ускладненнями, супровідною патологією, медикаментозною резистентністю мікобактерій туберкульозу [ 1, 2 ]. Серед неспецифічних ускладнень ХЛС є частим ускладненням переважної більшості захворювань легень, передусім таких, як туберкульоз і хронічні обструктивні захворювання легень [ 3 ]. ХЛС за поширенням і частотою летальних наслідків вийшло на один рівень із захворюваннями серця іншої етіології і посідає третє місце після гострого інфаркту і гіпертонічної хвороби [ 4 ].

Термін "cor pulmonale" був запропонований ще в 1931 році Полем Уайтом (Paul D. White). Залежно від швидкості розвитку легеневого серця, розрізняють гостру, підгостру і хронічну його форми. Гостре легеневе серце виникає протягом годин і днів, підгостре – тижнів і місяців, а хронічне – протягом більш тривалого часу, років. У хворих на туберкульоз легень причиною гострого легеневого серця може бути тромбоемболія легеневої артерії, двобічний спонтанний чи клапанний пневмоторакс, двобічний ексудативний плеврит, тяжкий напад супутньої бронхіальної астми тощо. Гостре легеневе серце пов'язане з гострою легеневою гіпертензією і перервантанням правого шлуночка з наступною його дилатацією. В ділянках гіпоксії легень розвивається місцевий спазм судин, що супроводжується шунтуванням кровотоку з нормальними ділянками легень. Проте, якщо гостра вазоспастична реакція на гіпоксію має позитивний ефект, то хронічна гіпоксична вазоконстрикція призводить до звуження судин легеневої артерії, їх «мускуляризації», зростання опору судин легень і розвитку легеневої гіпертензії.

За останні десятиріччя у формуванні легеневої гіпертензії (ХЛС), важлива роль відводиться ренін-ангіотензин-альдостероновій системі і функції ендотелію легених судин [5, 6]. Гіпоксична вазоконстрикція призводить до порушення продукції клітинами ендотелію основного вазодилатора – окису азоту (NO). Порушення механізму регуляції NO супроводиться втратою властивості судин легень до релаксації і проліферацією гладких м'язів судин та розвитком фіброзу інтими. Це призводить до зменшення судинного басейну легень і незворотної легеневої гіпертензії. Загалом, при гіпоксемії ендотеліальні функції судин до релаксації знижуються, посилюється проліферація волокон еластину і колагену як в легенях, так і міокарді, периферичних судинах, що сприяє розвитку гіпертрофії міокарда обох шлуночків [7].

Знання механізму розвитку ХЛС, його діагностика та лікування дозволить підвищити ефективність лікування і, зокрема, знизити летальність хворих на туберкульоз легень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проаналізовані безпосередні причини смерті хворих на туберкульоз легень, що перебували на стаціонарному лікуванні в 2001-2004 роках. Із загальної кількості хворих осіб чоловічої статі було 2064 (73,5 %), жіночої – 745 (26,5 %), віком від 3 до 78 років, переважали жителі сільської місцевості – 1697 (60,4 %). Вперше діагностований туберкульоз легень констатований у 1743 (62,1 %) осіб, рецидиви – у 448 (15,9 %), хронічний – у 618 (22,0 %) пацієнтів. Зокрема, за клінічними фор-

мами дисемінований туберкульоз діагностований у 599 (21,3 %), інфільтративний – у 932 (33,2 %), казеозна пневмонія – у 16 (0,6 %), фіброзно-кавернозний – у 484 (17,2 %), гострий дисемінований – у 10 (0,4 %), інші форми туберкульозу легень були у 768 (27,3 %). Порожнини розпаду спостерігалися у 1498 (53,3 %), мікобактерії туберкульозу виявлені у 1330 (47,4 %) пацієнтів. Частоту і характер ускладнень і супровідної патології у хворих за чотири роки представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1. Частота і характер ускладнень та супровідної патології у хворих на туберкульоз легень (%)**

Ускладнення	%	Супровідні захворювання	%
ХЛС	23,1	ІХС	7,2
		ХОБ	6,2
Плеврит	4,7	Цукровий діабет	4,8
		Гіпертонічна хвороба	3,8
Міокардіодистрофія	3,8	Хронічний гепатит	3,7
		Хронічний алкоголізм	3,6
Легеневі геморагії	3,5	Хронічний гастрит	2,6
		ВСД/НЦД	1,3
Туберкульоз гортані	2,6	Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки	1,3
		Рак легень та інших органів	1,2
Спонтанний пневмоторакс	1,6	Кохлеарний неврит	0,9
		Наркоманія	0,8
Хронічна емпієма	1,3	Сифіліс	0,6
		Бронхіальна астма	0,5
Токсичний гепатит	0,8	ВІЛ/СНІД	0,5
		Хронічний отит	0,4
Підгостре легеневе серце	0,3	Вади серця	0,2

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Із 2809 хворих на туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні останні чотири роки, померло 160 (5,7 %) осіб. Летальність серед чоловіків становила 6,5 %, жінок – 3,5 %, тобто в 2 рази менше ( $P < 0,001$ ). Це зумовлено порушеннями лікарняного режиму, шкідливими звичками, більш частими ускладненнями і супровідною патологією у хворих чоловічої статі. З поглибленням хронізації туберкульозного процесу летальність зростала. У вперше діагностованих хворих становила 3,6 %, при рецидивах – 6,0 % і при хронічних формах туберкульозу легень – 11,5 % ( $P < 0,05 - 0,001$ ).

Залежно від клінічної форми туберкульозу легень, летальність була найвищою у хворих з казеозною пневмонією (у 31,3 %), гострим дисемінованим туберкульозом (у 20,0 %), рідше у пацієнтів з фіброзно-кавернозним (у 13,4 %), дисемінованим (у 10,9 %) та інфільтративним (у 2,8 %) туберкульозом легень. У хворих з іншими клінічними формами туберкульозу легень смертельних випадків не спостерігалося. Отже, летальність хворих на туберкульоз легень залежить як від поглиблення хронізації процесу, так і від його гостроти та генералізації процесу, при яких доволі часто спостерігалися різні ускладнення, зокрема, патологічні зміни зі сторони серцево-судинної системи.

Із загальної кількості померлих у 91,3 % констатовані порожнини розпаду в легенях, мікобактерії туберкульоз – у 69,4 %, які у 55,0 % були стійкими до антимікобактеріальних препаратів. Все це необхідно враховувати при проведенні як специфічної, так і патогенетичної терапії, індивідуальної для кожного хворого, особливо в перші тижні-місяці лікування.

Найбільш частими безпосередніми причинами смерті були декомпенсація хронічного легеневого серця (у 55,6 %)

і підгостре легеневе серце (у 7,5 %); значно рідше – прогресування туберкульозного процесу (у 16,9 %) та інші ускладнення і супровідні захворювання.

**ВИСНОВКИ** 1. Останніми роками летальність хворих на туберкульоз легень в обласному протитуберкульозному диспансері становила 5,7 %, переважали особи чоловічої статі, з частими ускладненнями, супровідною патологією, порушеннями лікарняного режиму.

2. З поглибленням хронізації туберкульозного процесу летальність значно зростала, зокрема, у вперше діагностованих хворих вона становила 3,5 %, при рецидивах – 6,0 % і при хронічних формах туберкульозу – 11,5 %.

3. Найбільш частою безпосередньою причиною смерті хворих на туберкульоз легень була декомпенсація хронічного легеневого серця – у 55,6 %.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
2. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: современные классификационные, диагностические и лечебные подходы // Мистецтво лікування. – 2004. - № 1. – С. 42-50.
3. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни лёгких. – М., 1998. – С. 201-213.
4. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Новые аспекты комплексной терапии хронического легочного сердца // Пробл. туберкулёза. – 2001. – № 7. – С. 40-42.
5. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемодинамика лёгких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80-85.
6. Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности // Рус. мед. журнал. – 2000. – № 8. – С. 87-93.
7. Budev M.M., Arroliga A.C., Wiedemann H.C., Matthay R.A. Cor Pulmonale: An Overview // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2003, Vol. 24. – № 3. – P. 233-243.

## СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА ЯК ВАРІАНТ ГОСТРОГО ПЕРЕБІГУ САРКОЇДОЗУ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА ЯК ВАРІАНТ ГОСТРОГО ПЕРЕБІГУ САРКОЇДОЗУ – У 551 хворого на вперше діагностований саркоїдоз синдром Лефгрена виявлений у 116 (21,1 %) випадках. Частіше хворіли жінки (80,2 %) репродуктивного віку. Переважали хворі з I стадією – 82 (70,7 %) випадки, значно менше з II – 34 (29,3 %) пацієнти. Хворих з III стадією не спостерігалось. Для морфологічного підтвердження діагнозу рекомендується трансbronхіальна біопсія легень, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів як найбільш безпечний та інформативний метод. Прогноз при синдромі Лефгрена сприятливий – за перший рік спостереження без лікування регресія всіх проявів захворювання спостерігалась у 87,1 % хворих.

СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА КАК ВАРИАНТ ОСТРОГО ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА – У 551 больного с впервые выявленным саркоидозом синдром Лефгрена диагностирован у 116 (21,1%) случаев. Чаще болели женщины (80,2 %) репродуктивного возраста. Преобладали больные с I стадией – 82 (70,7 %), значительно меньше со II – 34 (29,3 %) случаев. Больных с III стадией заболевания не наблюдалось. Для морфологического подтверждения диагноза рекомендуется трансbronхиальная биопсия легких, внутригрудных лимфатических узлов как наиболее безопасный и информативный метод. Прогноз при синдроме Лефгрена благоприятный – за первый год наблюдения без лечения регрессия всех проявлений заболевания наблюдалась у 87,1 % больных.

LOFGREN SYNDROME AS A VARIANT OF ACUTE SARCOIDOSIS – In 551 patients with first detected sarcoidosis, Lofgren syndrome was diagnosed in 116 (21,1 %) cases. Women of reproductive age were predominant – 80,2 %. Patients with the stage I were prevalent – 82 (70,7 %), a lot less with the stage II – 34 (29,3 %) cases. Patients with the stage III were not observed. For morphological confirmation of diagnosis transbronchial biopsy of lungs and intrathoracic lymphatic nodes as most harmless and informative method are recommended. Prognosis during Lofgren syndrome is favorable – for the first year of follow-up a patient without a cure, regression of all signs of the disease was observed in 87,1 % patients.

**Ключові слова:** саркоїдоз, синдром Лефгрена, розповсюдженість, діагностика, лікування, прогноз.

**Ключевые слова:** саркоидоз, синдром Лефгрена, распространенность, диагностика, лечение, прогноз.

**Key words:** sarcoidosis, Lofgren syndrome, prevalence, diagnosis, treatment, prognosis.

**ВСТУП** Саркоїдоз належить до системних гранулематозів невідомої етіології, який характеризується скупченням активованих Т-лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів з утворенням епітеліоїдно-клітинних гранулом без некролізування в уражених органах. Клінічна картина захворювання залежить від етнічної приналежності, тривалості процесу, локалізації, поширеності й активності гранулематозного ураження. Кількість залучених у процес органів може коливатися від 1-2 до 10 і більше, переважають ураження легень та лімфатичної системи – до 90 % випадків. За характером перебігу умовно саркоїдоз можна розділити на гострий, підгострий, хронічний. Гострий початок саркоїдозу, який супроводжується двобічною лімфаденопатією коренів легень, поліартралгією, вузлуватою еритемою та лихоманкою, прийнято називати синдромом Лефгрена.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій** Уперше даний симптомокомплекс було описано і пов'язано із саркоїдозом Свенон Лефгреном (Sven Lofgren) у 1946 р. [4]. Публікації останніх десятиліть свідчать, що поширеність синдрому Лефгрена залежить від етнічної приналежності хворих. Найбільш часто зустрічається у європейців, пуерториканців, мексиканців, особливо у жінок репродуктивного віку [9]. Так, у Російській Федерації синдром Лефгрена було діагностовано від 13,5 % до 21,7 % [1, 2, 3], у Туреччині – у 19,1 % [12], у Новій Зеландії – у 35,5 % [11], у Сербії – у 64,5 % [10] серед усіх хворих на вперше діагностований саркоїдоз. У той же час, синдром Лефгрена практично не зустрічається в афроамериканців та жителів Азії,

зокрема в Японії серед усіх хворих на саркоїдоз було діагностовано лише 3 випадки синдрому Лефгрена до 2002 р. [8]. Частота синдрому Лефгрена серед хворих на саркоїдоз в Україні невідома. Хоча діагноз саркоїдозу вимагає обов'язкового гістологічного підтвердження, більша частина дослідників при даному синдромі не наполягають на ньому [5, 7], але за останні роки почали з'являтися публікації, у яких злякисні новоутворення, у тому числі лімфоми, супроводжуються вузлуватою еритемою [6]. Тому вибір методу діагностики, необхідність цитологічного, гістологічного підтвердження залишається невизначеною. Оскільки у більшості хворих із синдромом Лефгрена настає спонтанна регресія захворювання, публікації з даного питання рекомендують утримуватися від системної терапії [2, 5, 9, 12]. Залишаються дискусійними методи лікування, необхідність його проведення у пацієнтів із важкими проявами захворювання: високою лихоманкою, важкими поліартралгіями, супутніми ураженнями життєво важливих органів.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** Встановити частоту синдрому Лефгрена серед хворих на вперше діагностований саркоїдоз, визначити ефективність діагностичних процедур, необхідність лікування і його методів та прогноз захворювання.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У дослідження ввійшли 551 хворий на саркоїдоз, які спостерігалися в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України за період 1997-2000 рр. У всіх пацієнтів діагноз саркоїдозу було встановлено вперше, хворі з рецидивуючим, хронічним перебігом захворювання у дослідження не включалися. Серед хворих переважали жінки – 364 (66,1 %), більш ніж у двічі менше було чоловіків – 187 (33,9 %). Вік пацієнтів коливався від 12 до 70 років, але частіше хворі були у віці 30-50 років (64,8 % від усіх виявлених хворих), середній вік склав 37,8 року. Згідно з міжнародною класифікацією 0 стадія була виявлена у 3 (0,5 %), I – у 311 (56,4 %), II – у 187 (33,9 %), III – у 50 (9,2 %) хворих.

Серед даних пацієнтів синдром Лефгрена був діагностований у 116 (21,1 %) пацієнтів. Частка хворих жіночої статі вже більш ніж у чотири рази переважала чоловічої – 93 (80,2 %) і 23 (19,8 %) хворих відповідно. За віком хворі розподілилися таким чином: 20-29 років – 23, 30-39 років – 39, 40-49 років – 36, 50-59 років – 16, 60 років і старші – 2 хворих. Також переважали хворі у віці 30-50 років, частка яких становила 64,7 % від усіх виявлених, середній вік склав 39,1 року. Переважали мешканці міст – 97 (83,6 %). За соціальним складом службовців було майже вдвічі більше, ніж робітників – 36,7 % і 21,4 % відповідно, серед них професійні шкідливості виявлені у 14,3 %. Непрацюючі, у тому числі пенсіонери та інваліди, становили 16,3 %. Серед усіх жінок 5 (4,3 %) були на першому році декретної відпустки, у 1 – вагітність на фоні саркоїдозу проходила без особливостей. Звертає увагу велика кількість медичних працівників – 20 хворих, або 18,1 % з усіх, що спостерігалися із синдромом Лефгрена. Загалом, серед усіх хворих, медичних працівників було 66 (11,9 %), що можна пояснити обов'язковим щорічним флюорографічним обстеженням, оскільки більшість із них (62,6 %) було виявлено саме при щорічних профоглядах. Відносно великий відсоток медичних працівників із синдромом Лефгрена, можливо, обумовлений тригерною роллю інфекцій і вимагає подальшого більш детального дослідження на значно більшому масиві хворих.

Серед клінічних стадій переважали хворі з I стадією – 82 (70,7 %) випадки, у яких відмічали двобічну лімфаденопатію коренів легень (у 2 хворих було тільки одностороннє збільшення лімфатичних вузлів). У 8 пацієнтів були позалегеневі ураження: у 4 – шкіри, у 3 – периферичних лімфатичних вузлів, у 1 – слинних залоз. II стадія захворювання діагностована у 34 (29,3 %) хворих. Окрім внутрішньогрудної лімфаденопатії, у 29 із них у легенях виявлені ретикулярні зміни, у 3 – дрібновузликову дисемінацію й у 3 – інфільтративно-конгломеративні зміни. Хворих з III стадією (ураженням легень без внутрішньогрудної лімфаденопатії) із синдромом Лефгрена не спостерігалось.

Практично всі хворі були виявлені за зверненням у зв'язку із сильними болями, набряками суглобів, переважно нижніх кінцівок, та вузлуватою еритемою. Лише 2 пацієнтів виявлені при профогляді. Необхідно відзначити, що 24 (20,7 %) хворих до встановлення діагнозу саркоїдозу попередньо лікувалися у ревматолога, дерматолога у терміни від 1 тижня до 2-х місяців. Майже всі пацієнти отримували антибіотики широкого спектра, судинні, антиалергічні препарати, 9 хворим було необґрунтовано призначено системні кортикостероїди. Зазначені дані вказують про необхідність ретельного обстеження всіх хворих із вузлуватою еритемою, у тому числі обов'язковим рентгенологічним обстеженням органів грудної клітки з метою виключення синдрому Лефгрена.

Із скарг переважали втомлюваність, слабкість – у 35 (30,2 %), підвищення температури тіла – у 56 (48,3 %), кашель помірний сухий – у 44 (37,9 %), болі у грудній клітці – у 24 (20,7 %), втрата ваги тіла – у 18 (15,5 %) хворих. У всіх пацієнтів була вузлувата еритема, переважно на голіах, у 14 із них на верхніх кінцівках та поліартралгія у – 93,1 % випадках гомілковостопних суглобів.

З усіх хворих, що спостерігалися, діагноз цитологічно або гістологічно верифікований лише у 15 (12,9 %) випадків, що збігається із даними багатьох авторів [3, 5, 7, 10, 12], які вважають клініко-рентгенологічні прояви синдрому Лефгрена специфічним саме для саркоїдозу і не потребуючим обов'язкового морфологічного підтвердження. На нашу думку, навіть при класичному синдромі Лефгрена необхідно прагнути до гістологічного (цитологічного) підтвердження діагнозу. У більшості випадків, зважаючи на інформативність і можливість побічних реакцій, рекомендується ФБС із трансбронхіальною біопсією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, легень, діагностична можливість якої може сягати 70 - 90 %.

Лікування призначалося лише у випадках виражених суб'єктивних синдромах – сильні болі у суглобах, поширена вузлувата еритема, висока лихоманка. Медикаментозну терапію отримували 57 (49,1 %) хворих, що були під спостереженням. Із них 43 (37,1 %) пацієнтам було призначено системні кортикостероїди (преднізолон, триамцінолон) у дозах 12-20 мг із поступовим зниженням протягом 3-4 тижнів до повної відміни, 14 (12,1 %) хворих отримували препарати хінолінового ряду (хлорохін, гідроксихлорохін) 200-500 мг протягом 3-6 місяців, із подальшим клініко-рентгенологічним спостереженням кожних 3 місяці. Всім іншим – 59 (50,9 %) хворим проводили спостереження без лікування із клініко-лабораторним, рентгенологічним обстеженням кожних 3 місяці.

Протягом 1 року від встановлення діагнозу зникнення всіх клінічних проявів захворювання, регресію внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та змін у легенях відмічали

у 101 (87,1 %) хворих. Іншим 8 (6,9 %) пацієнтам після періоду спостереження 1-3 місяці із наростанням клініко-рентгенологічних симптомів захворювання для досягнення регресії захворювання протягом 1 року призначалися системні кортикостероїди. Прогресування процесу, хронічно-рецидивуючий перебіг відмічали у 7 (6,0 %) хворих, у яких лікування гормональними препаратами тривало протягом 2-5 років. У всіх цих хворих у легенях розвинувся масивний пневмофіброз із вираженою дихальною недостатністю.

Отже, синдром Лефгрена, як варіант гострого перебігу саркоїдозу, має сприятливий прогноз, при якому регресія всіх ознак захворювання за перший рік спостереження настає у 87,1 % випадків.

**ВИСНОВКИ** 1. Поширеність синдрому Лефгрена серед хворих на вперше діагностований саркоїдоз становить 21,1 %. Частіше хворіють жінки репродуктивного віку – 80,2 % всіх хворих.

2. При синдромі Лефгрена I стадія захворювання зустрічається у 70,4 %, II – у 29,6 % випадків; III стадія захворювання не характерна для синдрому Лефгрена.

3. Враховуючи тривале необґрунтоване попереднє лікування 20,4 % хворих із синдромом Лефгрена у ревматолога, дерматолога, необхідне обов'язкове рентгенологічне обстеження органів грудної клітки всім хворим із вузлуватою еритемою та артритом гомілковостопних суглобів.

4. У більшості випадків, зважаючи на інформативність і можливість побічних реакцій, при внутрішньогрудній лімфаденопатії, рекомендується ФБС із трансбронхіальною біопсією лімфатичних вузлів, легень діагностична можливість якої може сягати 70 - 90 %.

5. Синдром Лефгрена, як варіант гострого перебігу саркоїдозу, має сприятливий прогноз, при якому регресія всіх ознак захворювання за перший рік спостереження настає у 87,1 % випадків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитриева Л.И., Степанян И.Э. Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, рентгенодиагностики // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1998. – № 4. – С. 33 – 39.
2. Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Михеева Л.П. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом // Пробл. туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 24 – 27.
3. Теряева М.В., Альтман Э.И. Клинико-рентгено-эндоскопические сопоставления при синдроме Лефгрена у больных внутригрудным саркоидозом // В сб.: Диф. диагностика саркоидоза и туберкулеза легких / Под ред. В.Н. Адамовича. – М., 1988. – С. 19 – 27.
4. Lofgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases // Acta Med. Scand. – 1946. – № 1. – P. 197.
5. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients / J. Mana, C. Gomez-Vaquero, A Montero et al. // Am. J. Med. – 1999. – № 3. – P. 240-245.
6. Pileckyte M., Griniute R. Erythema nodosum association with malignant lymphoma // Medicina (Kaunas). – 2003. – № 5. – P. 438-442.
7. The diagnostic pathway to sarcoidosis / M.A. Judson, B.W. Thompson, D.L. Rabin et al. // Chest. – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 406-412.
8. Sarcoidosis with multiple organ involvement emerging as Lofgren's syndrome / M. Oshima, H. Maeda, O. Furonaka et al. // Intern. Med. J. – 2003. – № 6. – P. 534-537.
9. Statement on sarcoidosis / G.W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 149-173.
10. Videnovic-Ivanov J., Vucinic V., Zugic V. Erythema nodosum in sarcoidosis and other than sarcoidosis diseases // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16-19, 2002. – Abstr. № 76.
11. Wilsher M. L. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12, № 5. – P. 1197 – 1199.
12. Yanardag H, Pamuk O. N., Karayel T. Lofgren syndrome in Turkey // Intern. Med. J. – 2003. – № 11. – P. 535-537.



Лисенко Г.І., Маяцька О.В., Яценко О.Б.

**ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПІДЛІТКІВ,  
ЩО СТРАЖДАЮТЬ ВІД ВЕГЕТАТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

**ВСТУП** Вегетативна дисфункція (ВД) не належить до категорії небезпечних для життя і інвалідизуючих хвороб, однак, вона, як правило, при загостренні може суттєво обмежувати працездатність пацієнтів, вести до зниження, а інколи й тимчасової або стійкої втрати працездатності, погіршувати якість життя. У зв'язку з цим важко переоцінити соціальне значення цієї проблеми. Згідно з концепцією Л.М. Беляєвої (1996), ВД – це не самостійна нозологічна форма, а синдром, який може передувати розвитку багатьох захворювань, які відносять до групи “полігенно спадкових” (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, хвороби шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи тощо). Вони складають 90-95 % всіх хронічних захворювань дорослих [2]. Першими передвісниками початку цих захворювань можуть бути вегетативні розлади в регуляції функцій внутрішніх органів, що слід розцінювати як передхворобу. Питання лише в тому, наскільки глибоко зайшов процес вегетативної дисрегуляції, чи призвів він до порушення метаболічних функцій в організмі і наскільки можливий його зворотний розвиток. Тому, безумовно, ВД заслуговують особливо пильної уваги для запобігання хронічним неінфекційним захворюванням.

В останні роки виявлені тісні взаємозв'язки між станом вегетативної нервової системи (ВНС) та серцево-судинними захворюваннями [7,8]. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є одним з найбільш інформативних показників вегетативної регуляції серцевої діяльності. За допомогою ВСР можна оцінювати стан вегетативної нервової системи [3,5]. Варіабельність ритму серця вивчалась переважно у дорослих при гіпертонічній хворобі та ішемії міокарду [1,4]. Стосовно підлітків та молоді, які страждають від вегетативних дисфункцій (ВД), в літературі є лише поодинокі повідомлення про використання кардіоінтервалографії в оцінці стану вегетативної нервової системи у цієї групи хворих (Майданник В.Г., 2000; Кухта Н.М., 1996; Бурлай В.Г., 2002; Макієнко Т.С., 2002).

**Метою** нашого дослідження було вивчення особливостей ВСР та кардіоінтервалограм у хворих з різними клінічними формами ВД для обґрунтування цілеспрямованого лікування з урахуванням вегетативного тону, ре-

активності вегетативної системи і вегетативного забезпечення діяльності.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 283 хворих на ВД віком від 15 до 18 років. Залежно від провідних патогенетичних механізмів та клінічних особливостей [6] вони були розподілені на 4 групи. Вегето-судинна дисфункція (ВСД) діагностована у 132, нейроциркуляторна (НЦД) – у 76, вегето-вісцеральна (ВВД) – у 57, пароксизмальна вегетативна недостатність (ПВН) – у 18 хворих відповідно. Групу порівняння склали 130 практично здорових осіб того ж віку. У всіх обстежуваних проведено математичний аналіз кардіоінтервалограм за Р.М. Баєвським. У 45 хворих (ВСД – 14, НЦД – 12, ВВД – 12, ПВН – 7 відповідно) досліджені часові та спектральні показники ВСР. Групу порівняння склали 15 практично здорових осіб. З метою виявлення взаємозв'язків між окремими показниками варіабельності ритму серця при ВД нами проведений кореляційний аналіз цих показників порівняно з такими у практично здорових осіб. Обстеження проводилось з урахуванням стандартів вимірювання, фізіологічної інтерпретації і клінічного використання ВСР Європейського кардіологічного товариства і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології (1999 р.). Статистичний аналіз здійснювали з використанням програми Statistica 5.0 for Windows.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Часові та спектральні показники ВСР у підлітків залежно від форми ВД наведені в таблиці 1.

При ВСД спостерігалась тенденція до збільшення часових показників NN, SDNN, RMSSD та pNN50, що свідчить про наявність переваги впливу парасимпатичної ланки ВНС. Спектральний аналіз також виявив тенденцію до підвищення показників HF та HFn, тобто підвищення тону парасимпатичної ланки. Показники LF та LFn, які відображають тону симпатичного відділу ВНС, були дещо знижені. Разом з тим, ці відмінності були статистично невірогідні (p>0,05). Стосовно співвідношення LF/HF, то цей показник був вірогідно нижчим (p<0,05) порівняно з практично здоровими особами.

Отже, при ВСД середні показники варіабельності ритму серця свідчать про незначну перевагу тону парасимпатичної ланки ВНС.

**Таблиця 1. Показники варіабельності ритму серця у підлітків з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій**

Показники варіабельності ритму серця	Клінічні форми вегетативних дисфункцій				Група порівняння n=15
	Вегетосудинна дисфункція n=14	Нейроциркуляторна дисфункція n=12	Вегетовісцеральна дисфункція n=12	Пароксизмальна вегетативна недостатність n=7	
NN (мс)	651 ± 28	655 ± 36	658 ± 27	698 ± 23*	642 ± 14
SDNN (мс)	37,2 ± 3,0	37,6 ± 2,8	37,0 ± 2,7	31,5 ± 3,2	35,2 ± 2,2
RMSSD (мс)	47,7 ± 3,6	46,9 ± 2,9	47,1 ± 3,7	25,8 ± 2,3*	44,7 ± 2,4
PNN50 (%)	25,5 ± 3,4	26,0 ± 3,6	25,1 ± 2,9	5,8 ± 1,4*	24,1 ± 2,6
LF (мс <sup>2</sup> )	388 ± 32	362 ± 57	373 ± 62	272 ± 52	391 ± 44
LFn (%)	36,6 ± 2,3	36,1 ± 2,6	34,7 ± 2,0	47,6 ± 2,5	37,8 ± 2,3
HF (мс <sup>2</sup> )	673 ± 77	689 ± 94	684 ± 88	269 ± 33*	652 ± 31
HFn (%)	63,3 ± 2,4	64,7 ± 2,2	63,9 ± 2,1	52,2 ± 2,4*	61,0 ± 2,1
LF/HF	0,58 ± 0,07*	0,53 ± 0,08*	0,55 ± 0,09*	1,01 ± 0,06*	1,4 ± 0,05

Примітка. \* – різниця показників з такою групою порівняння вірогідна (p<0,05).

При НЦД спостерігалась аналогічна тенденція. Тобто, як згідно з часовим, так і спектральним аналізом відмічалась тенденція до переваги парасимпатичної ланки ВНС. Вірогідним було зниження співвідношення LF/HF (p<0,05), що відображає баланс симпатичних і парасимпатичних

впливів. Зміни показників ВСР при ВВД були близькі до таких, як при НЦД та ВСД.

Більш значимими були порушення варіабельності ритму серця при ПВН. Зниження показників RMSSD та pNN50 носило вірогідний характер (p<0,05). Стандартне відхи-

лення величини нормальних інтервалів як інтегральний показник варіабельності серцевого ритму, що залежить від впливу на синусовий вузол симпатичної і парасимпатичної ланки ВНС, мав тенденцію до зниження порівняно з групою порівняння. Спектральний аналіз свідчить про зменшення впливу парасимпатичної ланки ВНС. На це вказує вірогідне зменшення показника HF та зменшення співвідношення LF/HF порівняно з такими у практично здорових осіб.

Таким чином, аналіз часових та спектральних показників ВСП при різних клінічних формах ВД свідчить про переважний вплив парасимпатичної ланки ВНС. Причому при ПВН ці зміни носили вірогідний характер. Разом з тим, специфічних ознак для будь-якої клінічної форми вегетативної дисфункції на основі вищезгаданого аналізу не встановлено.

З метою виявлення взаємозв'язків між окремими показниками ВРС серця при ВД нами проведений кореляційний аналіз цих показників порівняно з такими у практично здорових осіб (табл. 2).

**Таблиця 2. Кореляційна залежність між показниками варіабельності ритму серця при вегетативних дисфункціях у підлітків**

Показники варіабельності ритму серця	Показники варіабельності ритму серця								
	NN (мс)	SDNN (мс)	RMSSD (мс)	pNN50 (%)	LF (мс <sup>2</sup> )	LFn (%)	HF (мс <sup>2</sup> )	HFn (%)	LF/HF
NN (мс)	1,00								
SDNN (мс)	1,00								
	0,11	1,00							
RMSSD (мс)	0,28*	1,00							
	0,09	0,17	1,00						
PNN50 (%)	0,22	0,52*	1,00						
	0,14	0,12	0,22	1,00					
LF (мс <sup>2</sup> )	0,38*	0,32*	0,41*	1,00					
	-0,08	-0,22	-0,23	0,19	1,00				
LFn (%)	-0,52*	-0,17	-0,16	-0,14	1,00				
	0,12	0,07	0,10	-0,15	0,17	1,00			
HF (мс <sup>2</sup> )	-0,18	-0,12	-0,18	-0,12	0,29*	1,00			
	0,06	0,18	0,17	0,13	-0,32*	-0,24	1,00		
HFn (%)	0,21	0,34*	0,38*	0,19	-0,67*	-0,21	1,00		
	-0,11	0,11	0,22	0,21	-0,14	-0,11	0,32*	1,00	
LF/HF	0,27*	0,29*	0,17	0,19	-0,41*	-0,34*	0,27*	1,00	
	-0,11	-0,07	-0,12	-0,14	0,29*	0,31*	0,10	0,09	1,00
	-0,27*	-0,28*	-0,32*	-0,11	0,44*	0,41*	-0,32*	0,32*	1,00

Примітки. 1) В чисельнику наведені показники ВРС у хворих, в знаменнику – у практично здорових осіб; 2) \* – кореляційна залежність вірогідна (p<0,05).

Як свідчать дані таблиці, у практично здорових осіб чітко прослідковується вірогідний позитивний зв'язок між окремими показниками, які характеризують тонус парасимпатичної ланки ВНС, та показниками симпатичного впливу. Залежність між показниками парасимпатичного та симпатичного впливів у практично здорових має, як правило, вірогідний зворотний характер.

У хворих на ВД ці закономірності порушуються. Так, втрачається або значно зменшується позитивний зв'язок між показниками парасимпатичного впливу. Така ж тенденція прослідковується і між показниками симпатичної дії ВНС. Зворотний вірогідний зв'язок між показниками парасимпатичної та симпатичної дії, який мав місце у прак-

тично здорових осіб, значно послаблювався або втрачався у хворих на ВД.

Отже, при ВД порушуються співвідношення між окремими показниками ВСП. Ці зміни обумовлені послабленням взаємокоригуючої дії симпатичної та парасимпатичної ланок ВНС.

Аналіз кардіоінтервалограм (КІГ) при різних клінічних формах ВД свідчить про таке. Показники вегетативного гомеостазу при ВСД наведені в таблиці 3. При цій клінічній формі ВД відмічається вірогідне зниження середнього показника гуморального каналу регуляції циклу і рівня функціонування системи (M<sub>0</sub>), а також середнього показника активності парасимпатичної ланки (ДХ).

**Таблиця 3. Показники вегетативного гомеостазу за даними кардіоінтервалографії у хворих на вегето-судинну дисфункцію**

Показники	Основна група, n=132 M ± m	p	Група порівняння, n=130 M ± m
M <sub>0</sub> (с)	0,71 ± 0,03	<0,05	0,78 ± 0,01
ДХ (с)	0,32 ± 0,03	<0,05	0,40 ± 0,02
AM <sub>0</sub> (%)	23,12 ± 0,64	<0,001	17,90 ± 0,50
ПАПР (ум.од.)	32,56 ± 0,72	<0,001	22,90 ± 0,20
ІНБ <sub>кліно</sub> (ум.од.)	51,38 ± 1,30	<0,001	29,30 ± 0,71
ІНБ <sub>орто</sub> (ум.од.)	119,42 ± 2,51	<0,001	53,34 ± 1,55
ВР (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	2,32 ± 0,22	>0,05	1,82 ± 0,17

Разом з тим, вірогідно підвищувались показник активності симпатичного відділу ВНС (AM<sub>0</sub>), показник адекват-

ності процесів регуляції (ПАПР) та індекс напруги Баевського (ІНБ), який відображає ступінь централізації керуван-

ня серцевим ритмом та адаптаційно-компенсаторні можливості.

Подібні зміни на КІГ у хворих з ВСД свідчать про посилення центрального механізму регуляції. Середній показник вегетативної реактивності (ВР) був збільшений, але залишався в межах норми.

Як свідчать дані таблиці 4, найбільш часто спостерігався гіперсимпатикотонічний варіант (86,4 %), значно рідше – асимпатикотонічний (8,3 %). Нормальна вегетативна реактивність виявлена лише у 5,3 % пацієнтів з вегето-судинною дисфункцією.

Аналіз показників вегетативного гомеостазу, за даними КІГ, у хворих на НЦД наведений в таблиці 5.

**Таблиця 4. Оцінка вегетативної реактивності у хворих на вегето-судинну дисфункцію**

Вегетативна реактивність (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	Число хворих	Відсоток
Нормальна (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> = 1–2,5)	7	5,3
Гіперсимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> > 2,5)	114	86,4
Асимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> < 1)	11	8,3
Всього	132	100,0

**Таблиця 5. Показники вегетативного гомеостазу, за даними кардіоінтервалограми, у хворих на нейроциркуляторну дисфункцію**

Показники	Основна група, n=76 M ± m	p	Група порівняння, n=130 M ± m
M <sub>0</sub> (с)	0,73 ± 0,02	<0,05	0,78 ± 0,01
ДХ (с)	0,48 ± 0,03	<0,05	0,40 ± 0,02
AM <sub>0</sub> (%)	21,30 ± 0,50	<0,01	17,90 ± 0,50
ПАПР (ум.од.)	29,20 ± 0,40	<0,001	22,90 ± 0,20
ІНБ <sub>кліно</sub> (ум.од.)	31,80 ± 0,80	<0,05	29,30 ± 0,71
ІНБ <sub>орто</sub> (ум.од.)	69,76 ± 2,12	<0,001	53,34 ± 1,55
ВР (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	2,19 ± 0,11	>0,05	1,82 ± 0,17

Нами встановлено вірогідне зменшення середнього показника гуморального каналу регуляції серцевого ритму (M<sub>0</sub>). Поряд з цим вірогідно збільшувались показник активності парасимпатичної ланки регуляції вегетативного гомеостазу (ДХ), активності симпатичного відділу ВНС (AM<sub>0</sub>) та ПАПР, який характеризує співвідношення між активністю симпатичного відділу та провідним рівнем функціонування синусового вузла. ІНБ вірогідно зростає порівняно з контрольною групою як в кліно-статичному, так і в ортостатичному положенні. В межах норми залишалась ВР. Збільшення ДХ, AM<sub>0</sub> та ПАПР свідчить про одночасне підвищення тону симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС.

Отже, у хворих на НЦД автономний і центральний канал регуляції знаходяться в стані підвищеного тону. Вірогідне збільшення ІНБ в кліно-статичному і ортостатичному положенні свідчить про перенапруження компенсаторних можливостей у пацієнтів, які страждають від НЦД.

Аналіз ВР у хворих на НЦД (табл. 6) свідчить, що у них переважає гіперсимпатикотонічний варіант (77,6 %). Отже, у них спостерігалось надлишкове включення симпато-адреналової системи. У 19,8 % виявлений асимпатикотонічний варіант з недостатнім включенням симпато-адреналової системи. Нормальний варіант вегетативної реактивності мав місце у 2,6 % пацієнтів.

**Таблиця 6. Оцінка вегетативної реактивності у хворих на нейроциркуляторну дисфункцію**

Вегетативна реактивність (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	Число хворих	Відсоток
Нормальна (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> = 1–2,5)	2	2,6
Гіперсимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> > 2,5)	59	77,6
Асимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> < 1)	15	19,8
Всього	76	100,0

При ВВД середні показники вегетативного гомеостазу представлені в таблиці 7. Як свідчать дані таблиці, у хворих на ВВД спостерігалось вірогідне зниження рівня гуморальної регуляції серцевого ритму (M<sub>0</sub>), активності симпатичної ланки ВНС (AM<sub>0</sub>). Показник активності парасимпатичної ланки ВНС також мав тенденцію до підвищення. Поряд з цим збільшувався ПАПР та ІНБ як в кліно- так і в

ортостатичному положенні. ВР суттєво не змінювалась порівняно з практично здоровими особами.

Виявлені зміни показників вегетативного гомеостазу свідчать про неадекватність регуляції, невідповідність між активністю симпатичної ланки ВНС та провідним рівнем функціонування синусового вузла, а також недостатню централізацію регуляції ритму серця.

**Таблиця 7. Показники вегетативного гомеостазу, за даними КІГ, у хворих на вегето-вісцеральну дисфункцію**

Показники	Основна група, n=57 M ± m	p	Група порівняння, n=130 M ± m
M <sub>0</sub> (с)	0,62 ± 0,06	<0,05	0,78 ± 0,01
ДХ (с)	0,32 ± 0,05	>0,05	0,40 ± 0,02
AM <sub>0</sub> (%)	15,04 ± 0,62	<0,05	17,90 ± 0,50
ПАПР (ум.од.)	24,26 ± 0,52	<0,05	22,90 ± 0,20
ІНБ <sub>кліно</sub> (ум.од.)	37,60 ± 1,22	<0,01	29,30 ± 0,71
ІНБ <sub>орто</sub> (ум.од.)	88,76 ± 1,05	<0,001	53,34 ± 1,55
ВР (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	2,36 ± 0,30	>0,05	1,82 ± 0,17

При індивідуальній оцінці ВР у пацієнтів з ВВД (табл. 8) нормальні показники її виявлені лише у 5,3 %

хворих. Домінував гіперсимпатикотонічний варіант (63,1 %). Деяко рідше мала місце асимпатикотонічна вегетативна реактивність (31,6 %).

Таблиця 8. Оцінка вегетативної реактивності у хворих на вегето-вісцеральну дисфункцію

Вегетативна реактивність (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	Число хворих	Відсоток
Нормальна (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> = 1-2,5)	3	5,3
Гіперсимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> > 2,5)	36	63,1
Асимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> < 1)	18	31,6
Всього	57	100,0

Вегетативний гомеостаз у хворих на ПВН (табл. 9) характеризується вірогідним зниженням показників M<sub>0</sub>, AM<sub>0</sub>, ПАПР, а також тенденцією до зниження ДХ, що свідчить про

виснаження адекватності процесів регуляції і невідповідність між активністю симпатичної ланки ВНС та провідним рівнем функціонування синусового вузла, а також недостатню централізацію регуляції ритму серця.

Таблиця 9. Показники вегетативного гомеостазу, за даними КІГ, у хворих на пароксизмальну вегетативну недостатність

Показники	Основна група, n=18 M ± m	p	Група порівняння, n=130 M ± m
M <sub>0</sub> (с)	0,62 ± 0,04	<0,05	0,78 ± 0,01
ДХ (с)	0,34 ± 0,06	>0,05	0,40 ± 0,02
AM <sub>0</sub> (%)	12,42 ± 1,02	<0,05	17,90 ± 0,50
ПАПР (ум.од.)	20,03 ± 0,60	<0,05	22,90 ± 0,20
ІНБ <sub>кліно</sub> (ум.од.)	29,52 ± 0,86	>0,05	29,30 ± 0,71
ІНБ <sub>орто</sub> (ум.од.)	72,26 ± 1,4	<0,001	53,34 ± 1,55
BP (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	2,40 ± 0,20	<0,05	1,82 ± 0,17

Індивідуальна оцінка BP у хворих на ПВН свідчить, що найбільш часто виявлявся гіперсимпатикотонічний варіант

(66,7 %), значно рідше – асимпатикотонія (22,2 %). Нормальна BP мала місце у 11,1 % хворих (табл. 10).

Таблиця 10. Оцінка вегетативної реактивності у хворих на пароксизмальну вегетативну недостатність

Вегетативна реактивність (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> )	Число хворих	Відсоток
Нормальна (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> = 1-2,5)	2	11,1
Гіперсимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> > 2,5)	12	66,7
Асимпатикотонія (ІНБ <sub>орто</sub> /ІНБ <sub>кліно</sub> < 1)	4	22,2
Всього	18	100,0

**Висновки 1.** У підлітків при вегетативних дисфункціях має місце порушення варіабельності ритму серця. Ці зміни носять різноспрямований характер і обумовлені зміною як симпатичного, так і парасимпатичного впливу вегетативної нервової системи. В цілому при вегетативних дисфункціях переважає тону парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. 2. Кореляційний аналіз свідчить, що порушення варіабельності ритму серця у хворих на вегетативні дисфункції є наслідком послаблення або втрати рівноваги між симпатичним і парасимпатичним впливом. 3. Характер змін варіабельності ритму серця при різних клінічних формах вегетативних дисфункцій однаковий і не є специфічним показником. 4. Визначення вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення за допомогою кардіоінтервалографії дає можливість провести комплексну оцінку вегетативного гомеостазу хворого і відповідно до цього призначити індивідуальне лікування.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984.
2. Беляева Л.М. Современные представления о генезе вегето-сосудистых дистоний у детей //Здравоохранение Беларуси. – 1996. – С. 7-11.
3. Березный Е.А., Рубин А.М. Практическая кардиоритмография. – С.Пб.: НПО "Нео", 1997.
4. Борисов В.И, Матусова А.П., Мудрова Л.А., Рейман А.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в оценке состояния больных инфарктом миокарда: Методические рекомендации. – Нижний Новгород, 1997.
5. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна // М.: Мед. информ. Агенство, 2005. – 752 с.
6. Майданник В.Г. Вегетативні дисфункції у дітей (Патогенетичні механізми і клінічні форми) // ПАГ. – 1998. – № 4. – С. 5-11.
7. Corr P.B., Yamada K.A., Witskowski F.X. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard H.A., Haber E., Jennings R.B., Katz A.N., Morgan H.E., eds The Heart and Cardiovascular System. New York:Raven Press, 1986: 1343-1403.
8. Levy M.N., Schwartz P.J. eds. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. Armonk: Future, 1994.

**Корнацький В.М., Сілантьєва О.В., Талаєва Т.В.  
ЕТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПРАВОВІ ПИТАННЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска, АМН України.**

ЕТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПРАВОВІ ПИТАННЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – В статті викладено основні етичні проблеми та правові питання, що виникають при проведенні клінічних досліджень лікарських препаратів. Обов'язковим при проведенні клінічних випробувань фармакологічних препаратів є здійснення контролю за дотриманням прав людини, умов безпеки, етичних та моральних норм. Вирішенням цих питань займається Етична комісія, без письмового позитивного висновку якої не може бути розпочате жодне клінічне випробування. Етичні вимоги загалом ґрунтовані на обґрунтованості випробування та добровільній участі в ньому пацієнтів. При проведенні експертизи матеріалів клінічних випробувань можуть виникнути питання, які стосуються адекватності та етичності призначення плацебо в контрольній групі пацієнтів, питання залучення до дослідження достатньої кількості

пацієнтів, необхідної для отримання високого рівня статистичної достовірності, питання, що стосуються інформованої згоди, особливо у випадках випробування препаратів, що застосовуються в педіатрії, для лікування психічних захворювань, деменції в осіб похилого віку, в реанімаційній практиці, етичні проблеми своєчасного включення в медичну практику ефективних методів лікування за результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Актуальним завданням на сьогодні є створення в Україні територіальних та локальних етичних комісій, які б дозволили безпосередньо під час проведення експерименту контролювати дотримання прав та безпеки учасників клінічних випробувань.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ – В статье изложены основные этические про-

блемы и правовые вопросы, которые возникают при проведении клинических испытаний лекарственных препаратов. Обязательным при проведении клинических испытаний фармакологических препаратов является проведение контроля за соблюдением прав человека, условий безопасности, этических и моральных норм. Решением этих вопросов занимается Этическая комиссия, без письменного положительного вывода которой не может быть начато ни одно клиническое испытание. Этические требования в общем основаны на обоснованности испытания и добровольном участии в нём пациентов. При проведении экспертизы материалов клинических испытаний могут возникнуть вопросы, которые касаются адекватности и этичности назначения плацебо в контрольной группе пациентов, вопросы вовлечения в испытание достаточного количества пациентов, необходимого для получения высокого уровня статистической достоверности, вопросы, которые касаются Информированного согласия, особенно в случаях испытаний препаратов, которые используются в педиатрии, для лечения психически больных, старческой деменции, в реанимационной практике, этические проблемы своевременного включения в медицинскую практику эффективных методов лечения по результатам рандомизированных контролируемых испытаний. Актуальной задачей сегодня является создание в Украине территориальных и локальных этических комиссий, которые позволили бы непосредственно во время проведения эксперимента контролировать соблюдение прав и безопасности участников клинических испытаний.

**ETHICAL PROBLEMS AND LEGAL QUESTIONS OF CARRYING OUT THE CLINICAL RESEARCHES** – The basic ethical problems and legal questions which arise at carrying out the clinical tests of medical products are stated in the clause. During the clinical tests of pharmacological preparations monitoring procedure for observance of human rights, conditions of safety, ethical and moral standards is obligatory. The ethical commission is engaged into solving of these questions, without written positive conclusion of which there can not be started any clinical test. Ethical requirements, in general, are based on validity of test and voluntary participation of patients in it. While examination of materials of clinical tests, the questions can arise concerning involving into the test enough patients necessary for high level of statistical reliability, questions which concern the informed agreement, especially in cases of tests of preparations to be used in pediatrics, for treatment psychiatric patients, senile dementia, in reanimation practice concern adequacy and ethical purposes placebo in control group of patients, ethical problems of timely inclusion of effective methods of treatment into a medical practice by the results of randomized controlled tests. An actual problem of nowadays is creation of the territorial and local ethical commissions in Ukraine which would allow to supervise directly during the experiment observance of the rights and safety of participants of clinical tests.

Ключові слова: етичні проблеми, правові питання, клінічні дослідження.

Ключевые слова: этические проблемы, правовые вопросы, клинические испытания.

Key words: ethical problems, legal questions, clinical tests.

Розробка, вивчення та впровадження нових препаратів неможливе без наукових досліджень за участю людини в якості суб'єкта випробування. Відповідно до міжнародних стандартів обов'язковою частиною системи проведення клінічних випробувань фармакологічних препаратів є здійснення контролю за дотриманням прав людини, умов безпеки, етичних та моральних норм. Рішення кола питань, пов'язаних з забезпеченням цих вимог, і є основною задачею Етичної комісії. Жодне клінічне випробування лікарського засобу не може бути розпочате без письмового позитивного висновку Етичної комісії про можливість його проведення.

У своїй діяльності Етична комісія керується загально-визнаними міжнародними нормами, Гельсінкською декларацією, вимогами належної клінічної практики, чинними нормативно-правовими актами України. Основними завданнями роботи Етичної комісії є: захист прав, безпеки й інтересів пацієнтів; захист прав і інтересів дослідників; забезпечення етичної та морально-правової оцінки матеріалів клінічного випробування [4].

При підготовці свого рішення комісія бере до уваги: значимість (важливість) клінічного випробування та його план; оцінку очікуваної користі і ризику та обґрунтованість висновків; протокол та брошуру дослідника; адекватність підготовки дослідника і допоміжного персоналу, якість устатку-

вання і приміщень; адекватність і повноту письмової інформації, що передбачається надати досліджуваним, а також передбачені процедури одержання інформованої згоди й обґрунтування необхідності проведення випробування за участю пацієнтів, не здатних самостійно дати інформовану згоду; забезпечення відшкодування збитків або компенсації в разі завдання шкоди здоров'ю або смерті досліджуваних, пов'язаних з проведенням клінічного випробування, а також інші документи щодо страхування згідно з діючим законодавством; умови сплачування винагороди або компенсації досліджуваним за участь у клінічному випробуванні, заходи щодо набору досліджуваних, якщо це передбачено [3]. Етичні вимоги загалом основані на обґрунтованості випробування та добровільній участі в ньому пацієнтів.

При проведенні експертизи матеріалів клінічних випробувань вирішуються питання, які стосуються адекватності та етичності призначення плацебо в контрольній групі пацієнтів, питання залучення в дослідження достатньої кількості пацієнтів, необхідної для отримання високого рівня статистичної достовірності, питання, що стосуються Інформованої згоди, особливо у випадках випробування препаратів, що застосовуються в педиатрії, для лікування психічних захворювань, деменції в осіб похилого віку, в реанімаційній практиці, етичні проблеми своєчасного включення в медичну практику ефективних методів лікування за результатами рандомізованих контрольованих досліджень.

У разі запропонування нового методу лікування даного захворювання і відсутності будь-якого ефективного методу його лікування проводяться рандомізовані контрольовані дослідження. Такі дослідження проводяться і у випадках, коли необхідно визначити наявність переваги одного лікарського засобу перед іншим, що відрізняється від нього за ефективністю чи безпекою. Якщо дане захворювання не має ефективного лікування, використання плацебо в контрольній групі вельми необхідне. У випадку наявності навіть і недостатньо ефективного методу лікування даного захворювання пацієнтам контрольної групи слід призначити цей метод, а не плацебо.

Використання плацебо не завжди етичне, коли хворим не призначають ефективного лікування. У разі погіршення стану хворого при використанні плацебо, хворому слід призначити ефективне лікування або (в разі його бажання) вивести з дослідження [2]. На початковій стадії клінічних досліджень новий препарат та плацебо не призначаються пацієнтам, що знаходяться в тяжкому стані [1]. У разі, якщо засіб, що досліджується, має високу ефективність, то не етично не призначити його пацієнтам контрольної групи.

Однак для отримання погодження на виробництво та продаж нового лікарського засобу виробник повинен продемонструвати статистично достовірну різницю нового методу лікування порівняно з ефектом лікування в контрольній групі при проведенні клінічних досліджень. Отримати достовірний результат порівняно з вже існуючим лікуванням набагато важче, ніж використовуючи плацебо. Це потребує залучення в клінічне дослідження більшої кількості пацієнтів. Використання ж плацебо дозволяє на меншій кількості хворих отримати високий рівень статистичної достовірності [2].

Питання достатньої кількості пацієнтів, залучених в дослідження, є ключовим для етики. Якщо пацієнтів мало, то статистично достовірний результат не буде досягнуто і можливий ризик для пацієнтів, що приймають участь у дослідженні може бути не виправданим. Якщо включити в дослідження більше від необхідної кількості пацієнтів, то можливий не виправданий ризик для більшої кількості пацієнтів.

Складним залишається питання стосовно кількості хворих, що беруть участь у порівняльних клінічних випробу-

ваннях. Мінімальна кількість хворих повинна становити 60 чоловік, що практично за період випробувань терміном кілька місяців набрати складно.

Кількість хворих, що приймають участь в клінічному дослідженні препарату, в значному ступені залежить від вираженості відмінностей в дії досліджуваного препарату та препарату порівняння – чим менші ці відмінності, тим більша кількість хворих потрібна для отримання достовірного результату [1]. Тому при плануванні досліджень слід розраховувати кількість пацієнтів, необхідної для досягнення достатнього рівня статистичної достовірності.

Важливим елементом, який гарантує етичність медичних досліджень та забезпечення прав пацієнтів, є Інформована згода, в якій пацієнт підтверджує добровільність участі в конкретному дослідженні.

У випадках випробування препаратів, що застосовуються в педіатрії, для лікування психічних захворювань, деменції в осіб похилого віку, в реанімаційній практиці Інформовану згоду замість суб'єкта дослідження може дати його законний представник (близький родич – мати, батько, діти, сестри, брати) чи офіційно призначений опікун. Якщо учасник дослідження здатний хоча б частково сприйняти інформацію про дослідження та проаналізувати її, в доповнення до згоди опікуна чи законного представника він сам підписує та дає форму Інформованої згоди на участь у дослідженні [5]. Включати в клінічні дослідження інших осіб, неспроможних дати свою згоду, наприклад осіб з деменцією, пацієнтів психіатричного профілю та інших, можна тільки тоді, якщо є підстави припускати, що пряма користь для пацієнтів перевищує ризик.

Існують випадки включення в дослідження пацієнтів без підписання Інформованої згоди (якщо це передбачено протоколом клінічного дослідження, який погоджений Центральною комісією з питань етики МОЗ України). Це стосується дослідження препаратів в реанімаційній практиці, коли пацієнту загрожує смертельна небезпека і необхідне використання експериментального лікарського засобу через відсутність апробованого загальноприйнятого методу лікування. При госпіталізації пацієнта в лікарню без свідомості його можна включити в дослідження, але необхідно при перші можливості сповістити про це хворого чи його законного представника (у випадку згоди продовжувати дослідження пацієнт чи його законний представник повинні підписати форму Інформованої згоди) [5]. Пацієнти, що перебувають у критичному стані, залучаються до клінічного випробування тільки в тих випадках, якщо є медичні показання для застосування досліджуваного лікарського засобу.

Неприпустима зацікавленість пацієнта прийняти участь у клінічному дослідженні – не повинні використо-

уватись ніякі заохочення або фінансові стимули, окрім компенсації.

Ще одна суттєва етична проблема – своєчасне включення в медичну практику ефективних методів лікування за результатами рандомізованих контрольованих досліджень як методів з встановленою ефективністю, що буде попереджати проведення клінічних досліджень, що повторюють вже проведені, та знизить необґрунтований можливий ризик для пацієнтів, що можуть приймати в них участь. Як вирішення цього питання виникла доказова медицина – медицина, основана на доказових даних, які, передусім, є результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Однак результати окремих клінічних досліджень не завжди дають достовірний результат, тому виникла необхідність зіставлення окремих клінічних досліджень для отримання узагальненої оцінки результатів – метод метааналізу, що сприяє своєчасному включенню доказово ефективних методів лікування в медичну практику [2]. Вирішення цього питання багато в чому залежить від зацікавленості дослідника в результатах дослідження та замовчуванні про негативні результати дослідження (у випадках, коли дослідник може опублікувати дані лише за згодою виробника). Тому для всеохоплюючого аналізу та зменшення ризику для пацієнтів від участі в необґрунтованих дослідженнях створено Коксаровське співробітництво, яке закликала лікарів опублікувати не лише позитивні, а всі результати неопублікованих досліджень, щоб проаналізувавши ситуацію, попередити проведення непотрібних досліджень і зменшити ризик пацієнтів від участі в них.

Викладене демонструє наскільки важливі та різноманітні етичні та правові проблеми, що виникають при проведенні клінічних випробувань. Актуальним завданням на сьогодні є створення в Україні територіальних та локальних етичних комісій, які б дозволили безпосередньо під час проведення експерименту контролювати дотримання прав та безпеки учасників клінічних випробувань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблшинг, 2000.
2. Власов В.В. Этические проблемы рандомизированных испытаний // Терапевтический архив. – 2000. – № 2. – С. 78-80.
3. Горбань Е.Н., Близнюк-Ходоровская Г.И., Ниженьковская И.В., Копица Н.П., Тимченко Л.Н., Попов В.В. Комиссия по вопросам этики в лечебных учреждениях. – Харьковский благотворительный Фонд "Качественная клиническая практика", 2003.
4. Законодавство України про охорону здоров'я / Верховна Рада України. – К.: Парламентське видавництво, 1999.
5. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / Под ред. Стефанова А.В., Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К. – К., 2001.

## Потяженко М.М., Скрипник І.М., Соколюк Н.Л., Люлька Н.О., Гопко О.Ф., Шепітько К.В. ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЕТИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЕТИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ – В статті наведені результати вивчення клінічної ефективності включення комбінованого препарату "Серетид", в склад якого входять сальметерол та флутиказон, в комплексну терапію хронічних обструктивних захворювань легень. Встановлений зворотний зв'язок між показниками функції зовнішнього дихання та психологічного стану і прямий зв'язок з показниками якості життя хворих. Серетид впливає на основні ланки патогенезу ХОЗЛ, що дозволило зменшити кількість рецидивів, зростання обструкції на тлі покращання психологічного статусу та якості життя пацієнтів.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕТИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ – В статье приведены ре-

зультаты изучения клинической эффективности включения комбинированного препарата "Серетид", в состав которого входят сальметерол и флутиказон, в комплексную терапию ХОЗЛ. Установлена обратная связь между показателями функции внешнего дыхания и психологического состояния и прямая связь с показателями качества жизни. Серетид влияет на основные цепи патогенеза ХОЗЛ, что позволило уменьшить количество рецидивов, усиления обструкции на фоне улучшения психологического состояния и качества жизни пациентов.

USE OF SERETID IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – The article adduces the results of study of clinical effectiveness of the remedy seretid using including salmeterol and fluticazon in complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Feedback

of indexes of external respiration function, psychological state and quality of patients life has been submitted. Seretid influenced on the main areas of pathogenesis of COPD and it gave the possibility to reduce the number of recurrences and the growth of obstructions against a background of improvement of psychological state and quality of patients' life.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, серетид, якість життя.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, серетид, качество жизни.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, seretid, quality of patients' life.

**ВСТУП** За визначенням GOLD, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) – це хворобливий стан, що характеризується частково зворотним обмеженням повітряного потоку та має неухильно прогресуючий характер і викликає аномальною запальною реакцією легеневої тканини на інгаляційну експозицію ушкоджувальних часток або газів [1]. За останнє десятиріччя у світі захворюваність на ХОЗЛ зросла на 42%, в Україні ці показники збільшилися в 1,6 раза – питома вага їх серед уперше зареєстрованих захворювань складає 26,1% [2]. За даними прогнозу ВООЗ (2003), ХОЗЛ до 2020 року посядуть четверте місце серед причин захворюваності і смертності та п'яте – серед причин інвалідності [1,4]. В Україні смертність при ХОЗЛ в 3,2 раза більша, ніж при пневмонії та в 34 рази більша, ніж при бронхіальній астмі [5]. У Європейській Білій книзі легень 2003 року Україна представлена як одна з країн з найбільш високим рівнем смертності при ХОЗЛ у чоловіків. Патогенетичну основу ХОЗЛ складає хронічний запальний процес трахеобронхіального дерева, паренхіми легень та судин, при якому виявляються підвищена кількість макрофагів, Т-лімфоцитів, нейтрофілів, які сприяють посиленню синтезу слизу келихоподібними клітинами бронхів, що сприяє порушенню функції миготливого епітелію, хронізації запалення, гіпертрофії гладеньких м'язів стінки бронхів, структурним змінам слизової оболонки з розвитком склеротичних та дистрофічних процесів у їх стінці [6]. Виникає стійка бронхообструкція різного ступеня вираженості, що значно погіршує якість життя хворих і у тяжких випадках є причиною формування незворотних змін в організмі: емфіземи легень, гіпертензії в малому колі кровообігу, легеневого серця [2].

Необхідно відмітити, що існуючі традиційні схеми терапії є недостатньо ефективними для досягнення стійкої ремісії. Бронходилататори, що найбільш часто приймаються хворими, не виявляють протизапального ефекту. Самостійне призначення глюкокортикостероїдів (ГКС), які знижують активність запального процесу, не в змозі призупинити наростання бронхообструкції та прогресування ХОЗЛ. Саме тому актуальним залишається питання вибору комплексної терапії ХОЗЛ, яка забезпечить високу клінічну ефективність та покращить якість життя пацієнтів.

Мета – оцінити клінічну ефективність комплексної терапії хворих на ХОЗЛ III-IV стадії шляхом включення до її складу комбінованого препарату серетиду.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У дослідження включено 38 хворих на ХОЗЛ віком від 35 до 72 років; середній вік склав  $52,6 \pm 4,9$  років. У відповідності до стандартів діагностики III стадія ХОЗЛ встановлена у 22 пацієнтів, IV стадія – 16 хворих. Тривалість захворювання коливалась від 10 до 35 років. Дослідження проводили в 2 етапи: на I етапі оцінка клінічної ефективності лікування проводилась протягом 1 місяця в період загострення ХОЗЛ; II етап – через 3 місяці в період амбулаторного лікування.

Залежно від проведеного лікування хворі розподілені на 3 групи, рандомізовані за статтю, віком, тривалістю перебігу захворювання. В I групу ввійшло 12 пацієнтів, яким проводилась традиційна базисна терапія із включенням

антибактеріальних засобів, бронхолітиків, мукорегуляторів, системних ГКС протягом 5 днів. II групу склали 16 хворих з III ступенем ХОЗЛ, яким призначався в одній лікарській формі сальметерол (25 мкг в 1 дозі) та флутиказон (125 мкг в 1 дозі) – препарат "Серетид" 25/125 – 1 доза 2 рази на добу протягом 1 місяця з наступним переходом на меншу дозу серетиду 25/50 по 1 дозі 2 рази на добу протягом 2 місяців. III групу склали 10 хворих, яким призначався серетид 25/250 по 1 дозі 2 рази на добу протягом 1 місяця з наступним призначенням серетиду 25/125 чи 25/50 протягом 2 місяців.

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, оцінювали чотири клінічних симптоми (інтенсивність кашлю, характер виділення мокротиння, наявність задишки, сухих хрипів) за шестибальною шкалою. При дослідженні функції зовнішнього дихання визначали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЄЛ). Дані показники оцінювали у відсотковому відношенні. Якість життя у хворих на ХОЗЛ оцінювали за допомогою спеціальної анкети. Психологічний статус вивчали за допомогою скороченого варіанту методики ММРІ – тесту СМОЛ, шкали тривожності Спілберга-Ханіна [3].

У хворих I групи на тлі традиційної терапії на 7-10 добу виявлено тенденцію до зниження показника, що характеризує інтенсивність кашлю. У 33,5 % хворих II-III групи під впливом комплексної терапії із включенням серетиду на 5 добу лікування відмічалось значне зменшення інтенсивності кашлю, яка достовірно відрізнялась від початкових даних (до лікування  $5,4 \pm 0,8$ ; через 1 місяць  $2,4 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). Подібна позитивна динаміка спостерігалась при вивченні характеру виділення харкотиння. У всіх хворих виявлено зменшення задишки та кількості сухих хрипів, але у хворих II-III груп, які отримували серетид, позитивні зрушення відмічались на 5-7 добу, у хворих I групи на 9-12 добу. При аналізі спірографічних показників встановлено, що у хворих, які отримували серетид, через 1 місяць показник ОФВ<sub>1</sub> зріс на 20,3% (до лікування  $52,8 \pm 1,9\%$ ; через 1 місяць  $63,5 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,01$ ), показники ФЖЄЛ зросли на 34,6% (до лікування  $49,1 \pm 2,7$ , через 1 місяць  $66,1 \pm 4,2$ ;  $p < 0,01$ ). У хворих I групи дані показники статистично достовірно не відрізнялись.

При вивченні взаємозв'язків між показниками психологічного обстеження та спірометрії встановлений тісний зворотний кореляційний зв'язок між показниками ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ з показниками 1 шкали СМОЛ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), 3 шкали СМОЛ ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,02$ ), 7 шкали СМОЛ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Тестування за методикою Спілберга-Ханіна виявило достовірне зростання особистої тривожності ( $49,7 \pm 1,8$  балів), а також прямий кореляційний зв'язок з сумарним показником якості життя ( $r = +0,76$ ;  $p < 0,01$ ). У хворих, яким призначався серетид, виявлено достовірне зменшення показників за шкалами СМОЛ ( $p < 0,05$ ) та тесту Спілберга-Ханіна (до лікування  $47,6 \pm 4,3$ ; через 1 місяць  $31,4 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчило про зниження чутливості до стресових впливів, роздратованості, емоційної нестійкості. Аналіз результатів тривалої терапії виявив достовірну різницю показників якості життя пацієнтів. В I групі хворих через 1 місяць спостереження встановлена тенденція до покращання якості життя. У 62,7% пацієнтів II та III групи, яким призначали серетид, спостерігалось зменшення тривожності, швидкої втомлюваності, підвищення загального настрою та фізичної активності.

Через 3 місяці спостереження у хворих, які отримували серетид, відзначалась подальша позитивна динаміка клінічних та функціональних показників, збільшення тривалості ремісії та, відповідно, покращання якості життя пацієнтів.

Виявлений позитивний ефект серетиду зумовлений впливом пролонгованого b2-агоністу – сальметеролу, який

розслаблює мускулатуру дихальних шляхів, виявляє протизапальний ефект (пригнічує міграцію нейтрофілів, вивільнення медіаторів запалення, обмежує судинне пропотівання, набряк слизової оболонки). Сальметерол покращує мукоциліарний кліренс, зменшує колонізацію дихальних шляхів, має цитопротекторну дію. Комбінація сальметеролу з флутиказоном потенціє протизапальний ефект останнього. На відміну від системних ГКС, інгаляторні гормони не викликають таких побічних ефектів, як стероїдна міопатія, істотні метаболічні, ендокринні, імунні зрушення в організмі.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, ХОЗЛ призводять до погіршення функції зовнішнього дихання, що сприяє зростанню рівня психоемоційної напруги та зниженню якості життя пацієнтів. Серетид, як комбінований препарат, виявив виражений позитивний клінічний ефект, впливаючи на провідні ланки запального процесу в бронхіальному дереві, що дозволило зменшити кількість рецидивів ХОЗЛ, зростання обструкції на тлі покращання психологічного статусу та якості життя пацієнтів.

**Бобров В.О., Давидова І.В., Боброва О.В., Самойленко Т.О.  
КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ БІСОКАРДУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ  
У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ**

**КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ БІСОКАРДУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ** – Метою дослідження було вивчення антигіпертензивних, антиангінальних та антиаритмічних ефектів та переносимість монотерапії бісокардом у 30 хворих на есенціальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця. Усім пацієнтам проводили фізикальне обстеження, добове моніторування АТ, велоергометрію, холтеровське моніторування ЕКГ, загальноклінічні аналізи. Усі пацієнти отримували терапію Бісокардом у дозі 5-10 мг. Тривалість лікування складала 12 тижнів. Усі обстеження проводили до та через 12 тижнів після проведення терапії. Бісокард контролював рівень АТ в денний та нічний час, зменшував варіабельність АТ, величину та швидкість його підвищення вранці, нормалізував початково порушений циркадний ритм АТ. У пацієнтів з есенціальною гіпертензією у поєднанні із стабільною стенокардією напруги і порушенням ритму серця бісокард виявляв антиаритмічний і антиішемічний ефект, збільшував толерантність до фізичного навантаження. У введених до дослідження хворих відмічалась добра переносимість препарату.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БИСОКАРДА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА** – Целью исследования было изучения антигипертензивных, антиангинальных и антиаритмических эффектов и переносимость монотерапии бисокардом у 30 пациентов с эссенциальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Всем пациентам проводили физикальное обследование, суточное мониторирование АД, велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, общеклинические анализы. Все пациенты получали терапию бисокардом в дозе 5 – 10 мг. Длительность лечения составила 12 недель. Все обследования проводили до и через 12 недель после прохождения терапии. Бисокард контролировал уровень АД в дневные и ночные часы, уменьшал вариабельность АД, величину и скорость его увеличения в утренние часы, нормализовал начально нарушенные циркадный ритм АД. У пациентов с эссенциальной гипертонией в сочетании с стабильной стенокардией напряжения и нарушением ритма сердца бисокард оказывал антиаритмический и антиишемический эффект, увеличивал толерантность к физической нагрузке. У включенных в данное исследование пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

**THE BISOCARD CLINICAL EFFECTS AT ESSENTIAL HYPERTENSION IN CONNECTING WITH CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS** – The aim of the investigation was to study the antihypertensive, antiischemic and antiarrhythmic effects and tolerance of Bisocard monotherapy at essential hypertension (EH) in connecting with coronary artery disease patients. The physical examination, ambulatory blood pressure monitoring, exercise testing, Holter ECG monitoring, universally blood and urine analysis were made to all patients. All patients take Bisocard therapy in dosage 5-10 mg. The treatment observation was 12 weeks. All investigations were made before and after 12 weeks therapy intake.

**Література**

1. NHLBI/WHO. Workshop report: Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Scientific information and recommendation for COPD programs. Washington, DC: Department of Health and Human Services; updated 2003, NIH Publication No. 02-3659.
2. Гіріна О.М., Величко С.О., Вітик Л.Д. Хронічні обструктивні захворювання легень: клініка, діагностика, оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря // Сімейна медицина. – 2004. – № 3. – С. 96-97.
3. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult // Психол. журн. – 1981. – Т.2, № 3. – С. 118-123.
4. Толох О. Хронічні обструктивні захворювання легень: діагноз і лікування // Медицина світу. – 1999. – № 7. – С. 249-253.
5. Фещенко Ю.И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмон. журнал. – 2003. – № 1. – С. 5-11.
6. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронические обструктивные заболевания // Doctor. – № 2. – 2004. – С. 27-30.
7. Юдіна Л.В. Хронічні обструктивні захворювання легень: основні питання сучасної діагностики // Нова медицина. – 2004. – № 1 (12). – С. 43-45.

Bisocard superintend blood pressure level in morning and night hours, decline blood pressure level variability, value and velocity its increase in morning hours, normalize initial transgressive circadian rhythm blood pressure level. The Bisocard has antiarrhythmic and antiischemic effects, increase tolerance to the physical exercise. In introduced into this investigation patients was noted a good well tolerance.

**Ключові слова: есенціальна гіпертензія, бета-адреноблокатори, бісопролол, добове моніторування артеріального тиску.**

**Ключевые слова: эссенциальная гипертония, бета-адреноблокаторы, бисопролол, суточное мониторирование артериального давления.**

**Key words: essential hypertension, beta-blockers, bisoprolol, ambulatory blood pressure monitoring.**

**ВСТУП** Есенціальна гіпертензія (ЕГ) – одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань людини. Наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів (пц) із ЕГ більше погіршує перебіг захворювання і свідчить про дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень. Бета-адреноблокатори (БАБ) є одним із найважливіших засобів лікування не тільки ЕГ, ІХС, а також і надшлуночкових і шлуночкових аритмій [3, 5]. Виразність антигіпертензивної дії різних БАБ залежить від особливостей їхніх фармакологічних властивостей. Для клінічної практики становлять інтерес селективні БАБ, а перспективним БАБ є бісопролол.

Одною з вимог, запропонованих до антигіпертензивному препарату, є відсутність надмірного зниження рівня АТ, небезпечного розвитком гіперперфузійних ускладнень [8], а підхід до його вибору розуміє адекватний контроль рівня АТ протягом доби при однократному його призначенні [9].

**Метою дослідження** було оцінення антигіпертензивних, антиангінальних, антиаритмічних ефектів і переносимість лікування бісопрололом у пацієнтів з ЕГ у сполученні з ІХС.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** У дослідження було включено 30 пацієнтів, із них 22 чоловіків і 8 жінок у віці від 39 до 68 років (у середньому 52,9±4,7 року). У усіх пацієнтів діагностували ЕГ у сполученні з ІХС (стенокардія напруги II ФК). У 14 пацієнтів при проведенні холтеровського монітування



ня (ХМ) ЕКГ реєструвалася шлуночкова екстрасистоля II - IV градації за В. Lowп. До включення у дослідження 22 пацієнтів без належного контролю рівня АТ постійно приймали препарати (антагоністи кальцію – 15, інгібітори АПФ – 7), 8 хворих лікувалися нерегулярно.

3 дослідження виключали пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК до 6 міс. від початку дослідження; із нестабільною стенокардією; із синдромом слабкості синусового вузла, синусовою брадикардією; порушеннями провідності; із хронічною серцевою недостатністю III-IV ФК; із хронічним обструктивним захворюванням легенів; із цукровим діабетом; із захворюваннями нирок, печінки, системи крові, нервової та ендокринної систем. Наприкінці двотижневого безмедикаментозного періоду і після дванадцятижневого курсу терапії бісопрололом (у добовій дозі 5-10 мг однократно ранком) усім пацієнтів проводили фізикальне обстеження, ЕКГ, добове моніторування АТ (ДМАТ), ХМ, велоергометрію (ВЕМ), ехокардіографію на апараті Medison "SonoAce 9900", а також загальний аналіз крові і сечі, визначили рівень глюкози, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності в крові.

Проводилося ДМАТ за допомогою апарата АВРМ-01 (фірма "Meditech", Угорщина). Інтервали між вимірами АТ в денний період складали 15 хв, у період сну – 30 хв. Аналізувалися такі показники СМАТ: середній систолічний і діастолічний АТ за добу, день, ніч, варіабельність АТ в період бадьорості і сну. "Навантаження тиском" оцінювалися за індексом часу (ВЕРБ) гіпертензії (відсотку вимірів вище 140/90 мм рт.ст. вдень і 120/80 мм рт.ст. вночі) і індексу площі (ІП), визначеному за площею фігури між кривими підвищеного і нормального АТ. Варіабельність АТ у

періоди бадьорості і сну визначалися як стандартне відхилення від середнього розміру. Виразність двофазного ритму оцінювалася за добовим індексом (ДІ) – відсотка зниження АТ в період сну у порівнянні з періодом бадьорості. Розмір ранкового підйому (РРП) розраховувався за різницею між максимальним і мінімальним АТ у період із 4 до 10 ч, швидкість ранкового підйому (ШРП) АТ – відносно РРП до часу підвищення АТ [2]. Критерієм нормалізації показників ДМАТ вважали зниження середньодобового ВЕРБ нижче 25 %, задовільним ефектом – зниження на 50 %. Моніторування рівня АТ і сегмента ST проводилося за допомогою системи "Cardiotens" (фірма "Meditech", Угорщина), яка дозволяє реєструвати відхилення сегмента ST протягом доби. Автоматичний запис ЕКГ проводився протягом 30 с кожні 5 хв і при вимірі рівня АТ.

Бісокард (бісопролол компанії ICN Polfa Rzeszów S. A., Польща) призначали у вигляді монотерапії в дозі 5-10 мг зранку протягом 10 днів. Достовірність змін показників оцінювали із застосуванням парного критерію Стюдента, дані подані у вигляді  $M \pm m$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Наприкінці безмедикаментозного періоду за даними ручного виміру систолічний АТ (САТ) склав  $167 \pm 12$  мм рт.ст (від 136 до 175 мм рт.ст), діастолічний АТ (ДАТ) –  $107 \pm 6$  мм рт.ст. (від 96 до 110 мм рт.ст), ЧСС –  $77 \pm 10$  уд/хв (від 64 до 90 уд/хв). Антигіпертензивний ефект досягав максимуму на 6 - 10-у добу лікування. Зниження рівня АТ супроводжувалося поліпшенням загального самопочуття: зменшувався або зникав головний біль, підвищувалася працездатність.

Зміни рівня АТ і ЧСС при клінічному контролі в пацієнтів АГ у сполученні з ІХС подані в таблиці 1.

**Таблиця 1. Показники добового моніторування артеріального тиску на тлі терапії Бісокардом**

Показники	До лікування		Через 12 тиж терапії	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Вихідне середньодобовий АТ, мм рт. ст.	148,7±3,2	95,2±1,3	131,2±2,4*	84,2±1,3*
Середньоденний АТ, мм рт. ст.	152,3±2,7	97,9±1,6	133,9±2,1*	85,3±1,3*
Середньонічний АТ, мм рт. ст.	138,9±3,5	87,5±1,7	122,2±4,1*	76,2±2,1*
Індекс площі (день), мм рт. ст. х г	970±66,2	775±53	140,6±14,8*	137,9±11,6*
Індекс площі (ніч) мм рт. ст. х г	580±48	412±37	104,5±9,9*	89,0±6,8*
Індекс часу (день), %	82,1±7,2	77,5±6,2	42,4±3,8*	45,3±4,1*
Індекс часу (ніч), %	78,2±5,4	70,5±5,1	30,3±3,0*	23,4±3,0*
Варіабельність АТ (день), мм рт. ст.	18,6±1,0	12,8±1,0	15,8±0,8*	11,9±0,75
Варіабельність АТ (ніч), мм рт. ст.	14,2±0,6	10,4±0,6	12,6±0,5*	10,2±0,6*
Розмір ранкового підйому, мм рт. ст.	46,8±4,0	32,4±3,1	45,6±3,7	30,4±2,6
Швидкість ранкового підйому, мм рт. ст.	19,4±1,7	15,6±1,4	19,2±1,9	16,2±1,5
Добовий індекс, %	11,5±1,1	12,2±1,2	13,5±1,1	15,9±1,3*

Примітка: \* достовірність різниці  $p < 0,001$ .

Середньодобовий САТ і ДАТ знизився на 13 %. Препарат був ефективний як у денні, так і в нічні години. У середньому САТ за день знизився на 12 %, за ніч – на 13 %. Вплив його на рівень ДАТ був не менш істотним: середньоденний і середньонічний ДАТ знизився на 13%. Отримані дані свідчать про рівномірний вплив препарату як на денну, так і на нічну фази добового рівня АТ. Проведення ВЕМ дозволило виявити істотне підвищення толерантності до фізичного навантаження у середньому на 26,9 % (із  $72 \pm 5,3$  до  $91,4 \pm 3,1$  Вт). Антиангінальний ефект у цих пацієнтів під впливом бісокарду розвивався в 20 (66,6%) із 30 випадків. Середнє число приступів стенокардії зменшилося в 4,3 раза, кількість таблеток нітрогліцерину – у 8,2 раза (таблиця 2).

За даними ХМ, антиішемічний ефект зберігався 24 години, а також і наступного дня у ранкові часи. На тлі значного ураження серцевого ритму в пацієнтів у 3 рази зменшилося

число епізодів ішемії міокарда в денний час, і вони зникали в нічний і ранковий час. Бісокард чинив антиаритмічний ефект, пригнічуючи більш 50 % екстрасистол і більш 90 % шлуночкових аритмій складних градацій у 9 (64,1%) із 14 пацієнтів із шлуночковою ектопією. При лікуванні різко знижувалася кількість шлуночкових екстрасистол у ранкові часи. При ДМАТ циркадна варіабельність АТ була більш виразною в хворих АГ [7]. При аналізі динаміки ЧСС виявлено: препарат впливає на ЧСС переважно у денний час. У середньому за денний період ЧСС знизилася на 14 уд/хв (із  $74,5 \pm 2,3$  до  $60,2 \pm 1,9$  уд/хв,  $p < 0,001$ ), за нічний – на 3 уд/хв (із  $61,2 \pm 2,4$  до  $58 \pm 1,9$  уд/хв,  $p > 0,05$ ). У включених у дослідження пацієнтів була відзначена добра переносимість бісокарду. Взагалі, ефективність Бісокарду виявилася високою. Результат лікування був добрим у 70 % хворих, задовільним – у 23 % і в 7 % випадків була потрібна комбінована антигіпертензивна терапія.

Таблиця 2. Антиангінальна дія бісокарду у хворих на есенціальну гіпертензію у сполученні з ІХС

Кількість пацієнтів	Число приступів стенокардії на добу		Кількість таблеток нітрогліцерину на добу	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
n=30	15,8±3,9	3,7±1,8*	16,3±6,1	2,0±0,9*

**ВИСНОВКИ** 1. Ефективність протигіпертензивної терапії бісокардом висока. Антигіпертензивний ефект відрізняється більш високою його стабільністю – як середніх величин, так і індексу часу, які знижувалися в однаковому ступені як у денні, так і в нічні години. 2. Бісокард чинив антиаритмічний і антиішемічний ефекти і може бути використаний в пацієнтів з ЕГ у сполученні зі стабільною стенокардією напруги і порушенням ритму серця. 3. Лікування добре переноситься пацієнтами, що є додатковим позитивним моментом у їхньому лікуванні.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., 1997. – 530 с.  
 2. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В.С. Моисеева. – М. – 1997. – С. 453.

3. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертония). – С-Пет., 1995. – 311 с.  
 4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Медпрактика, 1996. – 784 с.  
 5. Coumel P., Leclerg J.F., Escouber B. Beta-blockers: use for arrhythmias // Eur Heart J.-1987.-N8.-Suppl. A.-P.-41-52.  
 6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1992) Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. // Eur. Heart J. – 1992. – Vol. 13. – S. 594-598.  
 7. Lund-Johansen P., Omvik P., Nordrehaug J.E., White W. Carvedilol in hypertension effects on haemodynamics and 24-hour blood pressure // J.Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 19. – P. 27-34.  
 8. Meredith P. Organ protection and optimal blood pressure control //Am. J. Hypertens. – 1995. –Vol. 82. – S 59-62.  
 9. Rose M., McMahon F.G. Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. //Am. J. Hypertens. – 1990. – Vol. 3. – P. 151-155.

Заремба Є.Х., Зімба О.О.

**СИНДРОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЯК ВІРОГІДНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕВМАТИЗМУ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНДРОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЯК ВІРОГІДНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕВМАТИЗМУ – Ревматизм призводить до втрати працездатності і ранньої інвалідизації осіб працездатного віку, що визначає його соціальну значимість. Для підвищення ефективності первинної профілактики ревматизму сімейному лікарю необхідні знання факторів ризику виникнення даного захворювання, виявлення схильних до його розвитку осіб та проведення у них цілеспрямованої профілактики. Обстежено 50 хворих на ревматизм і виявлено практично у всіх хворих ознаки синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини: астеничну будову тіла, зміни зі сторони хребта у вигляді кіфозу, сколіозу, синдрому прямої спини, остеохондрозу, зміни шкіри, аномальну хорду в порожнині лівого шлуночка, пролапс мітрального клапана, аномалії зі сторони нирок, жовчного міхура, міопію та порушення функції вегетативної нервової системи. На підставі отриманих даних потрібно думати, що наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини створює передумови для розвитку ревматизму і може розглядатись як фактор ризику. Диспансерне спостереження за пацієнтами з ознаками даного синдрому буде основою для зменшення первинної захворюваності на ревматизм.

СИНДРОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СОЕДИНИТЕЛЬНОЇ ТКАНИ КАК ВЕРОЯТНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РЕВМАТИЗМА – Ревматизм приводит к потере работоспособности и ранней инвалидизации лиц работоспособного возраста, что определяет его социальное значение. Для повышения эффективности первичной профилактики ревматизма семейному врачу необходимы знания факторов риска возникновения данного заболевания, выявление склонных к его развитию лиц и проведение у них целенаправленной профилактики. Обследовано 50 больных ревматизмом и выявлено практически у всех больных признаки синдрома недиференцированной дисплазии соединительной ткани: астеническое строение тела, изменения со стороны позвоночника в виде кифоза, сколиоза, синдрома прямой спины, остеохондроза, изменения кожи, аномальной хорды в полости левого желудка, пролапс митрального клапана, аномалии со стороны почек, желчного пузыря, миопию и нарушения функции вегетативной нервной системы. На основе полученных результатов можно думать, что наличие недиференцированной дисплазии соединительной ткани создает предпосылки к возникновению ревматизма и может рассматриваться как фактор риска. Диспансерное наблюдение за пациентами с признаками данного синдрома будет основой для уменьшения первичной заболеваемости на ревматизм.

SYNDROME OF THE UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE AS A PROBABLE RISK FACTOR OF RHEUMATISM DEVELOPMENT – Rheumatism results in the loss of workability and early invalidization of the able-bodied people. It indicates its social value. To increase the efficacy of the

primary prophylaxis of rheumatism, a family doctor needs the knowledge of its risk factors, revealing the people with high aptitude to it and performing a goal-directed prophylaxis. We observed 50 patients with rheumatism and revealed symptoms of the syndrome of the undifferentiated dysplasia of the connective tissue: asthenic body type, kyphosis, scoliosis, osteochondrosis, skin changes, abnormal chord in the cavity of the left ventricle, prolapse of the mitral valve, renal and gall bladder abnormalities, myopia, vegetative nervous system disorders almost in all patients. On the basis of the data received we should suspect that presence of the syndrome of the undifferentiated dysplasia of the connective tissue creates the ground for the development of rheumatism and could be estimated as a risk factor. Dispensary observation of patients with the signs of this syndrome would create basis for the primary prophylaxis of rheumatism.

**Ключові слова:** ревматизм, фактор ризику, синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, первинна профілактика.

**Ключевые слова:** ревматизм, фактор риска, синдром недиференцированной дисплазии соединительной ткани, первичная профилактика.

**Key words:** Rheumatism, risk factor, syndrome of the undifferentiated dysplasia of the connective tissue, primary prophylaxis.

**ВСТУП** Впровадження сімейної медицини в Україні стало важливим кроком до покращання стану здоров'я населення, зменшення показників захворюваності та смертності завдяки профілактичним заходам. В основу роботи сімейного лікаря покладено тісну співпрацю з сім'єю пацієнта, вивчення її спадкового фонду, виявлення факторів ризику, первинна профілактика та рання діагностика. Серед захворювань, які вимагають підвищеної уваги в силу своєї соціальної значимості, є ревматизм, який призводить до втрати працездатності та ранньої інвалідизації осіб працездатного віку. Актуальність даної проблеми на сучасному етапі зумовлена поширенням ревматизму на початку нового тисячоліття. Підставами для такого висновку є циклічність розвитку інфекційних процесів в природі, суттєва видозміна стрептокока, зниження його чутливості до препаратів пеніцилінового ряду, зміни імунного статусу людини [М.І. Швед, М.В. Гребенник, 2003].

Захворюваність на гостру ревматичну лихоманку на 100 тисяч населення України у 1995р. становила 11,7; у

1999 р. – 16,7 ; у 2000 р. – 12,8, 2005р. – 4,4 [В.М. Коваленко, 2006]. Із наведених даних складається враження про зменшення захворюваності за останні роки, проте достовірно статистичної інформації немає в жодній країні, у зв'язку з труднощами діагностики латентних та маломаніфестних форм. Так, у 1995р. у Росії кількість вперше виявлених хворих з вадами серця майже у 2 рази була більшою, ніж з ревматичною лихоманкою, що свідчить про недіагностовані своєчасно випадки перших ревматичних атак. Особливостями сучасного ревматизму є переважання випадків латентного перебігу захворювання, малосимптомність та моноорганність ураження з мінімальним ступенем активності, зменшення частоти ураження клапанів серця. Загальноприйняті критерії діагностики гострої ревматичної лихоманки, розроблені Джонсом, Киселем, Несторовим, є більш придатними для виявлення високого ступеня активності патологічного процесу. Така ситуація вимагає пошуку нових підходів до діагностики даного захворювання, виявлення факторів ризику його розвитку .

Останнім часом в літературі з'явилися дані про зв'язок ревматизму та синдрому дисплазії сполучної тканини. Дисплазія сполучної тканини супроводжується розладами гомеостазу на тканинному та органному рівнях, а також різними морфо-функціональними порушеннями вісцеральних і локомоторних систем з проградієнтним перебігом [Т.І. Кадурина, 2000]. Виділяють диференційовану і недиференційовану дисплазію сполучної тканини. Остання діагностується тоді, коли у пацієнта набір фенотипових ознак не вкладається ні в одне з диференційованих захворювань (синдроми Марфана, Елерса-Данлоса, Альпорта). По суті, це генетично гетерогенна група, яка служить основою для формування різних хронічних захворювань, зокрема ревматизму.

При синдромі дисплазії сполучної тканини спостерігається схильність до частих тонзилітів. Так, більше ніж у половині дітей і підлітків з даним синдромом на 2-7-му році життя виявляються часті гострі ангіни з подальшою організацією протягом життя в хронічний тонзиліт, що, можливо, пов'язано з неповноцінністю сполучнотканинних елементів у мигдаликах [А.А. Тер-Галстян, 2001 р.]. Синдром дисплазії сполучної тканини розглядають як діагностичний критерій групи ризику з формування вади серця у хворих на ревматизм [Л.М. Беляєва, Е.К. Хрусталева, 2005 р.].

**Мета даної роботи** – дослідження зв'язку між ревматизмом та синдромом дисплазії сполучної тканини.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** На стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КМЛ ЛШМД м. Львова перебувало 50 хворих на ревматизм віком 17-36 років ( з них 35 жінок і 15 чоловіків). При фізикальному обстеженні виявлено наявність спільних фенотипових ознак практично у всіх хворих: асте-

нічну будову тіла, зміни зі сторони хребта у вигляді кіфозу, сколіозу, синдрому прямої спини, плоскостопість, зміни шкіри (тенденція до гіперрозтягнення, стрії, схильність до утворення колоїдних рубців та синців, ділянки гіпо- та гіперпигментації, виражена венозна сітка). Для лабораторного підтвердження активності процесу проводили визначення С-реактивного білка (кількісно методом імунотурбидиметрії). У 23 хворих рівень С-реактивного білка перевищував норму в 1,5 раза, у 10-и – в 2 рази, у 4-х – в 3 рази, у решти був в межах норми, яка становить до 6 мг/мл. Наявність в організмі в-гемолітичного стрептокока класу А встановлювали визначенням у сироватці крові титру АСЛО та з допомогою бактеріологічного методу. Позитивний результат був отриманий у всіх хворих. При проведенні Ехо-КГ дослідження виявлено аномальну хорду в порожнині лівого шлуночка у 21 хворого, пролапс мітрального клапана у 5, їх поєднання у 8. При УЗД внутрішніх органів виявлено нефроптоз у 5 хворих, неповне подвоєння нирки у 7, кісти нирок – у 2 хворих, перетинки в жовчному міхурі – у 4 хворих. З допомогою рентгенографії хребта у 39 хворих виявлено остеохондроз. При дослідженні варіабельності серцевого ритму надмірну активацію симпатичної частини вегетативної нервової системи виявлено у 25 хворих, парасимпатичної – у 15 хворих. Діагностовано міопію у 19 хворих. Виявлені аномалії зі сторони шкіри, кістково-суглобової, серцево-судинної систем, нирок, жовчного міхура, вегетативної нервової системи та очей вкладаються в картину синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Отже, ознаки даного синдрому в певною мірою були присутні в усіх хворих на ревматизм і на підставі отриманих даних потрібно думати, що наявність дисплазії сполучної тканини створює передумови для розвитку ревматизму і може розглядатись як фактор ризику.

**ВИСНОВКИ** 1. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини є вірогідним фактором ризику розвитку ревматизму. 2. Виявлення схильності до розвитку ревматизму осіб, диспансерне спостереження за ними з проведенням цілеспрямованої профілактики є основою зменшення первинної захворюваності на ревматизм.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Беляєва Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаєва Е.А., Лазарчик Л.А. Острая ревматическая лихорадка у детей и подростков. Современные представления // Медицина. – 2005. – № 1. – С. 30-32
- Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение и диспансеризация. – С.Пб.: Невский диалект, 2000. – С. 29-31.
- Коваленко В. М., Дорогой А. П., Борткевич О. П. Ревматизм // Українська медична газета. – 2006. – № 9. – С. 18-20.
- Тер - Галстян А.А., Галстян А.А., Потапенко Т.Ф. Аномально расположенная хорда и пролапс митрального клапана у детей и подростков / Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 2(4). – С. 58-62.

Глушко Л.В., Чаплинська Н.В.

### КОРЕКЦІЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРЕПАРАТАМИ СИМВАСТАТИНУ І КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ

Івано-Франківський державний медичний університет

КОРЕКЦІЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРЕПАРАТАМИ СИМВАСТАТИНУ І КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ – У дослідженні вивчається вплив симвастатину і кверцетину на структурно-функціональні властивості тромбоцитів та ендотелію судинної стінки у хворих на прогресуючу стенокардію. До і після лікування хворих цими препаратами визначали показники ступеня, часу та швидкості агрегації тромбоцитів методом агрегатометрії, а також показник антиагрегаційної активності судинної стінки за допомогою артеріального оклюзійного тесту. Встановлено, що кверцетин проявив свої дезагрегантні властивості вже через два тижні від початку застосування препарату, а симвастатин – через 6 місяців лікування.

КОРЕКЦИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРЕПАРАТАМИ СИМВАСТАТИНА І КВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ – В исследовании изучается влияние симвастатина и кверцетина на структурно-функциональные свойства тромбоцитов и эндотелия сосудистой стенки у больных прогрессирующей стенокардией. До и после лечения больных этими препаратами определяли показатели степени, времени и скорости агрегации тромбоцитов методом агрегатометрии, а также показатель антиагрегационной активности сосудистой стенки с помощью артериального окклюзионного теста. Установлено, что кверцетин проявил свои дезагрегантные свойства уже спустя 2 недели после применения препарата, а симвастатин – через 6 месяцев лечения.

CORRECTION OF PLATELET AND VASCULAR HEMOSTASIS BY SIMVASTATIN AND QUERCETIN IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE STENOCARDIA – This article deals with the influence of simvastatin and quercetin on the functional properties of platelets and vascular endothelium in patients with progressive stenocardia. The indexes of platelet aggregation degree, time and speed were measured by the method of aggregometry. The index of antiaggregative activity of vascular wall was measured by arterial occlusive test. All indexes were determined before and after the treatment. It was defined that quercetin showed its antiaggregative properties after 2 weeks of its application and simvastatin – after 6 months of treatment.

**Ключові слова:** прогресуюча стенокардія, агрегація тромбоцитів, симвастатин, кверцетин.

**Ключевые слова:** прогрессирующая стенокардия, агрегация тромбоцитов, симвастатин, кверцетин.

**Key words:** progressive stenocardia, aggregation of platelets, simvastatin, quercetin.

**Вступ.** Незважаючи на досягнення в лікуванні гострих коронарних синдромів, відсоток ускладнень при цих станах залишається високим [9]. Пусковим механізмом їх розвитку є порушення цілісності атеросклеротичної бляшки з адгезією тромбоцитів до тромбогенних компонентів субендотелію. Паралельно відбувається зміна функціональних властивостей ендотеліальних клітин у бік зростання їх протромботичної активності, а також агрегація тромбоцитів. Саме тромбоцитарні агрегати становлять основу первинного пристінкового тромбу, який веде до оклюзії коронарної артерії [2].

Триває пошук нових способів лікування, які б зменшили частоту розвитку гострих коронарних подій. Одним із таких методів терапії є використання статинів з їх гіполіпідемічними і численними плейотропними властивостями [4, 7, 8]. Якщо порівняти дані, отримані в різних дослідженнях, про вплив статинів на агрегацію тромбоцитів, то можна виявити велику кількість протиріч. Так, у групі пацієнтів, які отримували ловастатин, спостерігали достовірно зростання здатності тромбоцитів до агрегації. У дослідженні N. Osamah і співавт. ловастатин і флувастатин достовірно знижували агрегацію, а правастатин не впливав на неї [4]. За даними K.T. Kivisto, АДФ-індукована агрегація тромбоцитів при лікуванні хворих на гіперхолестеринемію симвастатином достовірно зростала [1]. Пильну увагу вчених привернув препарат кверцетин, відомий своїми антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями. За даними Белік Г.В. відомим є його антикоагулянтний ефект та здатність збільшувати час рекальцифікації плазми [3].

**Мета роботи** – вивчити вплив препаратів симвастатину і кверцетину на структурно-функціональні властивості тромбоцитів та ендотелію судинної стінки у хворих на прогресуючу стенокардію.

**Матеріали і методи** Обстежено 89 хворих на прогресуючу стенокардію (ПС). Критеріями включення до початку лікування були типовий ангінозний напад тривалістю понад 15 хв протягом останніх 24 год, зміни на ЕКГ (депресія сегмента ST на 1 мм і більше і/або інверсія зубця T на 2 мм і більше мінімум у двох суміжних відведеннях). У групу контролю ввійшли 20 практично здорових добровольців. Всім особам контрольної групи проводили велоергометрію для виключення прихованої коронарної недостатності.

Вивчали адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів (у розведенні 2,5 мкмоль/л) із записом агрегатограми на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 SOLAR (Білорусь, 1995) та визначенням таких показників: ступінь агрегації (%), час агрегації (с), швидкість агрегації (%/хв). Визначення антиагрегаційної активності судинної стінки (ААСС) проводили за допомогою артеріального оклюзійного тесту (манжеткової проби). Відомо, що локальна ішемія веде до вивільнення з ендотелію судин у кров простагландіну, антитромбіну III та інших антиагрегантів. Відношення ступеня агрегації тромбоцитів до і після оклюзії судин плеча використовували для оцінки антиагрегаційної активності ендотелію судинної стінки [5].

З метою вивчення ефективності препаратів хворі на ПС були поділені на 4 групи. Хворі I (n=22) групи отримували базисне лікування ПС, яке включало нітрати, в-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антикоагулянти, аспірин, глюкозо-інсулін-калієво-магнієву суміш. За наявності показань застосовували діуретики, наркотичні чи ненаркотичні анальгетики. Пацієнти II (n=22) групи, крім препаратів базисної терапії, отримували симвастатин ("Симвакор-Дарниця", АТ "Фармацевтична фірма Дарниця", Україна) в дозі 40 мг на добу з переходом на 20 мг на добу в міру стабілізації перебігу захворювання. Хворим III групи (n=22) призначали водорозчинну форму кверцетину, ін'єкційний препарат корвітин (ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) в дозі 0,5 г у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно із швидкістю введення 30-40 крапель за 1 хв 1 раз на добу протягом 3 діб, з наступним переходом на "Гранули кверцетину" по 1 г 3 рази на добу всередину (0,5 ч. л. гранул кверцетину розчинити у 0,5 склянки води і приймати за 30 хв до їди). До IV (n=23) групи ввійшли пацієнти, які отримували комплексне лікування препаратами базової лінії разом із симвастатином та кверцетином. Обстеження проводили до початку медикаментозного лікування, в перші 2 дні перебування хворих у стаціонарі, через 2 тижні, 3 та 6 місяців лікування. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладного пакета комп'ютерних програм "Microsoft Excel" з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення** Згідно з даними таблиці 1 показники агрегаційної активності тромбоцитів достовірно зменшувалися вже через 2 тижні лікування у всіх дослідних групах. Щодо симвастатину, то він проявив свої дезагрегантні властивості через 6 місяців від початку його застосування, що достовірно відрізнялося (p<0,01) від результатів лікування хворих I групи. Так, ступінь агрегації тромбоцитів у хворих II групи через 6 місяців лікування зменшився на 83,8 % (p<0,001), швидкість агрегації – на 79,8 % (p<0,001), ААСС зросла на 30,3 % (p<0,001) та досягла рівня здорових.

Більш ефективним виявилось застосування препаратів кверцетину. Так, у хворих III групи вже через 2 тижні використання кверцетину на тлі базисної терапії ступінь агрегації тромбоцитів зменшувався на 60,2 % (p<0,001), швидкість агрегації – на 69,5 % (p<0,001). Через 3 місяці лікування ААСС зросла на 20,6 % (p<0,001), а через 6 місяців – на 29,2 % (p<0,001) і досягла рівня в контрольній групі.

Поеднане використання препаратів симвастатину і кверцетину на фоні стандартної терапії ПС супроводжувалося позитивними змінами функціональної активності тромбоцитів через 2 тижні від початку лікування в основному за рахунок властивостей кверцетину, а через 6 місяців – за рахунок дезагрегантних ефектів обидвох середників.

При розвитку гострих коронарних синдромів активація ліпоксигенази викликає стимуляцію нейтрофілів і тромбоцитів крові. Внаслідок цього утворюється велика кількість вільних радикалів, підвищується тромбогенний потенціал крові. Зниження активності 5-ліпоксигенази, зменшення утворення ЛТ В<sub>2</sub> кверцетином зумовлює його кардіопротекторні властивості, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Дезагрегантні ефекти кверцетину зумовлені і його здатністю попереджувати збільшення внутрішньоклітинного Ca<sup>++</sup> в тромбоцитах [3].

Дезагрегантні властивості симвастатину зумовлені, ймовірно, такими механізмами: 1) можливим є вплив симвастатину на метаболізм тромбоцитів, який не залежить від його гіпохолестеринемічної дії [7]; 2) власне гіполіпідемічна дія може сприятливо впливати на функцію тромбоцитів, оскільки відомо, що існує пряма залежність між рівнем ХС ЛПНГ крові і протромботичною активністю тромбоцитів [6, 8].

Таблиця 1. Динаміка показників судинно-тромбоцитарного гемостазу в процесі лікування

Група обстежених	Ступінь агрегації, %	Час агрегації, с	Швид. агрегації, %/хв	ААСС, ум.од.
I група (n=22)				
до лікування	94,17±2,83	552,82±5,29	28,74±1,17	0,84±0,03
через 2 тижні	58,32±2,31**	585,71±6,13**	10,79±1,03**	0,89±0,04
через 3 місяці	32,84±1,17**	594,83±5,72**	8,96±0,29**	0,90±0,04
через 6 місяців	20,81±1,03**	596,74±6,09**	7,14±0,31**	0,96±0,03*
II група (n=22)				
до лікування	92,89±2,17	554,91±5,33	29,02±1,25	0,83±0,05
через 2 тижні	59,21±2,11**	579,24±5,91**	10,87±1,04**	0,89±0,03
через 3 місяці	34,17±2,01**	592,71±6,07**	8,71±0,31**	0,98±0,03**
через 6 місяців	15,07±1,02**&&	609,92±6,19**	5,86±0,27**&&	1,19±0,05**&&Л
III група (n=22)				
до лікування	95,83±2,92	551,92±5,03	28,65±1,17	0,85±0,03
через 2 тижні	38,16±2,01**&&&#	597,87±6,35**	8,73±1,16**	0,96±0,04
через 3 місяці	21,02±1,13**&&&#	603,17±6,42**	6,84±0,93**&&	1,07±0,04**&&
через 6 місяців	8,03±0,54**&&&#	612,25±6,38**	4,02±0,61**&&&#	1,20±0,05**&&Л
IV група (n=23)				
до лікування	94,13±2,81	554,22±5,17	27,81±1,21	0,84±0,03
через 2 тижні	30,84±1,89**&&&	598,84±6,72**	8,26±1,13**	0,98±0,04**
через 3 місяці	18,71±0,92**&&&	607,82±6,35**	4,26±0,47**&&&	1,13±0,04**&&&
через 6 місяців	4,85±0,71**&&& @ \$	615,01±6,04**&	3,17±0,52**&&&	1,24±0,05**&&Л
Здорові	69,91±1,14	554,17±5,57	10,02±0,39	1,21±0,05

Примітка: достовірність змін стосовно показників до лікування - \* - p<0,01, \*\* p<0,001; порівняно з показниками I-ї групи - & p<0,05, && p<0,01, &&& - p<0,001; III-я група порівняно з II-ю - # - p<0,001; відповідає рівню здорових - 0; IV-а група порівняно з II-ю - @ - p<0,001; IV-а група порівняно з III-ю - \$ - p<0,001.

**Висновки 1.** Пригнічення агрегаційної активності тромбоцитів та покращання ААСС у хворих на ПС при лікуванні симвастатином на тлі базисної терапії відбувається при його тривалому (6 місяців) застосуванні. 2. Додавання препаратів кверцетину в схему комплексного лікування хворих на ПС вже через 2 тижні супроводжується вираженим дезагрегантним ефектом та покращанням структурно-функціональних властивостей судинної стінки.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Абидова К.Р. Влияние симвастина на функциональную активность тромбоцитов при гиперхолестеринемии у больных ишемической болезнью сердца // Лікарська справа. – 2004. – №3-4. – С.93-97.  
 2. Лишневская В.Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС старших возрастных групп // Український терапевтичний журнал. – 2004. – №1. – С.98-103.  
 3. Мойбенко А.А., Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого ко-

ронарного синдрома с элевацией сегмента ST (результаты проспективного рандомизированного открытого исследования) // Журнал АМНУ. – 2003. – Т.9, №2. – С.361-370.

4. Нестабильная стенокардия: влияние правастатина на липиды и агрегацию тромбоцитов / Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Славина Н.Н., Аверков О.В. // Кардиология. – 1999. – №8. – С.42-52.  
 5. Профилактика тромбозов / Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. // Издательство Саратовского университета, 1992. – 176 с.  
 6. Ткаченко О.В. Влияние статинов на плазменный гемостаз у больных со стабильной стенокардией напряжения // Український кардіологічний журнал. – 2001. – №4. – С.26-28.  
 7. Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect / G. Dangas, D.A. Smith, A.H. Unger et al. // Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 83. – P.688-692.  
 8. Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction // JAMA. – 1998. – Vol. 272. – P.1643-1650.  
 9. Viles-Gonzalez J.F., Fuster V., Badimon J.J. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1197-1207.

**Вакалюк І.П., Клименко В.І., Клименко А.О.  
 АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ТА СТАН ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ  
 В АСПЕКТІ ТРИВАЛОЇ ЛІПІДЗНИЖУЮЧОЇ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ**

**Івано-Франківський державний медичний університет**

АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ТА СТАН ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В АСПЕКТІ ТРИВАЛОЇ ЛІПІДЗНИЖУЮЧОЇ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ – Проаналізовано динаміку показників ПОЛ у хворих на ІХС в процесі тривалої ліпідзнижуючої терапії з врахуванням наявності вихідної гіперхолестеринемії. Висловлено думку про різну ефективність статинів у хворих з нормальними і підвищеними рівнями ЗХС. Показано доцільність поєднаного застосування статинів та гепатопротекторів.

АНТИОКСИДАНТНА ЗАЩИТА И СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В АСПЕКТЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИПИДЗНИЖАЮЩЕЙ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ – Проанализировано динамику показателей ПОЛ у больных на ИБС в процессе длительной липидснижающей терапии с учетом наличия исходной гиперхолестеринемии. Выражено мнение о разной эффективности статинов у больных с нормальными и повышенными уровнями ОХС. Показана целесообразность соединенного применения статинов и гепатопротекторов.

ANTIOXIDANT DEFENCE AND LIPID PEROXIDATION IN THE ASPECT OF LONG LIPID-LOWERING AND HEPATOPROTECTING THERAPY – The dynamics of

indexes of lipid peroxidation analysed at patients with coronary disease in the process of the long lipid-lowering therapy taking into account the presence of initial hypercholesterolemia. Opinion is expressed about a different efficiency of statins at patients with the normal and promoted levels of general cholesterol. Expedience of the united application of statins and hepatoprotectors is shown.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія напруги, загальний холестерин, антиоксидантний захист, пероксидне окислення ліпідів.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия напряжения, общий холестерин, антиоксидантная защита, пероксидное окисление липидов.

**Key words:** stable angina tension, general cholesterol, antioxidant defence, lipid peroxidation.

**ВСТУП** Підвищений вміст холестерину в плазмі крові і ліпопротеїдах низької щільності є одним із основних факторів ризику виникнення і розвитку атеросклерозу. У зв'яз-

ку з тим, при первинній і вторинній профілактиці атеросклерозу широко використовуються лікарські засоби, які пригнічують утворення холестерину в організмі – інгібітори ключового ферменту біосинтезу холестерину в-гідрокси-метилглутарил-коензим А редуктази (статици). Патологічні зміни метаболізму ліпідів при атеросклерозі не обмежуються лише розвитком гіперхолестеринемії, а проявляються також збільшенням вмісту ліпопероксидів в плазмі крові і ЛПНЩ внаслідок порушення регуляції вільнорадикальних процесів [1, 7]. Сьогодні доведено, що ушкодження міокарда при ішемії зумовлене не лише гіпоксією і метаболічними порушеннями в тканині серця, але і молекулярно-клітинними змінами, які спричиняють утворення вільних радикалів (ВР) при реперфузії ішемізованої ділянки. Одним із патогенетичних моментів є зміни відношення про- і антиоксидантних механізмів в організмі з переважанням прооксидантних. За рахунок сумарного багатфакторного ефекту, який зменшує генерацію вільних радикалів і відновлюючи біоактивність оксиду азоту, статини проявляють виражений антиоксидантний вплив [6, 8].

Тому постає необхідність широкого впровадження в практику ліпідзнижуючої терапії, як стандарту лікування хворих з атеросклеротичним ураженням судин різної локалізації. З іншого боку, тривала ліпідзнижуюча терапія потребує контролю функціонального стану печінки.

Метою дослідження було комплексне вивчення системи антиоксидантного захисту та перекисного окислення ліпідів за умов тривалого призначення статинів (симвастатину та аторвастатину) та гепатопротектора дарсилу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В якості моделі тривалої ліпідзнижуючої терапії обрано 180 хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН), у яких згідно з існуючим сьогодняшнім стандартом показане застосування статинів. Серед цих хворих виділено 53 особи, відповідно, 28 хворих – з нормальним і 25 хворих – з підвищеним рівнем загального холестерину (ЗХС), у яких не призначали статини. Інші 69 хворих отримували в комплексі стандартної терапії стабільної стенокардії напруги симвастатин в дозі 10 мг (47 хворих) та аторвастатин в дозі 20 мг 1 раз на день (22 хворих). У 68 хворих призначення статинів поєднували із гепатопротектором дарсилом.

Антиоксидантний захист характеризували за активністю каталази, карбоангідрази, церулоплазміну та насиченості трансферину залізом крові; пероксидне окиснення ліпідів оцінювалося за вмістом кінцевих продуктів: малонового альдегіду та дієнових кон'югатів, відповідно на початку, через 1 місяць і 3 місяці лікування.

Визначення активності каталази проводили за методом А.Н. Баха і С.М. Зубкової [3]. Активність церулоплазміну та насиченість трансферину залізом визначали за методом Г.О. Бабенка, карбоангідрази за методом Вендта. Вміст у плазмі дієнових кон'югат визначали за Plasez (1966) у модифікації В.Б. Гаврилова. Реєстрацію показника проводили на спектрофотометрі СФ-26 за розміром піку поглинання кон'югованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів при довжині хвилі 232 нм. Рівень малонового альдегіду встановлювали за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою в модифікації Р.А. Тимирбулатова [3].

Отримані результати дослідження опрацьовані методами варіаційної статистики з визначенням критерію вірогідності Стьюдента (t).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати дослідження показали цілу низку відмінностей ефектів ліпідзнижуючої терапії у осіб з нормальними рівнями ЗХС від хворих з гіперхолестеринемією.

Встановлено, що у хворих з нормальним рівнем ЗХС в сироватці крові активність каталази через 1 і 3 місяці лікування вірогідно знизилась. В той же час, застосування симвастатину у комплексі стандартної терапії протягом 1-го місяця сприяло зниженню активності каталази з

(16,30±0,36) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл до (12,80±0,29), що склало 21,5 % проти 9,3 % у хворих, які не вживали симвастатин з (16,20±0,38) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл до (14,70±0,39) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл.

Інакша закономірність була властива іншому показнику системи АОЗ: відмічено вірогідне зростання активності карбоангідрази у двох досліджуваних групах. Більш значиме зростання цього ферменту відмічено під впливом симвастатину з (1,05±0,03) у. о. до (1,40±0,02) у. о., що вірогідно перевищує рівень здорових осіб (p<0,001).

Динаміка основного антиоксидантного білка плазми крові церулоплазміну змінювалась неоднозначно і мала різне спрямування. Так, через 1 місяць стандартного лікування, за виключенням статинів, даний показник лише мав тенденцію до нормалізації і протягом 3-х місяців залишався, практично, без змін. Водночас, терапія із симвастатином протягом 3-х місяців сприяла вірогідному підвищенню активності церулоплазміну до (36,50±0,73) у. о. проти (31,56±0,59) у. о. до лікування, що вірогідно перевищує рівень здорових осіб.

Показник насиченості трансферину залізом вірогідно зростав лише через 3 місяці стандартної терапії без симвастатину (p<0,02). Натомість, терапія із симвастатином не лише не сприяла нормалізації низьких значень показника, але й, навпаки, обумовила подальше утримання низьких рівнів показника упродовж наступних 3-х місяців ліпідзнижуючої терапії статинами (p>0,2).

У обстежених хворих спостерігали вірогідне зниження малонового альдегіду упродовж 3-х місяців стандартної терапії з (4,172±0,088) нмоль/мл до (3,645±0,073) нмоль/мл (12,6%, p<0,001). В той же час, застосування симвастатину в комплексі стандартної терапії сприяло зниженню показника через 3 місяці терапії з (4,160±0,090) нмоль/мл до (3,902±0,027) нмоль/мл, що склало 6,2 %.

Стосовно дієнових кон'югат констатовано більш значиме зниження їх рівня через 3 місяці стандартної терапії за виключенням статинів, з (1,73±0,04) у.о. мл до (1,50±0,03) у.о. (p<0,001). Проведення у таких хворих ліпідзнижуючої терапії було менш ефективним, рівень дієнових кон'югат зменшився лише на 9,7 %; p<0,01.

Аналіз стану процесів пероксидації у хворих з гіперхолестеринемією показав наступні ефекти ліпідзнижуючої терапії. Відмічено більш значиме зниження активності каталази через 3 місяці стандартної терапії із застосуванням симвастатину, з (15,89±0,42) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл до (13,00±0,23) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл, що склало 18,2 % проти 6,9 % у хворих, що не отримували симвастатин, з (15,90±0,42) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл до (14,80±0,27) мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл.

Активність карбоангідрази у хворих з гіперхолестеринемією залишалась без змін впродовж 3-х місяців стандартної терапії за виключенням статинів (p>0,1). При цьому, відмічено вірогідне підвищення цього ферменту в процесі застосування симвастатину з (1,04±0,04) у. о. до (1,38±0,02) у. о., що склало 32,7 %, відповідно перевищує рівень здорових осіб (p<0,001).

Призначення стандартної терапії без статинів у даній групі хворих сприяло підвищенню активності церулоплазміну з (21,43±0,29) у. о. до (24,64±0,73) у. о. (p<0,001), проте нормалізації показника не наступило. В той же час, застосування ліпідзнижуючої терапії обумовило значне зростання активності церулоплазміну вже через 1 місяць терапії, на 55,1 %, що вірогідно перевищує рівень здорових осіб (29,89±0,65) у. о.

Поряд з цим, констатовано посилене насичення трансферину залізом у всіх групах хворих. В той же час, найбільш значимим, на 12,6 % він був у групі хворих, у яких не проводили терапію статинами. Проведення ліпідзнижуючої терапії було менш ефективним (даний показник за аналогічний період підвищився вірогідно (p<0,001), але лише на 9,6 %).

Застосування у комплексі стандартної терапії стенокардії

напруги аторвастатину протягом 3-х місяців у групі хворих з гіперхолестеринемією призвело до значного зниження активності каталази ( $p < 0,001$ ). При цьому, встановлено зниження активності цього ферменту з  $(15,80 \pm 0,44)$  мг  $H_2O_2$ /мл до  $(10,30 \pm 0,20)$  мг  $H_2O_2$ /мл – через 1 місяць терапії і до  $(10,90 \pm 0,24)$  мг  $H_2O_2$ /мл – через 3 місяці терапії, відповідно на 34,8 % і 31,0 %.

Іншого спрямування набула активність карбоангідрози під впливом аторвастатину. Спостереження показало значиме стійке підвищення активності цього ферменту вже через 1 місяць терапії з  $(1,05 \pm 0,03)$  у.о. до  $(1,44 \pm 0,01)$  у.о., на 37,1 % ( $p < 0,001$ ), що вірогідно перевищує рівень здорових осіб  $(1,24 \pm 0,02)$  у.о. ( $p < 0,001$ ).

Аналогічного спрямування набув кількісний вміст церулоплазміну під впливом аторвастатину. Зокрема, через 1 місяць терапії вміст церулоплазміну склав  $(37,40 \pm 0,61)$  у.о. проти  $(20,89 \pm 0,21)$  у.о. до лікування (79,0 %,  $p < 0,001$ ).

Незважаючи на застосоване лікування аторвастатином, показник насиченості трансферину залізом не нормалізувався. Так, через 3 місяці терапії активність ферменту підвищилась з  $(0,148 \pm 0,003)$  у.о. до  $(0,170 \pm 0,001)$  у.о., на 14,9 %.

За таких умов, спостерігали вірогідне зниження підвищених значень малонового альдегіду та дієнових кон'югат ( $p < 0,001$ ). Зокрема, тривала терапія із аторвастатином протягом 3-х місяців призвела до зниження малонового альдегіду з  $(4,628 \pm 0,122)$  нмоль/мл до  $(3,860 \pm 0,025)$  нмоль/мл (16,6 %), напроти 11,3 % у хворих, яким застосовували лише стандартну терапію без статинів  $(4,502 \pm 0,123)$  нмоль/мл – до лікування, через 3 місяці терапії –  $(3,992 \pm 0,055)$  нмоль/мл). В той же час, терапія із аторвастатину сприяла зниженню дієнових кон'югат з  $(1,91 \pm 0,04)$  у.о./в 1 мл до  $(1,68 \pm 0,02)$  у.о./в 1 мл ( $p < 0,001$ ). Отримані результати стали передумовою доцільності застосування на фоні ліпідзнижувачої терапії гепатопротектора дарсилу.

Встановлено, що терапія із застосуванням статинів із гепатопротектором протягом 3-х місяців сприяла зниженню активності каталази ( $p < 0,001$ ). Зокрема, через 3 місяці лікування симвастатином із дарсилом рівень ферменту знизився з  $(15,85 \pm 0,43)$  мг  $H_2O_2$ /мл до  $(12,38 \pm 0,24)$  мг  $H_2O_2$ /мл, на 21,9 %. В той же час, у хворих, яким застосовували аторвастатин із дарсилом, активність каталази знизилась з  $(15,92 \pm 0,40)$  мг  $H_2O_2$ /мл до  $(12,30 \pm 0,24)$  мг  $H_2O_2$ /мл, що склало 22,7 % напроти 18,9 % у хворих з нормальним рівнем ЗХ (з  $(16,15 \pm 0,40)$  мг  $H_2O_2$ /мл до  $(13,10 \pm 0,32)$  мг  $H_2O_2$ /мл).

Інакша закономірність була властива динаміці активності карбоангідрози. Спостерігали значиме стійке підвищення активності ензиму у всіх досліджуваних групах ( $p < 0,001$ ) і його нормалізацію у хворих з гіперхолестеринемією через 3 місяці терапії аторвастатином із дарсилом з  $(1,05 \pm 0,03)$  у.о. до  $(1,28 \pm 0,02)$  у.о., що склало 21,9 %.

Неоднозначні зміни мала активність церулоплазміну залежно від наявності і вираженості гіперхолестеринемії. Так, у хворих без гіперхолестеринемії не відмічено якоїнебудь вірогідної динаміки вмісту даного білка протягом 3-х місяців терапії. В той же час, застосування аторвастатину із гепатопротектором протягом 3-х місяців сприяло нормалізації показника з  $(21,19 \pm 0,27)$  у.о. до  $(30,20 \pm 0,77)$  у.о., що склало 42,5 %.

Стосовно здатності трансферину насичувати залізо констатовано, що активність ензиму упродовж 3-х місяців терапії зростала у всіх досліджуваних групах ( $p < 0,001$ ). В той же час, у хворих з нормальним рівнем ЗХС протягом 1-го місяця терапії симвастатину із дарсилом відмічено нормалізацію показника з  $(0,172 \pm 0,002)$  у.о. до

$(0,190 \pm 0,001)$  у.о., що склало 10,5 %. Натомість, така терапія за наявності гіперхолестеринемії навіть через 3 місяці не призвела до нормалізації показника насиченості трансферину залізом, що склало 16,0 %. Однак, терапія із аторвастатином та дарсилом у таких хворих сприяла нормалізації ферменту протягом 1-го місяця терапії з  $(0,147 \pm 0,003)$  у.о. до  $(0,185 \pm 0,001)$  у.о.

Таким чином, у хворих на ССН за наявності гіперхолестеринемії виявлено значно вищі показники інтенсивності ПОЛ і суттєве пригнічення антиоксидантного захисту, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем в крові ЗХС. При цьому спостерігали неоднозначний ефект ліпідзнижувачої терапії на показники системи АОЗ та ПОЛ. Такі закономірності залежать від наявності і вираженості гіперхолестеринемії. Зокрема, терапія із симвастатином у хворих з нормальним рівнем ЗХС недостатньо впливає на показники системи АОЗ та ПОЛ. У хворих з констатованою гіперхолестеринемією зміни АОЗ та ПОЛ є більш суттєвими і потребують більш виважених кроків до проведення ліпідзнижувачої терапії і диференційного вибору ліпідзнижувачого засобу. Результати 3-місячного спостереження і лікування переконують в необхідності, власне, тривалої ліпідзнижувачої терапії, за проведення якої вдається досягнути позитивних змін з боку антиоксидантного захисту. В той же час, з погляду на важливість і необхідність проведення тривалої ліпідзнижувачої терапії статинами, в якості засобу первинної і вторинної профілактики ішемічної хвороби серця, виникає розуміння необхідності у таких хворих, особливо при призначенні симвастатину і рідше – аторвастатину, активної гепатопротекторної терапії.

**Висновки** 1. Таким чином, у хворих на ССН напруги, за умов наявності гіперхолестеринемії, виявлено значно вищі показники інтенсивності ПОЛ та значиме пригнічення антиоксидантного захисту. 2. Тривала ліпідзнижувача терапія статинами супроводжується неоднозначними змінами показників системи АОЗ та ПОЛ, що залежить, з одного боку, від наявності вихідної гіперхолестеринемії, а з іншого боку – від обраного статину. 3. Для підвищення ефективності тривалої ліпідзнижувачої терапії у хворих на ССН доцільним є застосування у таких хворих гепатопротекторів в різні терміни тривалої ліпідзнижувачої терапії. 4. Подальші розробки даної проблеми можуть бути покладені в основі алгоритмів тривалого медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Ланкін В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48-61.
- Плющ Г.И., Воронков Г.С. Роль свободнорадикальных процессов в возникновении и прогрессировании атеросклероза // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 7-8. – С. 90-92.
- Клінічна лабораторна діагностика. Практичні заняття з клінічної біохімії: Навчальний посібник / Л.П. Аксененко, З.С. Баркаган, З.П. Теттен. – К.: Вища школа, 1994. – 423 с.
- Коблянська А.В., Смирнова І.П. Роль дисліпопротеїдемії в розвитку і прогрессировании ИБС // Український кардіологічний журнал. – 1995. – № 1. – С. 75-79.
- Лугай М.І. Попередження та медикаментозне лікування ішемічної хвороби серця // Лікування та діагностика. – 2001. – № 3. – С. 19-25.
- Гіріна О., Глушенко А. Перебіг вільнорадикальних процесів і підбір антиоксидантної терапії при ішемічній хворобі серця // Ліки України. – 2003. – № 4. – С. 13-19.
- Гаврилук С.О., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Іванов С.В., Олійник С.А., Барабой В.А. Роль оксидативного стресу в патогенезі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця // Український біохімічний журнал. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 16-23.
- Дриницина С.В., Затеїщikov Д.А. Антиоксидантні свойства статинов // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 65-72.

**МІЖШЛУНОЧКОВИЙ ЕЛЕКТРОМЕХАНІЧНИЙ АСИНХРОНІЗМ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ ОБСТРУКТИВНОЮ ХВОРОБОЮ ЛЕГЕНЬ**

Дніпропетровська державна медична академія

МІЖШЛУНОЧКОВИЙ ЕЛЕКТРОМЕХАНІЧНИЙ АСИНХРОНІЗМ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ ОБСТРУКТИВНОЮ ХВОРОБОЮ ЛЕГЕНЬ – На основі доплерЕхоКГ у 310 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ, у 22,3 % випадків встановлено систолічний і діастолічний асинхронізм між шлуночками серця, який переважно пов'язаний з повною блокадою лівої ніжки Гіса.

МЕЖЖЕЛУДОЧКОВИЙ ЕЛЕКТРОМЕХАНІЧЕСКИЙ АСИНХРОНИЗМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ – На основе доплерЭхоКГ у 310 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ, в 22,3 % случаев выявлено систолический и диастолический асинхронизм между желудочками сердца, который преимущественно связан с полной блокадой левой ножки Гиса.

INTERVENTRICULAR ELECTROMECHANICAL ASYNCHRONY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – On the basis of DopplerEcho in 310 patients with chronic heart failure associated with IHD and AH in combination with COPD in 22,3 % cases identified interventricular systolic and diastolic eletromechanical asynchrony that was mostly related with left bundle branch block.

**Ключові слова:** міжшлуночковий електромеханічний асинхронізм, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічна обструктивна хвороба легень.

**Ключевые слова:** межжелудочковый электромеханический асинхронизм, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

**Key words:** interventricular electromechanical asynchrony, chronic heart failure, ischaemic heart disease, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

**ВСТУП** Хронічна серцева недостатність (ХСН) супроводжується високою смертністю. Протягом 1 року в середньому

помирає 15–25 % хворих, а при тяжкій ХСН 1-річне виживання складає лише 50–60 % [7]. Тому актуальним є пошук предикторів несприятливого прогнозу ХСН. Одним з них є подовження комплексу QRS. Електромеханічний асинхронізм шлуночків сприяє прогресуючому перебігу ХСН через порушення координованого скорочення сегментів, що зменшує наповнення шлуночків протягом ранньої діастолі, подовжує час мітральної регургітації, підвищує тиск наповнення шлуночків, а також знижує серцевий викид [1, 8]. При ІХС існує гетерогенність електромеханічного процесу лівого шлуночка, що пояснюється порушенням локальної скоротливості останнього, особливо після інфаркту міокарда [3]. Метааналіз багатовисліджень довів, що ресинхронізуюча електрокардіостимуляція сприяє значному зниженню прогресування ХСН, повторних госпіталізацій і смертності, пов'язаної з ХСН [2].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** визначити наявність електромеханічного асинхронізму шлуночків серця у пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС і АГ у поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень (ХОХЛ), і встановити його кореляцію зі стадіями і типами ХСН, а також вираженістю систолічної та діастолічної дисфункції шлуночків серця.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Обстежено 310 пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС і/або АГ у поєднанні з ХОХЛ. Інфаркт міокарда перенесли 125 (40,3 %) осіб. Середній вік – 58,7±7,08 року. Як контрольну групу обстежено 30 осіб без серцевої і легеневої патології. Середній вік – 58,1±4,83 року. Пацієнтів поділено на 3 групи: 1-ша – 92 пацієнти з ХСН, асоційованою з АГ у поєднанні з ХОХЛ; 2-га – 104 пацієнти з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОХЛ; 3-тя – 114 пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ. Як групи порівняння обстежено 30 пацієнтів зі стабільною ІХС, 30 – з АГ і 30 – з ХОХЛ без клінічних ознак ХСН.

**Таблиця 1. Стратифікація пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС і/або АГ у поєднанні з ХОХЛ на клінічні підгрупи \***

Підгрупи	1-ша група (n=92)	2-га група (n=104)	3-тя група (n=114)	У цілому (n=310)
A (I ст. ЛС)	18 (19,5%)	26 (25%)	27 (23,7%)	71 (22,9%)
B (II-A ст. ЛС)	30 (32,6%)	39 (37,5%)	30 (26,3%)	99 (31,9%)
C (I-II ст. ПС)	27 (29,3%)	19 (18,3%)	36 (31,6%)	82 (26,5%)
D (II-B ст.)	17 (18,6%)	20 (19,2%)	21 (18,4%)	58 (18,7%)

Примітка. \* – клінічна підгрупа включає стадію ХСН за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка та її тип: ЛС – лівосерцевий; ПС – правосерцевий.

За критерій загального міжшлуночкового асинхронізму (InterVA) приймали тривалість комплексу QRS > 130 мс. InterVA визначали за допомогою ДЕхоКГ на апараті "Sonos-1000" HP з паралельною реєстрацією ЕКГ. Систолический InterVA (InterVAs) розраховували за різницею між інтервалами від комплексу QRS до аортального (Q-Ao) і пульмонального потоку (Q-PA) [5]. За критерій асинхронізму приймали InterVAs > 40 мс [6]. Діастолічний InterVA (InterVAd) обчислювали за різницею між інтервалами від комплексу QRS до хвилі Е трансмітрального (QEm) і трансрикуспіального (QETr) потоків [4, 5, 6]. Матеріал оброблено методами варіаційної статистики з використанням t-тесту Стьюдента за допомогою пакета SPSS v.6.1 на ПК "Pentium – II 266".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За даними ЕКГ у цілому в основних групах порушення внутрішньошлуночкової провідності зареєстровано в 69 (22,3 %) випадках. З них у 21 (30,4 %) хворого мала місце повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (ПБЛНГ). Серед них середня тривалість комплексу QRS становила 143,6±10,71 мс. Повна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПБПНГ) виявлена у 10 (14,5 %) випадках, тривалість комплексу QRS складала 141,2±9,84 мс. Біфасцикулярна блокада (ПБПНГ і блокада передньої гілки ЛНГ) діагностована у 20 (29,0 %) хворих, тривалість комплексу QRS дорівнювала 145,1±11,38 мс. Недиференційоване порушення внутрішньошлуночкової провідності ідентифіковано у 18 (26,1 %) хворих.



хворих із тривалістю комплексу QRS 129,4±10,63 мс. Решта хворих (241, або 77,7 %) не мали ознак порушень внутрішньошлуночкової провідності, тривалість комплексу QRS серед них не перевищувала 100 мс. Враховуючи отримані результати, ми поділили хворих на 2 групи, залежно від тривалості комплексу QRS. До групи № 1 ввійшли 65 хворих, у яких даний показник перевищував 120 мс (142,1±10,96 мс), а до групи № 2 – 245 хворих з комплексом QRS менше 120 мс (105,4±7,18 мс). Серед хворих у групі № 1 ІМ перенесли 42 (64,6 %) хворих. З них 33 (78,6 %) хворих перенесли трансмуральний передній ІМ, який у 12 (36,4 %) випадках супроводжувався повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, у 11 (33,3 %) – біфасцикулярною блокадою і у 10 (30,3%) – блокадою передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. 9 (21,4%) хворих з біфасцикулярною блокадою перенесли нижній трансмуральний ІМ. У переваж-

ної більшості хворих (31, або 73,8 %) ХСН відповідала ІІ-Б стадії і ЕхоКГ-критеріям ішемічної кардіоміопатії. У всіх випадках недиференційованого порушення внутрішньошлуночкової провідності, а також у 9 (43,0 %) хворих з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса даних за перенесений ІМ не отримано. У більшості хворих (20, або 87,0 %) діагностована ХСН ІІ-А стадії лівосерцевого типу. У групі № 2 ІМ перенесли 78 (33,9 %) хворих. Незважаючи на більшу кількість хворих з перенесеним ІМ, відносна частота останнього достовірно (p=0,01) менша порівняно з групою № 1. У випадках з нормальною тривалістю комплексу QRS відносна частота ХСН І стадії лівобічного і клінічно ізолюваного правобічного типу зустрічається достовірно частіше, порівняно з випадками з подовженим комплексом QRS. Навпаки, в останніх відносна частота ХСН ІІ-Б стадії спостерігається достовірно частіше.

**Таблиця 2. Кореляції систолічного і діастолічного міжшлуночкового ЕМА з різними клінічними і ЕхоКГ показниками**

Показники	InterVAs	InterVAd
Вік	0,12 (p=0,09)	0,18 (p=0,04)*
ЧСС	0,14 (p=0,08)	0,21 (p=0,01)*
QRS тривалість	0,25 (p=0,045)*	0,38 (p=0,001)*
ФВлш	- 0,61 (p=0,001)*	- 0,46 (p=0,001)*
КДРлш	0,57 (p=0,001)*	0,48 (p=0,001)*
КСРлш	0,62 (p=0,001)*	0,49 (p=0,001)*
EDT	0,42 (p=0,001)*	0,51 (p=0,001)*

Примітка. \* – достовірна кореляція між показниками.

Представлені дані свідчать про негативний вплив систолічного і діастолічного міжшлуночкового ЕМА на розміри лівого шлуночка у різні фази серцевого циклу, стан його систолічної і діастолічної функції, стадію і тип ХСН.

**ВИСНОВКИ** 1. Загальний, систолічний і діастолічний міжшлуночковий електромеханічний асинхронізм реєструється у 22,3 % пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС і АГ у поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень. 2. У більшості випадків міжшлуночковий електромеханічний асинхронізм пов'язаний з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса і біфасцикулярною блокадою (передньої гілки ЛНГ і повною БПНГ), які у 64,6 % пацієнтів асоційовані з перенесеним інфарктом міокарда, котрий у 78,6 % випадках був трансмуральним і мав передню локалізацію. 3. Міжшлуночковий електромеханічний асинхронізм у всіх випадках реєструвався як під час систоли, так і діастоли. Систолічний асинхронізм достовірно не залежав від віку і частоти серцевих скорочень. Але діастолічний асинхронізм достовірно залежить від зазначених показників. 4. Наявність міжшлуночкового систолічного і діастолічного електромеханічного асинхронізму сприяє формуванню переважно тяжкої бівентрикулярної ХСН, асоційованої з ІХС і АГ у поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Оскільки міжшлуночковий електро-механічний асинхронізм впливає на вираженість систолічної і діастолічної дисфункції міокарда, а також на ремоделювання шлуночків,

необхідні дослідження ефективності ресинхронізуючої терапії при ХСН, асоційованій з ІХС і АГ у поєднанні з ХОХЛ.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 198 с.
2. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials / D. Bradley, E. Bradley, K. Baughman et al. // J.A.M.A. – 2003. – Vol. 289. – P. 730-740.
3. Gibson D.G., Francis D.P. Clinical assessment of left ventricular diastolic function // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 231-238.
4. Interventricular and intraventricular delay assessment by pulsed wave tissue Doppler imaging in heart failure disease: The seven Annual Meeting of the European Association of Echocardiography EUROECHO, Barcelona, Spain, 3-6 December 2003 / T. Chiriac, G. Pelargonio, C. Lerardi et al. // Eur. J. Echocardiography. – 2003. – Suppl. Dec. – Abstr. 542. – P. 65.
5. Kozlarska D., Brzozowski W., Widomska T. Asynchrony of cardiac contraction and filling in patients with congestive heart failure and different QRS duration / The seven Annual Meeting of the European Association of Echocardiography EUROECHO, Barcelona, Spain, 3-6 December 2003 // Eur. J. Echocardiography. – 2003. – Suppl. Dec. – Abstr. 540. – P. 65.
6. Selection of candidate for cardiac resynchronization therapy (SCART): study design and preliminary results: The seven Annual Meeting of the European Association of Echocardiography EUROECHO, Barcelona, Spain, 3-6 December 2003 / C. Peraldo, A. Puglisi, M. Sassara et al. // Eur. J. Echocardiography. – 2003. – Suppl. Dec. – Abstr. 539. – P. 65.
7. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study / M.R. Cowie, D.A. Wood, A.J. Coats et al. // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 505-510.
9. Xiao H., Lee C. Effect of left branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy // Brit. Heart J. – 1991. – Vol. 66. – P. 443-447.

Лизогуб В.Г., Волошина О.О., Бондарчук О.М., Левіщенко О.С.  
**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ Х**

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

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ Х – У роботі наведені дані дослідження 86 пацієнтів з метаболічним синдромом Х (МСХ) молодого віку (29,7±5,1). Визначено, що у даній категорії хворих навіть при відсутності будь-яких скарг існують виражені структурні та функціональні зміни артеріальних судин, які можна виявляти за допомогою неінвазивних методів дослідження – визначення товщини інтима-медіа (ІМ) загальних сонних артерій і тесту з реактивною гіперемією. У пацієнтів з МСХ спостерігається вірогідне потовщення ІМ, а також зниження вазодилатації плечових артерій у відповідь на посилення кровотоку. За допомогою цих неінвазивних методів можна покращити виявлення осіб із найбільш високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань для своєчасного початку профілактичних активних заходів.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ Х – В данной работе приведены данные обследования 86 пациентов с метаболическим синдромом Х (МСХ) молодого возраста (29,7±5,1) года. Было выявлено, что у данной категории больных даже при отсутствии каких-либо жалоб существуют выраженные структурные и функциональные изменения атериальных сосудов, которые можно выявлять при помощи неинвазивных методов исследования – определение толщины интима-медиа (ИМ) общих сонных артерий и теста на реактивную гиперемию. У пациентов с МСХ наблюдается достоверное утолщение ИМ (1,06±0,07) мм, а также снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевых артерий (5,5±1,7 %). При помощи простых неинвазивных методов, указанных выше, можно значительно повысить выявление лиц с МСХ, которые имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN YOUNG ADULTS WITH METABOLIC SYNDROM X – In this article we represent data obtained from investigation of 86 young adults (29,7±5,1 years) with metabolic syndrom X (MSX). It was revealed that in this patients even without any symptoms present significant changes of arterium structer and function. This changes could be studied with the use of noninvasive technics such as measurement of carotid intima media (IM) thickness and reactive hyperemia test. In patients with MSX there are significant thikening of the carotid IM (1,06±0,07mm) and decreasing of endothelium dependet vasodilation of the brachial artery (5,5±1,7%). This noninvasive technics could be in big help to reveal patients with high risk of cardiovascular events and start an appropriate active preventive measures.

**Ключові слова:** метаболічний синдром Х, інтима медіа загальних сонних артерій, ендотеліязалежна вазодилатація плечових артерій.

**Ключевые слова:** метаболический синдром Х, интима-медиа общих сонных артерий, эндотелийзависимая вазодилатация плечевых артерий.

**Key words:** metabolic syndrom X, carotid intima media thickness, endothelium dependet vasodilation of the brachial artery.

**ВСТУП** Метаболічний синдром Х (МСХ) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету та ІХС і на сьогодні фахівцями МСХ визнається як проблема, що має тенденцію до стрімкого зростання, лягає неабияким тягарем на суспільство. Активне раннє виявлення пацієнтів із ознаками МСХ і відповідне, агресивне лікування є необхідними заходами для зниження його несприятливих наслідків і соціальних витрат [11].

Більшість дослідників вважає, що головна причина зростання частоти розвитку МСХ – це зростання частки осіб із надмірною масою тіла [3].

Для виявлення асимптоматичних осіб з метаболічним синдромом, які потребують активної профілактики ССП, було запропоновано багато простих і неінвазивних методів. Згідно з даними Lemeix зі співавт. розмір об'єму талії є індикатором метаболічних порушень і вказує на ризик розвитку ССП і діабету [7]. Але цю думку підтримують далеко не всі. Є дані щодо важливості визначення співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС), як більш вірогідного показника ризиків ССП, як у осіб середнього віку, так і старших 60 років, у чоловіків і жінок з надмірною вагою [5]. Серед діагностичних методів пропонують електронно-променеву магнітну томографію, яка дозволяє визначити

кальцифікати коронарних артерій, внутрішньокоронарну доплерографію, магнітно-резонансну комп'ютерну томографію із високою роздільною здатністю. На жаль, ці методи через необхідність дорогого обладнання не знайшли широкого застосування [8]. Досить широко використовується для визначення ризику ССП і вираженості атеросклерозу (АС) визначення товщини комплексу ІМ загальних сонних артерій (1, 9). Також є спроби впровадити у широку практику метод визначення ендотеліальної функції (ЕФ), найчастіше плечової артерії. За допомогою цього методу можна виявити не лише структурні зміни судин, але і їх здатність до розширення у відповідь на фізіологічні подразнення. Дані щодо визначення ЕФ в асимптоматичних пацієнтів із МСХ молодого віку обмежені.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** Зважаючи на актуальність проблеми МСХ нами було поставлено завдання – дослідити значимість визначення ЕФ як додаткового показника ризику розвитку ССП і потенціального маркера вираженості АС в осіб молодого віку з МСХ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** Для виконання поставленого завдання було обстежено 86 осіб віком від 19 до 34 років середній вік (29,7±5,1) року, жінок – 30 (35,2 %) із МСХ, а також 15 здорових осіб відповідного віку, середній вік (28,9±5,6) року, жінок – 6 (40 %) . Серед обстежених нами пацієнтів з МСХ у 50 (58,8 %) індекс маси тіла (ІМТ) був у межах 29-35, у 36 (41,2 %) – більше 35, порушення толерантності до глюкози, що визначалося як рівень глюкози натще, щонайменше при двох послідовних дослідженнях 110-126мг/дл, відзначалася у 71 (82,6 %) пацієнтів, а цукровий діабет – при рівні глюкози натще >126 мг/дл – у 15 (17,4 %). В усіх пацієнтів при трьох послідовних обстеженнях виявлявся підвищений артеріальний тиск у стані спокою ?135/85 мм рт. ст., до входження у дослідження гіпотензивні засоби пацієнти не приймали. Ретельно збирали сімейний анамнез щодо раннього розвитку ССП (<50років), проводили опитування про фізичну активність і ставлення до тютюнокуріння, визначали вміст у сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів, В-ліпопротеїдів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Пацієнтам з МСХ і особам контрольної групи проводили дослідження ЕФ за стандартною методикою [4], визначали товщину ІМ плечових і загальних сонних артерій (дані подано у таблиці 1).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У пацієнтів із МСХ відзначали вірогідне потовщення комплексу (ІМ) як сонних (1,06±0,07 мм), так і плечових артерій (0,98±0,06 мм), порівняно із контрольною групою (0,64±0,08 мм) та (0,61±0,04 мм). Вважається, що товщина ІМ загальних сонних артерій є сильним незалежним прогностичним фактором ССП [10]. Крім структурних змін, нами було проведено дослідження функціональних можливостей ендотелію. Порушення ЕФ було детально вивчено в осіб із цукровим діабетом II типу і показано її значне зниження у даній категорії хворих. ЕФ також страждає у пацієнтів із ІХС. Згідно з даними, отриманими у нашому дослідженні, ендотелій залежної вазодилатації в осіб молодого віку із МСХ було виявлено її вірогідне зниження, порівняно з групою здорових осіб відповідного віку. У пацієнтів із МСХ розширення плечової артерії склало (5,5±1,7) % порівняно з (17,7±2,4) % у контрольній групі (p<0,001). Що ж стосується розширення плечової артерії у відповідь на екзогенні нітрати, то вона у пацієнтів із МСХ не мала відмінностей (16,1±3,1) % у порівняно з контрольною групою (15,5±2,4) %.

Таблиця 1. Середні показники у групах обстежених.

Показник	Контрольна група n=15	Пацієнти з МСХ n=86
Тютюнокуріння	(7) 46,6%	(44) 51,2%
Несприятливий сімейний анамнез	(1) 6,7%	(45) 52,3%*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1±2,9	31,7±4,6*
ОТ/ОС, умов.од:		
чоловіки	0,89±0,08	1,14±0,05*
жінки	0,81±0,07	1,02±0,05*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,14±0,8	6,83±0,6*
Тригліцериди, ммоль/л	0,84±0,1	3,1±0,04*
Х-ЛПНЩ, ммоль/л	1,65±0,05	4,19±0,07
Х-ЛПВЩ, ммоль/л	1,91±0,04	0,97±0,05

Примітка. – різниця вірогідна відносно показників контрольної групи (p<0,05 - 0,001).

Ми провели детальний аналіз різних прогностичних факторів і їх взаємозв'язку і виявили такі закономірності. Вираженість порушення ЕФ не мала залежності від віку, маси тіла. Помірної вираженості обернена залежність відзначалася між відсотком розширення плечової артерії у відповідь на посилення кровотоку і ІМТ (r=-0,22) (p<0,05), об'ємом талії (r=-0,12, p<0,05), виражена обернена залежність спостерігалася із співвідношенням ОТ/ОС (r=-0,69, p<0,005), що вказує на можливу прогностичну значимість дослідження ендотеліозалежної вазодилатації і значний вплив абдомінального ожиріння на порушення ЕФ.

Виразна обернена кореляція відзначалася між товщиною ІМ загальних сонних артерій і плечових артерій, ендотеліозалежною вазодилатацією плечових артерій (r=-0,46, p<0,001) та (r=-0,39, p<0,001) відповідно. Сонні артерії вважались «вікном» на коронарні судини, в ряді досліджень було показано, що за вираженістю їх змін опосередковано можна оцінювати зміни вінцевих артерій [2].

Було виявлено виражений прямий зв'язок між відсотком розширення плечової артерії і вмістом у сироватці холестерину ЛПВЩ (r=0,59, p<0,001), обернену виражену кореляцію між вмістом загального холестерину (r=-0,38, p<0,005) вмістом тригліцеридів (r=-0,34, p<0,005), холестерину ЛПНЩ (r=-0,59, p<0,001), вмістом тригліцеридів (r=-0,64, p<0,001), В-ліпопротеїдів (r=-0,47, p<0,001). Такий взаємозв'язок вказує на патогенетичну роль дисліпідемії у розвитку порушення ЕФ і тісно пов'язаного з нею процесу АС.

На користь прогностичного внеску визначення ЕФ свідчить вірогідна відмінність між її показниками у пацієнтів що курять (F=47,9), мають несприятливий сімейний анамнез щодо раннього розвитку ССП (F=63,5) [6].

**Висновки.** Таким чином, нами було виявлено значні зміни загальних сонних і плечових артерій у асимптоматичних в осіб молодого віку з МСХ. Ці зміни проявлялись потовщенням ІМ загальних сонних та плечових артерій, а для плечових артерій було визначено значне порушення ЕФ. З'ясовано, що вираженість порушення ЕФ має виразну кореляцію із традиційними прогностичними критеріями,

такими як вміст загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ, куріння, несприятливий сімейний анамнез, отже, може використовуватися, як додатковий високочутливий критерій ризику в асимптоматичних осіб молодого віку із МСХ. Визначення ЕФ дозволяє виявляти атеросклеротичні зміни судин середнього калібру вже на ранніх етапах їх розвитку. Дослідження ЕФ може допомогти у визначенні категорії пацієнтів молодого віку із МСХ, яким слід призначати активну профілактику ССП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bonotton-Knopp C., Touboul P.J., Berr C. Relation of intima media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 1996. - Vol. 16. - P.55-62.
2. Chambless L.E., Heiss g., Folsom A.R. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993 // *Am J Epidemiol.* - 1997. - Vol. 146. - P. 483- 494.
3. Cook S., Weitzman M., Auginer P., Nguyen M., Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // *Arh Pediatr Adolesc Med.* - 2003. - Vol. 157. - P.821-827.
4. Coretti MC., Anderson T.J., Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial – dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J Am Coll Cardiol.* - 2002. - Vol.39. - P.257-265
5. Dagenasis G.B., Yi Q., MannJ., BoschJ. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease // *Am Heart J.* - 2005. - Vol. 149. -P.54-60
6. Desai M.Y., Nasir K., Braunstein J.B. Underlying risk factors incrementally add to the standart risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals // *Am Heart J.* - 2004. - Vol. 148. - P.871-877
7. Lemeiux I., Pascot A., Couillard C. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 179-184
8. Nissen S.E. Identifying patient at risk: Novel diagnostic technics // *EHJ.* - 2004. - Vol.6, Suppl C. - P. 15-20.
9. Staub D., Meyerhans A., Bundi B. Prediction of Cardiovascular Morbidity and Mortality. Comparison of the Internal Carotid Artery Resistive Index With the Common Carotid Artery Intima-Media Thickness// *Stroke.* - 2006. - Vol. 37. P.800-805
10. Tonkin A. The metabolic syndrome – a growing problem // *European Heart J.* - 2004. - Vol.6, Suppl.A – P. 37-42.

**Василюк В.В., Гаврилюк М.Є., Василюк В.М., Боднар Л.П., Кравчук Н.В.  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ АСОЦІЙОВАНОЇ З HELICOBACTER PYLORI**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З HELICOBACTER PYLORI – Клінічна картина виразкової хвороби в період загострення визначається комплексом змін, які характеризуються різним ступенем обсіменіння слизової оболонки пілороантрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки бактеріями *Helicobacter pylori*. Легкий ступінь обсіменіння виявлений у 87 (23,9 %) хворих, виражений – у 94 (25,8 %), сильний – у 182 (50,3 %). При цьому спостерігались такі симптоми: більший – у 280 (76,7 %) обстежених, диспептичний – у 189 (52,2 %), локальне м'язове напруження – у 34 (9,0 %), позитивний симптом Менделя – у 79 (21,2 %). Вираженість симптомів не корелювала зі ступе-

нем обсіменіння. Проведені морфологічні дослідження слизової оболонки шлунка виявили хронічний гастрит без атрофії у 77 (18,7 %), атрофічний гастрит – у 129 (32,5 %) пацієнтів. У слизовій оболонці дванадцятипалої кишки неатрофічний деоденіт останований у 146 (40,0 %) обстежених й атрофічні зміни – у 29 (8,4 %). Вираженість атрофії слизових оболонок корелювала зі ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori*.

ОСОБНОСТІ МОРФОЛОГІЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI – Клиническая картина язвенной болезни в период обострения определяется

комплексом изменений, которые характеризуются различной степенью обсеменения слизистой оболочки пилорантрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки бактериями *Helicobacter pylori*. Легкая степень обсеменения выявлена у 87 (23,9 %) больных, выраженная – у 94 (25,8 %), сильная – у 182 (50,3 %). При этом наблюдались такие симптомы: болевой – у 280 (76,7 %) обследованных, диспептический – у 189 (52,2 %); локальное мышечное напряжение – у 34 (9,0 %), положительный симптом Менделя – у 79 (21,2 %). Выраженность симптомов не коррелировала со степенью обсеменения. Проведенные морфологические исследования слизистой оболочки желудка выявили хронический гастрит без атрофии у 77 (18,7 %), атрофический гастрит – у 129 (32,5 %) пациентов. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки неатрофический дуоденит установлен у 146 (40,0 %) обследованных и атрофические изменения – у 29 (8,4 %). Выраженность атрофии слизистых оболочек коррелировала со степенью обсеменения *Helicobacter pylori*.

**THE FEATURES OF ULCER COURSE IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI** – The clinical picture of ulcerative disease in its exacerbation period changes is characterized by various dissemination degree of the mucous membrane in the pyloroantral portion of the stomach and duodenum by *Helicobacter pylori* bacteria. Mild dissemination degree was revealed in 87 patients (23,9 %), marked dissemination degree in 94 patients (25,8 %) and severe dissemination degree in 182 patients (50,3 %). Simultaneously, there were observed such symptoms as pain – in 280 patients (76,7 %), dyspeptic dysfunctions in 189 patients (52,2 %), local muscular tension in 34 patients (9,0 %) as well as positive Mendel's symptom in 79 patients (21,2 %). No correlation between the symptoms severity and dissemination degree was noted. Morphologic study of the mucous membrane of the stomach revealed chronic gastritis in 77 patients (18,7 %), and atrophic gastritis in 129 (32,5 %) patients, respectively.

An atrophic duodenitis was observed in the muscular membrane of the duodenum in 146 patients (40,0 %) and atrophic changes in 29 patients (8,4 %).

The severity of the atrophy of the mucous membrane correlated with the dissemination degree caused by *Helicobacter pylori*.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*, морфологія.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, морфология.

**Key words:** ulcerative disease, *Helicobacter pylori*, morphology.

**Вступ** Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) – одне із найбільш розповсюджених захворювань шлунково-кишкового тракту, на яке хворіють переважно особи молодого та працездатного віку [1, 2, 3, 4]. Провідна роль в етіології і патогенезі ВХ надається *Helicobacter pylori* (Н. pylori) [5, 9, 10]. В Україні кількість населення, зараженого Н. pylori віком старше 20 років, складає до 81 % [6].

**Мета і завдання дослідження:** проаналізувати клінічні особливості перебігу виразкової хвороби шлунка (ВХШ) та ДПК залежно від ступеня заселення Н. pylori слизової оболонки пилорантрального відділу шлунка і морфологічних змін в ній; провести морфологічне дослідження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 365 хворих на ВХ, асоційовану з Н. pylori, віком від 18 до 65 років. З них 80 – на виразку шлунка, 285 – на виразку ДПК, в тому числі чоловіків – 297 (81,3 %), жінок – 68 (18,7 %). Тривалість хвороби становила від 6 місяців до 15 років. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

Всім хворим обстеження, крім загальноклінічних методів, проводили рН-метрію [7]; ендоскопічне дослідження за допомогою фіброезофагогастродуоденоскопа фірми "Olympus" з наступним гістологічним і гістохімічним дослідженням біопатів, за показаннями рентгенологічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки за методикою, описаною Ф.И. Комаровим. Для виявлення Н. pylori використовували уреазний тест та мікроскопію мазка-відбитка слизової оболонки (СО) шлунка, фарбували за методом Гімзи і Граму [8].

Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась на комп'ютері Celegon 333 з використанням спеціалізованого банку даних, розрахованих на клінічну інформацію з використанням стандартного пакета програм. При статичній обробці матеріалу обчислювалися середня арифметична (М), її помилка (m), середнє квадратне відхилення (у), коефіцієнт варіації (V), дисперсія (Д). При вивченні

можливого взаємозв'язку між двома вибірками для оцінки ступеня і сили визначався коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність відмінності середніх величин двох вибірок оцінювали на підставі критерію Стьюдента (t) із урахуванням його параметрів, прийнятих в медико-біологічних дослідженнях.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Всіх обстежених хворих за важкістю перебігу захворювання розділили на три групи: легка 48 (12,26 %), середня – 282 (78,06 %), і з важким перебігом у 35 (9,68 %) хворих.

Провідними ознаками ВХ є больовий синдром, порушення морфофункціонального стану шлунка і ДПК. Біль у таких пацієнтів був періодичним і залежав не тільки від вживання їжі, але й від локалізації виразки. Найчастіше турбував голодний біль. Біль від декількох хвилин до 1 години після їжі мав місце у 280 (76,7 %) хворих. Біль, який виникав через 60-90 хвилин після їжі – у 56 хворих (15,4 %), через 2-3 години – у 84 хворих (23,3 %). У 14 (3,8 %) хворих біль був не пов'язаний з прийняттям їжі. Характерною особливістю ВХ є періодичність її перебігу залежно від пори року. Сезонність загострення відмічена у 230 (63,2 %): навесні – 118 (32,2 %), восени – 112 (31,0 %) пацієнтів.

В обстежених хворих біль поєднувався з диспептичними явищами: нудотою – у 175 (34,8 %), відрижкою – 189 (54,7 %), блювотою – у 59,0 (17,4 %).

У переважній більшості хворих на ВХ були встановлені виражені розлади вищої нервової діяльності: дратівливість, порушений сон, неадекватність реакцій, зниження працездатності. Паралельно відмічались дистонія вегетативної нервової системи: вологість шкіри, стійкий червоний демографізм. Функціональні розлади нервової системи були більш виражені у хворих із важким ступенем проявів ВХ.

При виразках верхнього відділу шлунка у 38 (10,3 %) хворих больовий синдром був слабо виражений і мав атипичну локалізацію та іррадіацію (в ділянку серця, ліве плече, під лопатку), що нагадував приступ стенокардії. Крім болю, цих хворих турбували печія, тиснення під мечоподібним відростком, за грудниною або зліва від неї. Але біль, який виникав через 20-30 хв після прийняття їжі, зникав після застосування інгібіторів протонної помпи. При локалізації виразки на малій кривизні у 80,0 (26,25 %), в середній третині тіла шлунка 32 (8,75 %) хворих турбували відрижка, печія, блювота. Перебіг захворювання наближався до класичного. Біль локалізувався під ложечкою і дещо лівіше середньої лінії, виникав через 1,0-1,5 години після прийому їжі. Голодний, нічний біль був помірної інтенсивності. При локалізації виразки на великій кривизні шлунка 32 (8,75 %) хворих перебіг захворювання мало чим відрізнявся від класичного. При локалізації виразки в пилорантральному відділі 81 (22,5 %) клінічний перебіг більш подібний до виразки ДПК. Поруч з типовим больовим синдромом спостерігались печія, блювота. Основною клінічною ознакою при виразках пилоричного каналу в окремих хворих був больовий синдром: приступоподібний, виражений, тривалістю до 20-40 хв, біль повторювався багато разів упродовж доби.

При локалізації виразки в цибуліні ДПК на передній стінці у 158 (43,21 %) хворих переважали типові клінічні симптоми, в той час як при локалізації виразки на задній стінці 95 (25, 92 %) біль мав "оперізувальний" характер. Позацибулінна виразка за своїм клінічним перебігом мала більш стійкий перебіг – біль локалізувався в правому верхньому квадраті живота, іноді іррадіював у праву лопатку і виникав через 3-4 години після їжі.

Аналізуючи результати рН-метрії, виділили, крім нормального – 23 (12,2 %), ще 3 типи секретії: збудливий – у 242 (66,4 %), астенічний – у 38 (14,8 %), гальмівний – у 31 (5,8 %) пацієнтів.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що у хворих, особливо під час загострення ВХ ДПК, існують серй-

озні підстави віднести надлишкову шлункову секрецію до первинних пускових механізмів патогенезу пептичної виразки, а високий ступінь продукції хлористоводневої кислоти, як важливий чинник, що обтяжує перебіг захворювання.

Гістологічне дослідження препаратів є найбільш інформативним методом, який дозволяє не тільки виявляти *H. pylori*, але і враховувати морфологічні зміни в СО гастродуоденальної ділянки. В гістологічних препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином та за методом Малорі, виявили різний ступінь вираженості запальної реакції СО, яка в більшості випадків корелювала з вираженістю *H. pylori* обсіменіння. При забарвленні препаратів за методом Романовського-Гімзе *H. pylori* виявлено у 100 % хворих, причому легкого ступеня у 87 (23,9 %), вираженого – у 94 (25,8 %), сильного – у 182 (50,3 %). Відмічалась тенденція посилення *H. pylori*-інфікування з ростом вираженості запальних змін. При атрофічних змінах слизової шлунка у 23 (6,4 %) хворих відмічався виражений ступінь персистенції, сильний у 92 (25,2 %). Хронічний неатрофічний гастрит у фазі загострення характеризувався набряком стопи, вираженою лімфоплазмодитарною інфільтрацією. При гелікобактерній інфекції було виявлено патоморфологічні зміни і в СО ДПК: неатрофічний дуоденіт – у 146 (40,0 %) хворих, атрофічний дуоденіт – у 29 (8,38 %) пацієнтів. Легкий ступінь *H. pylori* колонізації – у 78 (20,0 %), виражений – у 47 (13,5 %) спостерігався при неатрофічному дуоденіті. Вираженість запальних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки залежить від її колонізації *H. pylori* та здатності утворювати коковидну форму бактеріями. Тривала персистенція *H. pylori* і виражений ступінь обсіменіння в період загострення підтверджує концепцію про певну пускову роль *H. pylori* в етіології та патогенезі ВХ. В самій виразці або безпосередньо біля неї часто неможливо диференціювати клітини, оскільки в цих ділянках спостерігається некроз СО та виражена запальна реакція, *H. pylori* не визначались. У хворих з тривалим виразковим анамнезом в ділянці виразки виявляється виражений ступінь атрофії, гіпертрофія брунерівських залоз в підслизовому шарі і атрофія тих, які розміщені в шарі крипт, установлено набряк, десквамація епітелію, зменшення кількості келихоподібних клітин та запальна інфільтрація строми.

ШИК-реакція різко ослаблена навіть в клітинах брунерівських залоз. Келихоподібні клітини у ворсинках поодинокі, секрету в них мало. Серед келихоподібних та каймистих епітеліоцитів з'являються клітини шлункового епітелію, які секретують нейтральні глікозаминоглікани. При хронічному неатрофічному дуоденіті виявлено набряк та лімфоплазмодитарну інфільтрацію СО. Ворсинки виглядали потовщеними з широкою основою. Відмічалось повнокрів'я і місцевий стаз кровеносних судин. Нерівномірно розподілялися ШИК-позитивні речовини в епітелії крипт та ворсинках. Ядра каймистих ентероцитів мали множинні інвагінації, в нуклеоплазмі переважав еухроматин. Мітохондрії були з ділянками просвітленого матриксу округлої форми. Ендоплазматична сітка розширена, пластинчатий комплекс гіпертрофований. Мікроросинки високі, місцями фрагментовані та розширені. В келихоподібних клітинах спостерігалось багато секреторних гранул, в периваскулярному просторі зберігався набряк та розпушення колагенових волокон.

В ділянках шлункової метаплазії спостерігалось інфікування *H. pylori* в поєднанні з випинанням епітеліальних клітин та втратою мікроросинок поверхневим епітелієм та додатковими клітинами шийок залоз, виражений внутрішньоклітинний набряк. При тісному контакті *H. pylori* з епітеліоцитами на апікальній поверхні епітелію відмічають-

ся незначні виступи. Інколи *H. pylori* розміщується між епітеліоцитами і призводить до порушення міжклітинних зв'язків, що спричинює зворотну дифузію іонів водно та утворення виразкувань. Такі ушкодження СО негативно впливають на клінічний перебіг захворювання і основні функції шлунка і ДПК, сповільнюючи процес регенерації.

Найбільш типовою гістологічною ознакою наявності *H. pylori* є не тільки інфільтрація поверхні СО, але й наявність нейтрофільних лейкоцитів в підслизовому шарі та епітеліальній оболонці, наявність мікроабсцесів, порушення або витончення муцинового шару. Нами відмічена пряма залежність лімфоцитарно-плазмодитарної та нейтрофільної інфільтрації від вираженості обсіменіння *H. pylori*. Хронізація цих процесів призводить до атрофічних змін СО.

При гістохімічному дослідженні часто спостерігалась ентерілізація епітелію пілоричного відділу шлунка, про що свідчила велика кількість келихоподібних клітин. Ми розцінюємо це як компенсаторну реакцію організму на інвазію *H. pylori* або на закид дуоденального змісту в порожнину шлунка.

**ВИСНОВКИ** Клінічна картина ВХ в період загострення визначається комплексом змін, які характеризуються різним ступенем заселеності СО пілороантрального відділу шлунка та ДПК бактеріями *H. pylori*. Зокрема легкий ступінь заселення був у 87 (23,9 %) хворих, виражений – у 94 (25,8 %), сильний – у 182 (50,3 %). При цьому спостерігаються такі симптоми: больовий – у 280 (76,7 %) обстежених, диспептичний – у 189 (52,2 %); локальне м'язове напруження – у 34 (9,0 %), позитивний симптом Менделя – у 79 (21,2 %). Вираженість симптомів не корелювала з ступенем обсіменіння.

Проведене морфологічне дослідження слизової оболонки шлунка виявило хронічний гастрит без атрофії – у 77 (18,7 %) хворих, атрофічний гастрит – у 129 (32,9 %) пацієнтів. В СО ДПК зміни її структури проявлялись неатрофічним дуоденітом – у 146 (40,0 %) обстежених та атрофічними змінами – у 29 (8,4 %). Вираженість атрофії СО корелює з ступенем заселеності на *H. pylori*.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Харченко Н.В. Деякі проблеми сучасної гастроентерології // Український медичний часопис. – 2003. – 5/37. – С. 68-75.
2. Бабак О.Я., Пронтас Ю.В. Хронический органический гастрит точка отсчета канцерогенеза // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5. – С. 9-15.
3. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н. От МААСТРИТА 1-1996 до МААСТРИХТА 3-2005: Десятилетний путь революционных преобразований в лечении желудочно-кишечных заболеваний // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. С. 4-10.
4. Сиротенко А.С., Крилова О.О., Майкова Т.В. // Особенности макроскопических змін слизової оболонки езофагогастродуоденальної зони при рецидивуючому перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2. – С. 63-68.
5. Фадеенко Г.Д., Рудик Ю.С. Helicobacter pylori и недигестивные заболевания (обзор литературы и собственные исследования) // Журнал АМН України. – 2002. – № 1. – С. 82-95.
6. Швець Н., Бенца Т. Антибіотики в лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки // Ліки України. – 2003. – 12 (77). – С. 10-14.
7. Peter Malrtheiner, Francis Megraud, and Colm O'Morain. Принципы лечения хеликобактерной инфекции. Резюме 3-го Маастрихтського консенсуса 2005 года. Отчет подготовили Peter Malrtheiner, Francis Megraud, and Colm O'Morain. // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – 5. – С. 84-91.
8. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Асаков В.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – Москва: Триада - х, 1998. – 484 с.
9. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.I. Water extracts of helicobacter pylori delay healing of chronic gastric ulcers in rats: role of cytokines and gastrin-somatostatin link // Digestion. – 1999. – Vol. 60. – P. 22-23.
10. Karczewska E., Konturek I.E., Konturek P.C. et al. Oral cavity as potential source of gastric reinfection by Helicobacter pylori // Dig. Dis. Sci. – 2002. – 47. – P. 978-986.

## ДОБОВЕ МОНИТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Івано-Франківський державний медичний університет

ДОБОВЕ МОНИТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ – У 55 хворих на артеріальну гіпертензію I – III стадій вивчали взаємозв'язок між величиною артеріального тиску впродовж доби та рівнями тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону. Встановлено, що у хворих на АГ має місце зниження рівня гормонів щитоподібної залози в ранковий час, яке корелює з високими середніми показниками артеріального тиску в нічний період, а в денний час рівень цих гормонів підвищується, не перевершуючи показники у здорових і вказує на роль останніх в регуляції АТ.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – У 55 больных артериальной гипертензией I – III стадий изучали взаимосвязь между величиной артериального давления на протяжении суток и уровнями тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона. Установлено, что у больных с АГ утром происходит снижение уровня гормонов щитовидной железы, которое коррелирует с высокими средними показателями артериального давления в ночной период, а для уровня этих гормонов возрастает, не превышая показатели у здоровых и указывает на роль последних в регуляции АД.

BLOOD PRESSURE MONITORING AND THYROID FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS – The authors studied the parameters of 24-h blood pressure monitoring and levels of T3, T4, TSH in 55 patients with I-III stage of arterial hypertension and their interrelation. The study demonstrates the decrease of levels of T3, T4 in the morning and their correlation with high average figures of blood pressure at night; in the day-time the level of thyroid hormones rises; there are no surpass of this levels in healthy people, which can be of both clinical and prognostic significance in regulation of blood pressure.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, добове монітування артеріального тиску, трийодтиронін, тироксин, тиреотропний гормон.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон.

**Key words:** arterial hypertension, 24-hour monitoring of arterial tension, triiodine tyronine, thyroxine, thyreotropic hormone.

**ВСТУП** За останні два десятиліття в Україні відмічається стрімкий ріст смертності від ІХС та інсульту, які є основними ускладненнями есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ) [3, 11]. Досягнення останніх років в галузі вивчення патогенезу АГ, як і успішне створення й впровадження нових класів та форм лікарських речовин, не знімають з порядку денного питання оптимального лікування хворих на АГ.

Як відомо, основним методом виявлення гіпертензії, а також критерієм ефективності гіпотензивної терапії є адекватний контроль артеріального тиску (АТ), тобто одно- або багаторазове вимірювання АТ за методом Короткова. Однак створення нових приладів, що дозволяють неінвазивно автоматично реєструвати АТ безперервно або через певні інтервали протягом тривалого періоду, значно розширило можливості вивчення добового профілю АТ і механізмів його фізіологічної регуляції [5, 15]. Не викликає сумніву, що добове монітування АТ (ДМАТ) дозволяє отримати більшу діагностичну інформацію, порівняно з традиційним способом вимірювання АТ, а також більш точно прогнозувати серцево-судинні ускладнення і оцінювати ефективність гіпотензивної терапії. Також встановлені кореляційні взаємозв'язки показників ДМАТ з порушенням функції лівого шлуночка, мікро- і макропротеїнурією, церебральними ускладненнями. На даний час в літературі дискутується питання, який показник ДМАТ більш тісно пов'язаний з ураженням мозку, серця, нирок, судин, що більш важливо – рівні денного чи нічного АТ [10].

До формування добового ритму АТ залучаються цілий ряд нейрогуморальних механізмів, що є регуляторами серцево-судинної системи і детерміновані фазами сну і пробудження. Зокрема, під час сну, особливо в non-REM-фазу сну, знижується концентрація катехоламінів [13]. Відомо також, що гормони щитоподібної залози (ЩЗ) відіграють певну роль в добовій регуляції АТ [2, 6]. При зміні АТ включається система гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза, розвивається ендогенна йодна недостатність, а тиреоїдне поглинання I131 набуває гіпертиреоїдного характеру [12]. Внаслідок зниження секреції або доступності тиреоїдних гормонів для тканин настають гемодинамічні зміни, які характеризуються низьким серцевим викидом, зменшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), збільшенням периферичного судинного опору, зниженням об'єму циркулюючої крові [9].

Враховуючи вищесказане, є доцільним вивчення рівня гормонів ЩЗ в крові та взаємозв'язку функціонального стану ЩЗ з показниками добового монітування АТ у хворих з різними стадіями АТ.

**Матеріали і методи** Обстежено 55 хворих на АГ (32 жінки та 23 чоловіки) віком від 20 до 69 років (середній вік – 52,88±1,69 року), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Згідно з класифікацією залежно від уражень органів-мішеней, рекомендованої Українським науковим товариством кардіологів (1999) і ухваленої VI Конгресом кардіологів України (2000), I стадія діагностована у 11 хворих, II – у 28, III – у 16 хворих.

Окрім загальноклінічних методів обстежень, всім хворим в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу визначали рівень трийодтироніну (Т3) – за допомогою набору Т3 EIA KIT (USA), тироксину (Т4) – за допомогою набору Т4 EIA KIT (USA), тиреотропного гормону (ТТГ) – за допомогою набору TSH EIA (USA). Середня концентрація Т3 в плазмі крові складала 0,8-1,9 нг/мл (1,3-3,1 нмоль/л), Т4 – 5,0-13,0 мкг/дл (64-174 нмоль/л), ТТГ – 0,4-7,0 мкМо/мл (0,23-4,0 мОД/л). Рівень гормонів щитоподібної залози визначали о 8 і 12 год, а враховуючи дані літератури про те, що на відміну від інших гіпофізарних гормонів рівень ТТГ протягом доби не змінюється [7], його визначали о 8 год.

Враховуючи той факт, що АТ протягом доби значно змінюється як у хворих на АГ, так і у здорових людей, а його коливання мають двофазний ритм, особливий інтерес викликає визначення рівня Т3 і Т4 в різні періоди доби. У зв'язку з цим нами визначався рівень Т3 і Т4 о 8 і 12 год, а ТТГ – тільки о 8 год. Добове монітування АТ проводилося за допомогою апарата "Cardiotens-01" ("Meditech", Угорщина). Протокол включав вимірювання АТ кожні 15 хвилин у денний період (від 6.00 – до 23.00) і кожні 30 хвилин – у нічний (від 23.00 до 6.00). Результативним вважали дослідження з більш як 50 якісними вимірюваннями протягом доби. За допомогою комп'ютерної програми, що супроводжує даний прилад, для кожного дослідження обчислювали середній добовий (АТС), середній денний (АТД), середній нічний (АТН), індекс часу гіпертензії (Hidx) – % результатів вимірів, що перевищують норму (при АГ > 50%), величину ранкового підвищення АТ та добовий індекс (DI). Хворі, у яких ступінь зниження АТС і АТД (DI) протягом ночі порівняно з денним періодом становив 10-20%, вважалися диперами (dipper), менше 10% – нондиперами (non-dipper), більше 20% – овердиперами (over-

dipper), 0 % і менше – найтпікерами ( night-peaker ). Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistika 5.0 з обчислюванням середньої арифметичної похибки, з використанням t-критерію Стюдента і проведенням кореляційного аналізу.

**Результати досліджень та їх обговорення** Середні значення показників добового профілю систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у хворих на АГ в залежності від ступеня їх важкості подані в таблиці 1.

**Таблиця 1. Показники ДМАТ при різних стадіях АГ**

	АГ I ст. M ± m	АГ II ст. M ± m	АГ III ст. M ± m	Контрольна група M ± m
Середньодобовий АТ(мм рт.ст.) САТ ДАТ	138 ± 2,73* 85 ± 1,96*	159 ± 1,52* 100,96 ± 1,39*	148,5 ± 2,66* 89,75 ± 1,69*	122,63 ± 2,36* 75,9 ± 1,53*
Середньоденний АТ(мм рт.ст.) САТ ДАТ	150 ± 2,58* 95 ± 4,04*	191,61 ± 2,33* 116,79 ± 2,14*	143,63 ± 3,0* 90,86 ± 1,39*	124,4 ± 2,45* 78,6 ± 1,39*
Середньонічний АТ(мм рт.ст.) САТ ДАТ	140 ± 3,0* 87 ± 3,5*	147 ± 3,24* 92 ± 2,49*	145 ± 2,77* 89 ± 1,69*	118 ± 1,21* 74 ± 0,97*
Hidx, %	61 ± 2,85*	74,9 ± 1,39*	65,1 ± 2,6*1	16,9 ± 1,32*
DI (%%) – dipper non-dipper over-dipper night-peaker	45,4 36,4 18,2 –	14,3 53,5 17,8 14,2	6,2 22,2 22,2 43,7	100% ----- ----- -----
Величина ранкового підвищення АТ(мм рт.ст.) САТ ДАТ	54 ± 0,52* 37 ± 0,74*	58 ± 0,32* 37 ± 0,32*	56 ± 0,83* 35 ± 1,2*	38 ± 1,52* 26 ± 1,42*

Примітка. Дані достовірні p<0,05 в порівнянні з контрольною групою.

Як видно з таблиці 1, середньодобовий рівень САТ при АГ I стадії перевищує достовірно нормативні показники здорових на 13,1 %, а ДАТ – на 12,7 %. Середньоденний САТ у хворих з АГ I ст. перевищував показники у здорових на 20,8 %, а середньоденний ДАТ – на 22,0 % (p<0,05). Серед загальної кількості обстежених на АГ I ст. кількість хворих з профілем dipper становила 45,4 %, non-dipper–36,4 %, over-dipper–18,2 %. Середньонічний САТ у них перевищував показники норми на 18,2 %, а ДАТ – на 17 % (p<0,05). Показник Hidx у обстежених нами хворих на АГ I ст. становив 61,95±2,85 %.

Визначення рівня Т3 і Т4 в різні періоди доби у хворих на АГ залежно від профілю її засвідчило наступне. У хворих на АГ I ст., профіль якої – non-dipper, рівень Т3 в крові о 8 год. був в 1,5 раза нижчий (0,71 ± 0,06 нг/мл), ніж о 12 год (1,06±0,07 нг/мл), (p<0,01), не перевищуючи показників у здорових – 1,27±0,06 нг/мл. В обстежених з профілем АГ dipper рівень Т3 в нічний і денний час достовірно не відрізнявся.

У хворих на АГ II ст. середньодобовий САТ перевищував показники здорових на 36,3 мм рт.ст., а ДАТ – на 25,06 мм рт.ст. (p<0,05). Середньоденний САТ у хворих на АГ II ст. був на 67,2 мм рт.ст., а ДАТ – на 38,19 мм рт.ст. вищий, ніж у здорових (p<0,05). В цілому у даної категорії хворих мало місце також підвищення рівня середньонічного САТ і ДАТ, відповідно, на 28,44 і 17,69 мм рт.ст. Аналіз

Hidx у хворих на АГ II ст. засвідчив про деяке збільшення кількості пацієнтів з профілем АТ non-dipper, питома вага яких становила 53,57 %, і появу 14,28 % пацієнтів з стійким підвищенням АТ в нічний час. Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко [4] за допомогою методу ДМАТ також виявили у хворих на АГ недостатній ступінь зниження САТ і ДАТ у нічні години, а за типом добового профілю АТ встановили, що 25 % обстежених мали профіль dippers, 62,5 % – non-dippers, 12,5 % – night-peakers.

Рівень Т3 ( табл. 2 ) у хворих з профілем АТ non-dipper у ранковій годині був нижчий (0,82±0,04 нг/мл) аналогічного показника о 12.00 (1,33±0,03 нг/мл) в 1,6 раза (p<0,05). Методом кореляційного аналізу виявлена зворотна залежність між показником середньонічного САТ і рівнем Т3 о 8.00 ( r= -0,42, t=2,33 ) та середньонічним рівнем ДАТ і концентрацією Т3 о 8.00 ( r= - 0,47, t = 2,74). Разом з тим, така залежність відсутня між середньоденними показниками САТ і концентрацією Т3 о 12 год. Концентрація тироксину (Т4) вранці була нижчою (2,56±0,04 мкг/дл) аналогічного показника о 12.00 (4,95±0,03 мкг/дл) в 1,9 раза (p<0,05). Аналогічне, тільки більш виражене зниження рівня Т3 в ранковий час (1,38± 0,03 нг/мл) встановлено у хворих з профілем АТ night-peaker. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень И.И. Дедова, М.И. Балаболкина, Е.И. Маркина [1], які встановили добові коливання секреції гормонів, обумовлені періодами сну та активним періодом дня.

**Таблиця 2. Рівні тиреоїдних гормонів у хворих на АГ I-III стадій у різні періоди доби**

Рівні гормонів	I ст. M±m	II ст. M±m	III ст. M±m	Контрольна група M±m
Т3, нг/мл				
8 год	0,71±0,06*	0,82±0,04*	0,74±0,05*	0,96±0,04*
12 год	1,06±0,07*	1,33±0,03*	1,1±0,05*	1,27±0,06*
Т4, мкг/дл				
8 год	2,59±0,23*	2,56±0,04*	2,78±0,24*	4,47±0,29*
12 год	6,96±0,4*	4,95±0,03*	7,14±0,36*	5,49±0,39*
ТТГ, мкМо/мл	0,96±0,09*	2,65±0,35*	2,11±0,36*	1,28±0,15*

У хворих на АГ III ст. нами не відзначено зниження рівня АТ у нічний та денний час (табл.1). Серед типів добових кривих АТ у хворих даної групи переважають пацієнти з профілями АТ non-dippers та night-peakers. При цьому рівень ТЗ о 8 год становив  $0,74 \pm 0,05$  нг/мл, а о 12 год –  $1,1 \pm 0,05$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) (у здорових –  $1,27 \pm 0,06$  нг/мл) і протягом доби не змінювався. Аналогічна динаміка спостерігається і щодо вмісту Т4 –  $2,78 \pm 0,24$  нг/мл о 8.00 і  $7,14 \pm 0,36$  нг/мл – о 12 год. У пацієнтів АГ III ст. кореляційні зв'язки мають місце лише між ДАТ і концентрацією ТЗ ( $r = 0,47$ ) при відсутності такої залежності між САТ і рівнем даного гормону. Більш виражене зростання ДАТ при зниженні рівня тиреоїдних гормонів, на думку С.Т. Зубковой, Н.Д. Тронько [6], зумовлене набряком стінок судин вазоконстрикцією і підвищенням периферичного судинного опору.

Рівень ТТГ у хворих на АГ тісно корелює з гормонами щитоподібної залози і зі збільшенням стадії захворювання відповідно зростає. У хворих АГ II ст. він був в 1,25 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж в обстежених на АГ III ст. (табл. 2), що свідчить про розбалансування гормональних регуляторних механізмів, на що вказують й інші автори [14].

Отримані особливості змін показників добового моніторингу артеріального тиску та рівня тиреоїдних гормонів в ранковий і денний періоди доби підтверджують роль останніх в патогенезі артеріальної гіпертензії та вимагають корекції схем лікування.

**ВИСНОВКИ** 1. Добове моніторування АТ є доступним для дослідження методом виявлення профілю артеріальної гіпертензії.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію існує тісна залежність між рівнями артеріального тиску впродовж доби і функціональним станом щитоподібної залози.

3. Рівень гормонів щитоподібної залози у хворих на артеріальну гіпертензію впродовж доби змінюється, зворотно корелюючи в ранкові години з рівнями середньонічного САТ і ДАТ у хворих з розгорнутою клінічною картиною гіпертензії (II ст.).

4. У хворих на АГ III стадії рівень ТТГ і гормонів щитоподібної залози перебувають у розбалансованому стані, хоча не перевищують нормальних значень здорових людей.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ДАНОМУ НАПРЯМКУ** Проведене дослідження дає можливість стверджувати, що зміни артеріального тиску впродовж доби у хворих з різними профілями гіпертензії ма-

ють патогенетичний зв'язок з функціональним станом щитоподібної залози. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на корекцію АТ й функції щитоподібної залози у таких хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова и др.; Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
2. Гаркунова Л.В. Тиреоидные гормоны в регуляции сердечной деятельности // Терапевтический архив. – 2005. – № 12. – С. 95-96.
3. Дзяк Г.В., Гринченко Т.М. Прогностичне значення динамічного амбулаторного добового моніторингу артеріального тиску для стану "гіпертензивного" серця // Медичні перспективи. – 2000. – Том V, № 3. – С. 18-22.
4. Заславская Р.М., Щербань Э.А., Логвиненко С.И. Мониторирование ЭКГ и артериального давления под влиянием лечения моноциклокв боль-ных стабильной стенокардией и гипертонической болезнью // Клиническая медицина. – 2005. – № 10. – С. 19-21.
5. Зелвян П.А., Буниятян М.С., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Арутюнян Г.Х. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 55-61.
6. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Киев.: Библиотека практикующего врача 2006. – 200 с.
7. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47 № 5. – С. 3-12.
8. Мустафаев И.И. Антигипертензивная терапия и функциональное состояние щитовидной железы: эффект празозина и его комбинации с блокаторами Я-адренергических рецепторов // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 67-68.
9. По материалам VII Национального конгресса кардиологов Украины // Здоров'я України. – 2004. – №19 (104). – С. 2-7.
10. Радченко Г.Д. Добовий профіль артеріального тиску та варіабельність серцевого ритму у хворих із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією // Лікарська справа. – 2003. – № 8. – С. 12-16.
11. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Под ред. В.Н. Коваленко. –К.: Лыбидь, 2002. – 504 с.
12. Трофимов Г.А., Парцерняк С.А., Решетнев В.Г., Чижик В.А. О функциональном состоянии щитовидной железы при нейроциркуляторной дистонии // Клиническая медицина. – 1996. – № 5. – С. 33-37.
13. Dodt C., Breckling U., Derad I. et al. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal // Hypertens. – 1996. – № 30. – P. 71-76.
14. Lavin Norman «Эндокринология». -Москва. -«Практика», пер. с англ., 2000. – 1128 с.
15. Mallion J., Gaudemaris R. et al. Day & night pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by 24-hour ambulatory monitoring // J.Hypertens. – 1990. – № 8. – P. 49-55.

Марущак М.І., Андрейчин С.М.

## МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ – Досліджено стан кісткової тканини у хворих на хронічну серцеву недостатність різних стадій із систолічною дисфункцією та після проведеного комплексного лікування серцевої недостатності з включенням остеопротекторних засобів. Встановлено, що загальноприйнята терапія даного захворювання не має позитивного впливу на мінеральну щільність. Додаткове призначення кальцеїну-адванс хворим з діагностованою остеопенією різного ступеня та поєднання кальцеїну-адванс з міакальциком при остеопорозі для підсилення комплексу стандартної терапії сприяє підвищенню кісткової мінералізації в умовах хронічної серцевої недостатності.

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – Исследовано состояние костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью разных стадий с систолической дисфункцией и после проведенного комплексного лечения сердечной недостаточности с включением остеопротекторных средств. Установлено, что общепринятая терапия данного заболевания не имеет позитивного влияния на минеральную плотность. Дополнительное назначение кальцемина-адванс больным с диагностированной остеопенией различной степени и сочетания кальцемина-адванс из миакальциком при остеопорозе для усиления

комплекса стандартной терапии способствует повышению костной минерализации в условиях хронической сердечной недостаточности.

METHODS OF CORRECTION OF BONE TISSUE INJURY AT CHRONIC HEART FAILURE – The state of bone tissue in patients with chronic heart failure of the different stages with systolic dysfunction and after the conducted complex treatment of cardiac insufficiency including osteoprotective facilities has been researched. It has been fixed that the traditional therapy of this disease does not have positive influence on bone mineral density. Additional prescribing of calcemin-advance to the patients with diagnosed osteopenia of different degree and combination of calcemin-advance with miacalcic at osteoporosis for strengthening of complex of standard therapy promotes the increase of bone mineralization in the conditions of chronic heart failure.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, мінеральна щільність кісткової тканини, загальноприйнята терапія, остеопротективна терапія.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, минеральная плотность костной ткани, общепринятая терапия, остеопротективная терапия.



**Key words:** chronic heart failure, bone mineral density, traditional therapy, osteoprotective therapy.

Оцінюючи досягнення вітчизняної та зарубіжної медицини, необхідно відмітити створення нових способів медикаментозного лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1, 10]. Використання в клінічній практиці інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, розширення спектру Я-адреноблокаторів, діуретиків, серцевих глікозидів суттєво покращують прогноз і якість життя пацієнтів з ХСН, але до кінця не вирішують всіх питань фармакотерапії даної патології [8].

Проведені нами дослідження встановили наявність остеодифіцитних змін у хворих на ХСН із систолічною дисфункцією на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) [4]. Метою цієї роботи було оцінити вплив загальноприйнятої терапії на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на ХСН та вивчити ефективність комбінованого препарату кальцію з вітаміном D<sub>3</sub> і кальцитоніну в профілактиці та лікуванні остеопенії, остеопорозу із встановленням їх впливу на стан кісткової мінералізації в даній групі пацієнтів.

Для кількісної оцінки МЩКТ використовували двофотонну рентгенівську денситометрію (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DEXA фірми LUNAR) поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) [6]. Вибірку контрольної групи здійснювали

із загальної денситометричної бази здорових осіб, створеної в лікувально-діагностичному центрі Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського [5, 7]. Для аналізу цифрових даних користувалися загальностатистичними методиками.

Обстежено 58 пацієнтів чоловічої і жіночої статі віком від 40 до 70 років із ХСН різних стадій (за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х. Василенка) на фоні ІХС, в яких не було тяжкої супутньої патології, що могла б спричинити зміни в кістковій тканині.

На основі вивчення порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХСН нами була застосована диференційована схема лікарських (антиостеопоротичних) препаратів із врахуванням ступеня порушень кісткового ремоделювання і наявності ускладнень із включенням рекомендацій пацієнтам щодо фізичної активності, харчування та поведінки.

Загальноприйнята терапія (ЗТ) хворих на ХСН включала застосування інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (каптоприл, лізиноприл), Я-адреноблокатора (метопролол, бісопролол, карведілол), діуретика (фуросемід, гіпотіазид), серцевого глікозиду (дігосин) згідно з рекомендаціями Українського наукового товариства з лікування хворих з ХСН [2]. Лікування пацієнтів було максимально стандартизованим.

Для проведення диференційованого лікування хворі були розподілені наступним чином (рис. 1).

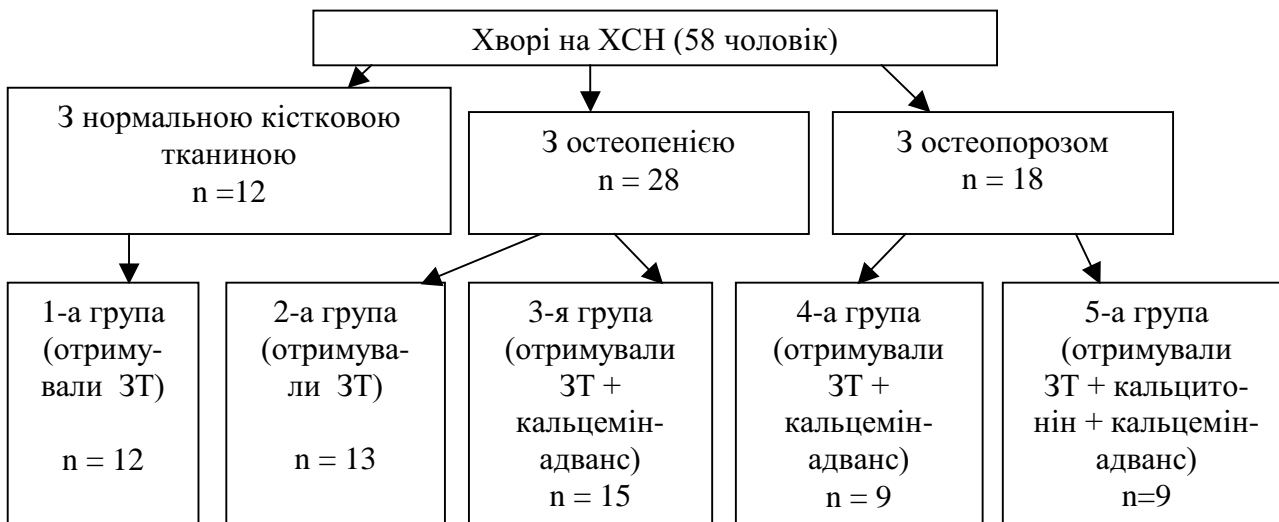


Рисунок 1. Розподіл хворих на ХСН відповідно до проведеного лікування.

До складу 1-ї групи (12 осіб) входили хворі з нормальною мінералізацією кістки, медикаментозна терапія яким здійснювалася лише у вказаному загальноприйнятому об'ємі. 2-а група пацієнтів (13) отримувала те ж лікування, що й 1-а, проте МЩКТ характеризувалась остеопенічними змінами. 3-ій групі пацієнтів (15) із зниженим вмістом мінералів у кістці, крім загальноприйнятої терапії, призначали комбінований препарат кальцію з вітаміном D<sub>3</sub> – кальціємін-адванс. 4-а група спостереження отримувала таке ж лікування, що й 3-я, але зміни кісткової тканини відповідали остеопорозу. 5-а група хворих (9) з діагностованим остеопорозом отримувала ті ж засоби, що й 4-а, та препарат кальцитоніну (міакальцик).

Терапію кальціємінном-адванс проводили протягом 3 місяців по 1 таблетці 2 рази на добу, після чого здійсню-

вали клінічний огляд пацієнтів та оцінку дієвості препарату.

5-ій групі хворих з остеопорозом призначали препарат "Міакальцик" залежно від ступеня остеодифіцитних змін (по 50-100 МО підшкірно 2 рази на тиждень протягом одного місяця, 1 раз на тиждень – протягом другого місяця) [2, 8]. Паралельно хворі отримували препарати кальцію – кальціємін-адванс по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 3 місяців. Ефективність терапії із застосуванням остеотропних препаратів оцінювали через 3 місяці.

При аналізі денситограм хворих на ХСН у 1-ій групі виявлено тенденцію до зниження показника МЩКТ в результаті проведення ЗТ порівняно з даними кісткової мінералізації в цих пацієнтів до лікування (P>0,05) (табл.1).

Таблиця 1. МЩКТ (BMD, г/см<sup>2</sup>) поперекового відділу хребта у хворих на ХСН, 1-а група (M±m)

Термін	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
До лікування (n=12)	1,15±0,02	1,24±0,03	1,25±0,02	1,27±0,03
Після лікування (n=12)	1,12±0,03	1,22±0,03	1,24±0,03	1,26±0,02

Аналіз денситограм хворих на ХСН з остеопенією показав, що в осіб 2-ї рупи на фоні ЗТ практично однаковою мірою відмічалось зменшення МЩКТ на рівні L<sub>1</sub> (на 6,25 %) і L<sub>3</sub> (на 6,67 %) порівняно з пацієнтами цієї підгрупи до призначення лікування (P<0,05). Додаткове призначення кальцеміну-адванс зумовлювало вірог-

дне підвищення показника BMD у перших двох поперекових хребцях у 3-й групі відносно даних цієї величини у хворих до початку медикаментозної терапії (табл. 2). При цьому вміст мінералів у L<sub>1</sub> зростав на 5,25 %, у L<sub>2</sub> – на 3,67 % порівняно з пацієнтами 2-ї групи, яким призначали тільки ЗТ.

**Таблиця 2. МЩКТ (BMD, г/см<sup>2</sup>) поперекового відділу хребта у хворих на ХСН, з остеопенією (M±m)**

Термін	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
2-а група (n=13)				
До лікування	1,02±0,02	1,10±0,03	1,12±0,02	0,98±0,03
Після лікування	0,96±0,02*	1,06±0,03	1,05±0,02*	1,02±0,03
3-я група (n=15)				
До лікування	0,97±0,02	1,05±0,02	1,10±0,02	1,12±0,02
Після лікування	1,05±0,03*	1,12±0,02*	1,14±0,02	1,15±0,02

Примітка. \* – достовірність різниці між показником у хворих до і після лікування (P<0,05).

Потрібно зауважити, що лише в L<sub>3</sub> вміст мінералів у хворих 2-ї групи зменшувався швидше, ніж зростав у пацієнтів 3-ї групи при поєднанні ЗТ і кальцеміну-адванс (P<0,05). Проте в середньому приріст МЩКТ у 3-й групі, який становив (4,31±1,04) %, статистично не відрізнявся від темпу зниження мінералізації кістки при ЗТ у 2-й групі – (6,41±1,99) % (P>0,05).

У проксимальному відділі стегна хворих на ХСН, з остеопенією, 2-ї групи при проведенні ЗТ виявлено достовірне зменшення МЩКТ в Д Варда у 1,11 раза порівняно з даними до лікування. Додаткове призначення кальцеміну-адванс зумовлювало вірогідне підвищення показника BMD у Д Варда і великому вертлюзі у 3-й групі (P<0,05). При цьому вміст мінералів у Д Варда зростав на 5,41 %, у трохантері – на 3,64 % порівняно з пацієнтами 2-ї групи.

Аналіз денситограм хворих на ХСН з остеопорозом показав, що в осіб 4-ї групи до лікування відбувалося рівномірне зменшення МЩКТ у всіх досліджуваних хреб-

цях (P>0,05). Проведення ЗТ з додатковим введенням кальцеміну-адванс сповільнювало прогресування остеодефіциту, оскільки не виявлено достовірного зниження або підвищення параметра BMD у цій групі хворих (P>0,05). Потрібно відмітити, що у хворих 4-ї групи після проведеного лікування вірогідно нижчий (P<0,05) вміст мінералів у L<sub>1</sub>. Це свідчить про те, що найповільніше відновлюється кісткова тканина в L<sub>1</sub> (табл. 3). Призначення ЗТ з включенням кальцеміну-адванс і міакальцику в хворих 5-ї групи сприяло підвищенню МЩКТ в L<sub>1</sub> на (6,77±1,98) %, у L<sub>2</sub> – на (4,57±1,65) %, у L<sub>3</sub> – на (4,57±1,67) %, у L<sub>4</sub> – на (5,16±1,45) % відносно параметра BMD до початку лікування.

Потрібно зауважити, що приріст МЩКТ у 4-й групі в середньому становив (1,83±1,16) % і був достовірно нижчим (P>0,01) стосовно даних 5-ї групи хворих на ХСН, з остеопорозом, яким кальцеміну-адванс поєднували з міакальциком (5,27±1,69) %.

**Таблиця 3. МЩКТ (BMD, г/см<sup>2</sup>) поперекового відділу хребта у хворих на ХСН, з остеопорозом (M±m)**

Термін	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
4-а група (n=9)				
До лікування	0,81±0,03	0,85±0,03	0,92±0,03	0,94±0,03
Після лікування	0,75±0,02	0,84±0,03	0,90±0,03	0,92±0,04
5-а група (n=9)				
До лікування	0,78±0,03	0,87±0,04	0,92±0,03	0,87±0,02
Після лікування	0,87±0,02*	0,92±0,04	0,94±0,03	0,89±0,03

Примітка. \* – достовірність різниці між показником у хворих до і після лікування (P<0,05).

Запропонована нами лікувальна корекція виявлених змін МЩКТ з підсиленням загальноприйнятого лікування корекцією способу життя, дієтою, збагаченою кальцієм та препаратом “Кальцемін-адванс” не тільки забезпечує достатнє надходження кальцію в організм, відновлює кісткову тканину у хворих на ХСН та остеопенію, але й покращує їх якість життя шляхом попередження ризику розвитку переломів. Поєднане призначення кальцеміну-адванс та міакальцику у хворих на ХСН з діагностованим остеопорозом ефективніше відновлює кісткову тканину, значно покращує стан хворих шляхом зменшення больового синдрому та зниження ризику інвалідності.

**ВИСНОВКИ** 1. Загальноприйнята терапія ХСН без урахування вихідного стану кісткової тканини не мала позитивного впливу на мінеральну щільність, що зумовлювало поглиблення остеодефіцитних станів із швидкістю втрати кісткової маси на 1,63 % протягом 3 місяців у хворих з нормальною кістковою тканиною, 3,77 % – з остеодефіцитом.

2. Додаткове призначення кальцеміну-адванс протягом 3 місяців по 1 таблетці 2 рази на добу хворим з діагно-

стованою остеопенією різного ступеня до стандартної терапії зумовлювало підвищення МЩКТ на (4,31±1,09) % з одночасним зменшенням проявів токсичного компонента і больового синдрому в клініці хронічної серцевої недостатності. У пацієнтів з остеопорозом використання остеопротективної терапії (кальцемін-адванс протягом 3 місяців по 1 таблетці 2 рази на добу та міакальцик по 50-100 МО підшкірно 2 рази на тиждень протягом одного місяця, 1 раз на тиждень – протягом другого місяця) сприяло приросту МЩКТ на (5,27±1,69) %, а у пацієнтів, які отримували тільки препарат кальцію з вітаміном D<sub>3</sub> – на (1,83±1,16) %.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Бесага Є. Місце карведилолу в терапії хронічної серцевої недостатності // Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 107-108.
- Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: комментарий в свете доказательной медицины / Пособие для врачей. – К: Четверта хвиля, 2003. – 68 с.
- Масик О.М., Сміян С.І. Застосування кальцитоніну в лікуванні остеопорозу // Лікарська справа. – 2000. – № 3-4. – С. 15-18.
- Марущак М.І. Остеопороз і хронічна серцева недостатність // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 1. – С. 16-18.

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

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

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

8. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2001, by the American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc. – 55 p.

9. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal woman with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group / C.H. Chesnut, S. Silverman, K. Andriano et al. // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 267-276.

10. Ansari M., Massie B.M. Heart failure: How big is the problem? Who are the patients? What does the future hold? // American Heart Journal. – 2003. – Vol. 143. – P. 1-4.

## Швед М.І., Тофан І. П., Радецька Л.В., Вівчар Н.М., Зубанюк В.М. ЗАСТОСУВАННЯ ВОБЕНЗИМУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ АУТОІМУННИХ УСКЛАДНЕННЯХ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

ЗАСТОСУВАННЯ ВОБЕНЗИМУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ АУТОІМУННИХ УСКЛАДНЕННЯХ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА – Вивчено вплив двох методів лікування (загальноприйнятого та комплексного із включенням вобензиму) на клінічні прояви післяінфарктного синдрому, параметри синдрому ендогенної інтоксикації та показники вільнорадикального окислення ліпідів у 70 хворих на інфаркт міокарда. Встановлено, що стандартне лікування зменшує клінічні, інтоксикаційні та ліпоперекисні прояви у хворих з аутоімунними ускладненнями інфаркту міокарда. Додаткова терапія вобензимом дозволяє досягнути позитивного клінічного, детоксикаційного та стійкого антиоксидантного ефекту у хворих з післяінфарктним синдромом.

ПРИМЕНЕНИЕ ВОБЕНЗИМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ АУТОИМУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – Изучено влияние двух методов лечения (общепринятого и комплексного с включением вобензима) на клинические проявления постинфарктного синдрома, параметры синдрома эндогенной интоксикации и показатели свободнорадикального окисления липидов у 70 больных инфарктом миокарда. Установлено, что стандартное лечение уменьшает клинические, интоксикационные и липоперекисные проявления у больных с аутоиммунными осложнениями инфаркта миокарда. Дополнительная терапия вобензимом позволяет добиться положительного клинического, детоксикационного и устойчивого антиоксидантного эффектов у больных с постинфарктным синдромом.

APPLICATION OF WOBENZIME FOR CORRECTION OF INFRINGEMENTS OF LIPID PEROXIDATION AND ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME AT AUTOIMMUNE COMPLICATIONS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION – The influence of two methods of treatment (traditional therapy and wobenzime complex therapy) in the clinical manifestations of postinfarction syndrome, endogenous intoxication and free radical lipid oxidation was studied in 70 patients with acute myocardial infarction. Routine treatment was shown to attenuate clinical and lipoperoxidative manifestations of the myocardial infarction with postmyocardial syndrome. Wobenzime therapy allowed to achieve persistent clinical, detoxication properties and antioxidative effect in patients with postmyocardial syndrome.

**Ключові слова:** післяінфарктний синдром, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система захисту, ендогенна інтоксикація, вобензим.

**Ключевые слова:** постинфарктный синдром, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты, вобензим, эндогенная интоксикация.

**Key words:** postinfarction syndrome, lipid peroxidation, antioxidative defence system, endogenous intoxication, wobenzime.

**ВСТУП** Із аналізу літератури випливає [2], що для різноманітних за етіологією, патогенезом та клінічними проявами захворювань спільним є різного ступеня вираженості синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який одночасно є і важливою ланкою їх патогенезу, і важливим критерієм у визначенні важкості захворювання. Універсальним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму, корелює з основними клінічними і лабораторними прогностичними критеріями метаболічних

порушень, слугують молекули середньої маси [4, 6]. Основною причиною їх нагромадження в сироватці крові є посилене утворення за рахунок надлишкової кількості деформованих білкових метаболітів та продуктів з вуглеводневим компонентом. Під дією ендогенних токсинів на мембранах клітин відбуваються трансформційні зміни детермінантних молекулярних груп, модулюючи їх сорбційну активність [4].

У вивченні природи серцево-судинних захворювань давно відомим є той факт, що при гострому інфаркті міокарда (ІМ) надмірна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) стає одним з провідних патогенетичних механізмів розширення зони некрозу і може бути зв'язана із стимуляцією аутоімунного запалення, яке відіграє суттєву роль в розвитку такого ускладнення ІМ, як післяінфарктний синдром (ПС) [10].

Багатогранність патогенезу ІМ обумовлює доцільність пошуку нових способів корекції імунних та перекисних порушень, які суттєво погіршують перебіг основного захворювання і стають додатковим сприяючим фактором щодо появи інших ускладнень. Препарати системної ензимотерапії (СЕТ) заслуговують уваги в плані можливостей лікування багатьох захворювань, зокрема і з аутоімунними механізмами розвитку, оскільки мають протинабрякову дію, володіють значною протизапальною, імуномодулюючою дією, блокують цитокінові реакції, покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, коригують імунні порушення [3, 9].

Тому метою роботи було дослідити вплив комплексної терапії із включенням вобензиму на клінічний перебіг захворювання, показники ПОЛ організму та параметри СЕІ у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений післяінфарктним синдромом.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням знаходилось 70 хворих з Q-ІМ. Середній вік хворих склав (63,8±1,9) роки. Діагноз гострого ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (2000). Вказівок в анамнезі на наявність імунопатології, тяжкої супутньої артеріальної гіпертензії, цукрового діабету в стадії декомпенсації, хронічних захворювань нирок та легень з порушенням їх функції не було. Пацієнтам проводили стандартну загальноприйнятну терапію [1] із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, в-адреноблокаторів, нітратів, гепарину, препаратів метаболічного ряду.

Залежно від методу лікування сформовано дві групи спостереження. В I групу ввійшло 23 хворих з ПС, яким призначалась загальноприйнята стандартна терапія (преднізолон 15-30 мг/добу в додаток до стандартної схеми лікування гострого ІМ). В II групу ввійшло 24 хворих з ПС, яким в комплексі із стандартним лікуванням призначали вобензим (Mucos Pharma, Німеччина) в дозі 6 драже на добу безперервним курсом до 3-х тижнів (19±2 дні). Групу по-

рівняння склали 23 хворих на гострий інфаркт міокарда без автоімунних ускладнень. Пацієнти всі груп були зіставні за віком, статтю, локалізацією і величиною некрозу, наявністю повторного ІМ, тривалістю госпіталізації. Оцінку ефективності терапії проводили на основі динаміки клінічних даних, біохімічних показників та змін параметрів ендотоксикозу. Обстеження виконували на 10-14 добу від початку захворювання та перед випискою з стаціонару. ПС діагностували при появі лейкоцитозу з відносним лімфоцитозом, збільшеного ШОЕ, еозинофілії, ознак перикардиту і/або плевриту, пневмоніту на 2-му тижні хвороби, підтверджених з допомогою ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенологічно.

Визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) як одного з прикінцевих продуктів ліпопероксидації проводили за методом L. Placer et al. Стан активності антиоксидантних систем захисту (АОСЗ) вивчали на підставі визначення супероксиддисмутази (СОД) [5], рівня церулоплазміну в сироватці крові [8]. Вміст SH-груп визначали за методом Торчинського (1977).

Синдром ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнем середніх молекул (СМ) в плазмі крові за методом Н.І. Габрієляна і співавт. шляхом прямої спектрометрії: при довжині хвилі 254 нм (СМ1) та 280 нм (СМ2), рівень СМ виражали в одиницях екстинції. Еритроцитарний індекс

інтоксикації (ЕІ) оцінювали за методом Тогайбаєва [11], результат виражали у відсотках.

Розрахунки статистичних параметрів виконувалися за допомогою прикладних програм "Statistica" та математичних електронних таблиць Microsoft Excel 2000 для Windows. Для вивчення напрямку і сили зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз (Мінцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В., 1991).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При аналізі клінічних особливостей перебігу госпітального періоду захворювання виявлено, що розвиток ПС супроводжувався появою повторного больового синдрому, появою або поглибленням ознак серцевої недостатності (тахікардія, тахіпноє, ослаблення тонів при аускультатції, акцент ІІ тону над легеневою артерією), порушенням ритму або провідності (58 % та 61,4 % хворих), посиленням проявів запально-інтоксикаційного синдрому (задишки, серцебиття, загальної втомлюваності, підвищеної пітливості).

При первинному обстеженні у хворих на ІМ з ПС виявлено достовірно більш суттєву активацію процесів перекисного окислення ліпідів і більш значне пригнічення антиоксидантних систем захисту організму у порівнянні з відповідними показниками пацієнтів групи без автоімунних ускладнень (табл. 1).

**Таблиця 1. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та активності антиоксидантних систем захисту у хворих на інфаркт міокарда під впливом стандартного лікування та комплексної терапії з включенням вобензіму (M±m)**

Групи обстежених осіб	МДА, мкмоль/л	СОД, % блокув.	ГВ, мкмоль/л	Церулоплазмін, мг/л
Здор. особи (n=20)	2,8±0,09	62,2±1,85	66,7±0,95	228,3±6,8
Група порівняння	8,2±0,26	40,2±1,41	44,1±0,98	413,6±9,31
Хворі І групи (n=23)	1. 8,9±0,27	38,4±1,24	41,5±1,17	409,7±7,14
	2. 4,9±0,26	54,3±1,81	54,9±1,41	306,4±7,94
Хворі ІІ групи 1. (n=24) 2.	9,32±0,26*	40,3±1,32	43,5±1,15*	416,5±8,45
	4,15±0,22*	60,3±1,48*	56,9±1,54*	292,0±6,87

Примітки: \* – достовірна розбіжність між показниками пацієнтів І та ІІ груп до лікування; підкреслені значення показників достовірно відрізняються від аналогічних до лікування; 1, 2 – значення показників відповідно до та після проведення лікування.

Зокрема, концентрація малонового діальдегіду в крові хворих з автоімунними ускладненнями виявилась на 9 % вищою (p<0,05), а SH-групи – на 6 % (p<0,05) нижчими, ніж у пацієнтів на ІМ без ПС, що вказувало на більшу розбалансованість в діяльності системи ПОЛ-АОСЗ за рахунок наявності додаткового фактора агресії – розвитку автоімунного запалення в міокарді. Як видно з вищенаведених даних, у хворих групи порівняння та обстежених пацієнтів з автоімунними ускладненнями відмічено статистично достовірне пригнічення активності СОД (відповідно на 35 % і 38 %), зменшення вмісту SH-груп (відповідно на 34 і 38 %), зростання рівня церулоплазміну в 1,8 раза). Подібні зміни останнього показника характерні також і для багатьох системних захворювань сполучної тканини, як це було продемонстровано в роботах інших дослідників [4, 10]. Можливо, це пояснюється тим, що в церулоплазміні знаходиться значна частина міді плазми крові, її виявлено також у супероксиддисмутазі еритроцитів та лейкоцитів, а міді, вважають, властива виражена протизапальна дія.

В цій же таблиці відображена динаміка показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантних систем захисту під впливом тритижневого курсу стандартного лікування. Наприкінці госпітального періоду захворювання концентрація МДА у хворих з ПС зменшилась на 45 % у порівнянні з показниками первинного дослідження, а рівень SH-груп збільшився на 32 %, концентрація СОД зросла в основній дослідній групі на 41 %, рівень церулоплазміну зменшився

на 25 %. Вивчення результатів дослідження через 3 тижні лікування свідчить про істотне зменшення активності ВРОЛ під впливом стандартної терапії, на що вказує вірогідне зменшення концентрації малонового діальдегіду в сироватці крові та істотне підвищення ферменту СОД і глутатіонової системи антиоксидантного захисту у хворих з ПС, проте жоден з досліджуваних показників ВРОЛ не досяг фізіологічної норми.

Результати первинного обстеження хворих на ІМ свідчили про наявність у всіх пацієнтів різного ступеня вираженості СЕІ. Порівняльний аналіз інтенсивності токсемії за умов розвитку автоімунних ускладнень та без них у вихідному стані засвідчив зростання концентрації індикаторів СЕІ у хворих з розвитком ПС (табл. 2). Вказані відмінності щодо вираженості ендогенної інтоксикації були достовірними стосовно відповідних показників групи порівняння.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що ступінь вираженості ЕІ корелює з глибиною змін в системі ПОЛ-АОСЗ. Зокрема, відмічено високий ступінь прямого кореляційного зв'язку між величиною ЕІ та концентрацією МДА (r = +0,74, p<0,05); зворотний кореляційний зв'язок – між відсотком ЕІ та вмістом СОД (r = -0,64, p<0, 05), ГВ (r = -0,45, p<0, 05). В той же час не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем СМ1 і СМ2 та вмістом церулоплазміну, за виключенням прямого помірного кореляційного зв'язку між вмістом СМ1 і концентрацією церулоплазміну (r = +0,35, p<0, 05) та оберненого – між величиною СМ1 і рівнем СОД (r = -0,32, p<0, 05).

**Таблиця 2. Динаміка показників синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на інфаркт міокарда під впливом лікування (M±m)**

ПОКАЗНИК		EII, %	СМП 1, ум.од.	СМП 2, ум.од.
Здорові особи, n=20		27,25±1,12	334,1±2,64	147,5±1,3
Група порівняння, (n=23)		62,98±1,76*	537,57±2,65*	250,80±2,14*
Хворі I групи, (n=23)	1.	68,54±1,59 <sup>у</sup>	565,47±3,08 <sup>у</sup>	268,67±2,71 <sup>у</sup>
	2.	40,66±0,79	389,98±4,56	194,02±3,54
Хворі II групи, n=24	1.	69,85±1,66 <sup>у</sup>	566,41±3,51 <sup>у</sup>	264,90±4,43 <sup>у</sup>
	2.	33,52±0,53 <sup>д</sup>	346,59±3,19 <sup>д</sup>	162,22±3,01 <sup>д</sup>

Примітки: \* – достовірність між показниками хворих на ІМ та показниками здорових осіб; <sup>у</sup> – достовірність між показниками хворих на ІМ з автоімунними ускладненнями та без них; <sup>д</sup> – достовірність між показниками хворих з ПС на фоні базової терапії та в комплексі з вобензимом; 1, 2 – значення показників відповідно до та після проведеного лікування.

Зміни показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантних систем захисту у пацієнтів з ПС під впливом курсу комплексної медикаментозної терапії з включенням препарату системної ензимотерапії вобензиму представлені в таблиці 1. Аналіз отриманих даних свідчить про суттєву активацію ПОЛ і значне пригнічення АОСЗ у вихідному стані у хворих з ПС у порівнянні з контрольною групою (p<0,05). В результаті проведеного лікування було досягнуто достовірного зниження концентрації прикінцевого продукту ліпопероксидації – малонового діальдегіду, церулоплазміну та підвищення параметрів АОСЗ – СОД, глутатіону відновленого (p<0,001).

В цілому, нормалізація параметрів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту за результатами лікування із застосуванням вобензиму відбулася в достовірно більшій частині пацієнтів у порівнянні з результатами стандартної терапії (p<0,05). Зокрема, у 26,1 % обстежених хворих цієї групи спостерігалось повернення до норми концентрації МДА (проти 13,1 % в I групі пацієнтів), у 65,3 % хворих – величини СОД (проти 26,1 % в I групі), у 30,5 % хворих – рівня SH-груп (проти 21,7 % в I групі).

Додаткове призначення вобензиму супроводжувалося позитивною динамікою суб'єктивних та об'єктивних проявів недуги, а також більшості клініко-функціональних тестів: додатково у третини хворих на ІМ, ускладнений ПС, зменшувалися задихка, прискорене серцебиття, тахіпное, синусова тахікардія.

Зауважимо, що серед обстежених хворих II групи після проведеного тритижневого курсу лікування не виявлено осіб, у яких залишалась би високою як концентрація прикінцевих продуктів ПОЛ (МДА), церулоплазміну, так і низька активність глутатіонової, СОД-залежної антиоксидантної систем захисту організму.

Таким чином, у вихідному стані (до лікування) у хворих з ПС поряд з інтенсифікацією процесів ліпопероксидації спостерігалось напруження системи антиоксидантного захисту. Це проявлялось зростанням рівня МДА, зменшенням активності супероксиддисмутази, зниженням вмісту SH-груп, церулоплазміну. Стандартне лікування приводить до швидкої клінічної ремісії проявів автоімунного ускладнення, але у таких пацієнтів зберігається гіперліпопероксидація та недостатність АОСЗ, тобто зберігаються субстрат та умови для прогресування (поглиблення) структурно-функціональної дезорганізації клітинних мембран імункомпетентних клітин. Блокування одного з ключових ферментів антиоксидантного захисту – СОД – створює умови для надлишкового утворення активних форм кисню в процесі розвитку запальних явищ. Активація процесів вільнорадикального окислення фосfolіпідів і білків клітинних мембран приводить до втрати ними структури і функції, загибелі клітин та формування хибного кола прогресування захворювання. Включення в комплексну терапію препарату системної ензимотерапії сприяло більш швид-

кому регресу клінічних ознак хвороби та нормалізації параметрів вільнорадикального окислення ліпідів, відновленню активності АОСЗ. Одним із механізмів антиоксидантної дії вобензиму може бути його участь у відновленні S-S-зв'язків у молекулах ферментних, неферментних білків та небілкових S-S-вмісних сполуках до SH-груп. Останні можуть проявляти антирадикальний ефект. Не виключається можливість безпосередньої взаємодії препаратів СЕТ з активними формами кисню.

Вивчено динаміку показників СЕІ в сироватці крові у хворих з ПС в процесі поліензимотерапії і на фоні звичайних методів лікування цього ускладнення. Отримані результати знайшли своє відображення в табл. 2. Як видно, вобензим сприяє достовірному зниженню EII, вмісту СМ1, СМ2 в крові (за рахунок пригнічення їх продукції і/або посиленого виведення), що в цілому корелює з поліпшення клінічної симптоматики та відновленням антиоксидантної здатності організму.

Ефективність вобензиму можна пояснити його впливом на основні патогенетичні ланки патологічного процесу. Як було показано в дослідженнях [7, 9, 10], ліквідація функціонального стану клітинних мембран імункомпетентних клітин; порушеної функції тромбоцитів; зниженої, під дією СМП, бласттрансформації лімфоцитів; підвищенню проліферації фібробластів, фагоцитарної активності лейкоцитів і швидкості їх міграції, що в кінцевому результаті забезпечує досягнутий клінічний імунотулювальний ефект СЕТ у даного контингенту хворих.

Післяінфарктний синдром – ускладнення інфаркту міокарда, в основі розвитку якого лежить автоімунне запалення. Генералізації останнього, на нашу думку, в певній мірі може сприяти нагромадження, в результаті активації протеолізу, надлишкової кількості проміжних та кінцевих продуктів обміну. Завдяки своїй схожості за будовою до регуляторних пептидів вони здатні приєднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції [2] та спричиняти руйнівну дію на клітинні структури.

В результаті проведеного дослідження було виявлено підвищений рівень ЕІ при ПС, що може бути не лише маркером активності запального процесу та дисметаболических порушень, а й одним з факторів, який приводить до розвитку вторинного імунodefіциту. Дане припущення підтверджується тим, що в ході дослідження виявлено суттєву різницю рівня СМП в сироватці крові хворих на ІМ з автоімунними ускладненнями та без них. Разом з тим відмітимо, що вплив рівня СМП на клінічний перебіг ІМ, його ускладнень у вигляді появи клінічних симптомів інтоксикації може проявитися, за даними багатьох авторів [7, 10], лише при підвищенні рівня СМП в 3-5 разів і більше, в той час як нижчий рівень вказаного показника вже може спричиняти мембранопшкоджуючу дію.

**ВИСНОВКИ** 1. В процесах прогресування автоімунних ускладнень гострого інфаркту міокарда важливу патогенетичну роль відіграють зміни активності перекисного окислення ліпідів та пригнічення антиоксидантних властивостей систем захисту організму, а також спостерігається істотне підвищення рівня СМ1, СМ2, ЕІІ, яке корелює з наростанням загальної запальної активності і поширеності процесу. 2. Параметри ПОЛ, АОСЗ і СЕІ можуть бути використані для динамічного спостереження за перебігом післяінфарктного синдрому і оцінки ефективності та адекватності використаних програм лікування. 3. Під впливом комплексного лікування з включенням вобензиму у хворих з ПС відбувається достовірне зниження ступеня вираженості синдрому ендогенної інтоксикації та пригнічення ПОЛ, що корелює з поліпшенням клінічного стану пацієнтів і відновленням функціональної здатності антиоксидантних систем захисту у таких хворих.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Актуальні питання діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда / За ред. В.З. Нетяженка. – Київ, 1995. – 93 с.
2. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації // Вісник наук. досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13.
3. Веремеєнко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врачебное дело. – 2000. – 2 (1051) – С. 3-11.

4. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клини. лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 13-17.
5. Дубинина Е.Е., Сальникова А.А. Активность и изоферментный спектр супер-оксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. – 1998. – № 3. – С. 30-33.
6. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клини. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
7. Кінах М.В., Чиж В.Д., Полторак Л.А. Діагностичне і прогностичне значення дослідження перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих інфарктом міокарда в гострий період // Актуальные вопросы кардиологии и организации кардиологической помощи населению: Материалы науч-практ. конф. – Одесса, 1994. – С. 81-82.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1986. – 312 с.
9. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К.Н. Веремеєнко, В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
10. Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Щербак Я.Ю. Системная энзимотерапия как метод вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда // Материалы симп. по системной энзимотерапии. – К., 1998. – С. 54-63.
11. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

**Швед М.І., Смачило І.В., Гаврилюк М.Є., Гевко О.В., Усинська О.С.  
КОРЕКЦІЯ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА**

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

**КОРЕКЦІЯ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА** – Наведено результати дослідження складу мікрофлори товстої кишки у хворих після резекції шлунка та проаналізовано вплив на неї лікування із включенням БАД “Кутикула”. Відзначено позитивний вплив “Кутикули” на наявні порушення кишкового мікробіоценозу у пацієнтів після резекції шлунка.

**КОРЕКЦІЯ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА** – Приведены результаты исследования состава микрофлоры толстого кишечника у больных после резекции желудка и проанализировано влияние на нее лечения с включением БАД “Кутикула”. Отмечено позитивное влияние “Кутикулы” на имеющиеся нарушения кишечного микробиоценоза у пациентов после резекции желудка.

**CORRECTION OF INTESTINAL DISBIOSIS IN PATIENTS AFTER STOMACH RESECTION** – There have been adduced the results of research of intestinal microflora composition in patients after stomach resection and analysed influence of BAA “Cuticle” on it. It has been shown the positive effect of “Cuticle” on available disturbances of intestinal microbiocenosis in patients after stomach resection.

**Ключові слова:** кишкова мікрофлора, резекція шлунка, “Кутикула”.  
**Ключевые слова:** кишечная микрофлора, резекция желудка, “Кутикула”.  
**Key words:** intestinal microflora, stomach resection, “Cuticle”.

**ВСТУП** Питанню післяопераційних порушень після резекції шлунка з приводу ускладнень виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки в останні роки приділяється велика увага [1, 5]. За даними ряду авторів, після класичної резекції шлунка післярезекційні ускладнення виникають у 10-60 % хворих [5, 6]. Близько 20 % таких хворих не повертаються до роботи і перебувають на групах інвалідності, а 24 % оперованих для відновлення працездатності потребують 7-12 місяців [3]. Тривалі спостереження за післярезекційними хворими дозволили виявити у них виражені зміни складу мікрофлори товстого кишечника, які ускладнювали перебіг захворювань та подовжували строки лікування.

Метою нашої роботи було підвищення ефективності лікування хворих після резекції шлунка на основі корекції кишкового дисбіозу шляхом включення до комплексної терапії кутикули шлуночків курей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням перебували 72 хворих після резекції шлунка. Серед них було 15 жінок і 57 чоловіків. Вік хворих коливався в межах від 22 до 67 років. Серед обстежених у 29 пацієнтів була виконана операція – резекція шлунка за способом Більрот II в модифікації Гофмейстера-Фінстерера, у 26 – резекція шлунка за методом Більрот II в модифікації Гаккер-Бальфура, у 9 – резекція шлунка за Більрот I і у 8 – субтотальна резекція шлунка. Тривалість виразкової хвороби до оперативного лікування була в межах від 9 місяців до 13 років.

У 37 обстежених хворих оперативне втручання було проведено з приводу виразкової хвороби шлунка, у 32 – дванадцятипалої кишки і 3 пацієнтів прооперовано з приводу подвійної локалізації виразки. Тривалість післяопераційного періоду коливалась в межах від 6 місяців до 9 років.

Хворі були розподілені на 2 групи: I група (30 чоловік) отримувала загальноприйняте лікування, II група (42 особи) додатково отримувала БАД “Кутикулу”, виготовлену із кутикули шлуночків курей, в дозі 0,25 г тричі на день під час приймання їжі [2]. Для визначення стану кишкової мікрофлори проводили бактеріологічне дослідження випорожнень за методикою В.А. Знаменського і соавт. [4]. Кількість мікроорганізмів виражали в колонієутворюючих одиницях (КУО) на 1 г фекалій, для зручності обчислень використовували десятиковий логарифм отриманого значення (lg КУО/г).

Отримані показники порівнювали з даними 20 практично здорових осіб. Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження нами застосовувався варіаційно-статистичний метод аналізу, який проведено за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Pentium III 600 MHz та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 2000 в середовищі Windows 98 Second Edition (США, 1998). Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи критерій Стюдента. Зміни вважали статистично достовірними при P<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При аналізі результатів дослідження у всіх обстежуваних після резекції шлунка виявлено ті чи інші порушення якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори. Істотні зміни відмічено в стані аеробної мікрофлори порожнини товстого кишечника. Перш за все це збільшення загальної кількості кишкової палички – 2 у 70 (97,22 %) хворих, поява гемолітичних ешерихій у 8 (11,11 %), зростання популяційного рівня кишкової палички зі слабкою ферментативною активністю у 34 (47,22 %) пацієнтів; збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій (клебсіел, цитробактерів, протеїв, ентеробактерів) у 50 (69,44 %) осіб. Одночасно відзначались підвищення рівня стафілококів у 8 (11,11 %) і дріжджових грибів роду *Candida* у 6 (8,33 %) хворих. Разом з тим, виявлено глибокі порушення і в стані анаеробної мікрофлори товстого кишечника. Так, у 32 (44,44 %) пацієнтів відзначено зниження кількості біфідобактерій, у 16 (22,22 %) – лактобактерій.

При дослідженні факультативної мікрофлори ізольоване збільшення кількості одного з родів умовно-патогенних ентеробактерій відзначено в 9 (12,50 %) пацієнтів, їх асоціацій – у 40 (54,55 %) хворих. У 18 (25,0 %) осіб зафіксовано поєднання підвищеного вмісту факультативних умовно-патогенних бактерій (у тому числі стафілококів – у 3 випадках) зі зниженим рівнем біфідофлори. В інших 16 (22,22 %) пацієнтів виявлено збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори (у тому числі стафілококів – у 8 і грибів – у 6) в асоціації зі зниженим вмістом біфідо- і лактобактерій.

У цілому зміни мікрофлори характеризувалися достовірним збільшенням загальної кількості кишкової палички ((8,75±0,13) при нормі (7,32±0,12) Іг КУО/г, P<0,05), кишкової палички зі слабко вираженою ферментною активністю ((7,89±0,15) при нормі (4,00±0,41) Іг КУО/г, P<0,05), появою гемолізуючої кишкової палички, зменшенням популяційного рівня біфідобактерій ((7,15±0,12) при нормі (8,24±0,11) Іг КУО/г, P<0,05), тенденцією до зниження вмісту лактобактерій ((7,35±0,11) при нормі (7,75±0,11) Іг КУО/г, P<0,05), підвищенням рівня умовно-патогенних мікроорганізмів: клебсіел (5,35±0,17) при нормі (3,85±0,09) Іг КУО/г, P<0,05), цитробактерів (4,78±0,18) при нормі (3,19±0,10) Іг КУО/г, P<0,05), ентеробактерів (5,44±0,22) при нормі (3,65±0,15) Іг КУО/г, P<0,05), протеїв (5,01±0,36) при нормі (2,85±0,05) Іг КУО/г, P<0,05), незначним збільшенням вмісту стафілококів і дріжджових грибів (P>0,05).

Лікування із включенням “Кутикули” поряд із швидким зменшенням клінічної симптоматики (діареїного синдрому, здуття живота) викликало достовірне зниження загальної кількості кишкової палички з (8,76±0,15) Іг КУО/г до (7,59±0,13), P<0,05 (традиційне лікування – з (8,74±0,18) до (8,01±0,25), P<0,05), зменшення популяційного рівня кишкової палички зі слабко вираженою фер-

ментативною активністю з (7,88±0,26) до (5,79±0,32), P<0,05 (загальноприйнята терапія – з (7,89±0,37) до (7,01±0,39), P>0,05), припинення виділення гемолізуючої кишкової палички (традиційне лікування – незначне зменшення її кількості, P>0,05), зниження вмісту клебсіел з (5,39±0,25) до (2,83±0,58), P<0,05 (загальноприйнята терапія – з (5,24±0,22) до (4,89±0,35), P>0,05), протеїв – з (5,12±0,34) до (2,57±0,32), P<0,05 (традиційна схема – з (4,80±0,50) до (4,01±0,46), P>0,05), ентеробактерів – з (5,45±0,28) до (2,86±0,75), P<0,05 (традиційне лікування – з (5,42±0,34) до (4,70±0,37), P>0,05), цитробактерів – з (4,81±0,27) до (3,33±0,26), P<0,05 (загальноприйнята терапія – з (4,79±0,27) до (4,34±0,35), P>0,05), зростання біфідобактерій – від (7,17±0,16) до (8,01±0,13), P<0,05 (традиційне лікування – від (7,15±0,17) до (7,45±0,2), P>0,05), тенденцію до підвищення рівня лактобактерій – від (7,38±0,19) до (7,64±0,16), P>0,05 (загальноприйнята терапія – з (7,36±0,17) до (7,54±0,18), P>0,05), тенденцію до зниження кількості стафілококів.

Загалом, лікування із включенням “Кутикули” було ефективним у 83,33 % пацієнтів після резекції шлунка (у 64,28 % – сприяло нормалізації мікробіоценозу товстого кишечника, у 19,05 % – зменшенню тяжкості його розладів), що на 20,0 % перевищувало аналогічний показник у групі хворих, які отримували традиційну терапію.

Позитивний ефект лікування із включенням “Кутикули” на кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори можна пояснити її впливом на патогенетичні ланки патологічного процесу. Очевидно, включення до терапії “Кутикули”, яка покращує процеси травлення, регулює моторику травного тракту поряд з антимікробними її властивостями щодо протеолітичних ентеробактерій, сприяє відновленню і функціонуванню нормальної кишкової мікрофлори.

**ВИСНОВОК** Таким чином, лікування із включенням “Кутикули” сприяє нормалізації кишкового мікробіоценозу у 83 % хворих після резекції шлунка.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Вибрані питання внутрішніх хвороб / За редакцією В.І. Вдовиченка. – Львів, 2002. – 264 с.
2. Добавка біологічно активна “Кутикула”. – ТУУ 15.8-02010830-001-2003. – Протокол експертизи № 4385/3553. – Затвердж. МОЗ України від 27.10.2003 р.
3. Леськів Б.Б., Фомін П.Д., Шепетько Є.М. Шляхи покращення медичної, професійної та соціальної реабілітації хворих, оперованих з приводу ускладненої гастродуоденальної виразки // Лікарська справа. – 2002. – № 7. – С. 57-58.
4. Микробиологическая диагностика дисбактериоза: Методические рекомендации / В.А. Знаменский, Н.В. Дегтяр, С.Н. Кузьминский, Л.В. Кейсквич, В.П. Саргасян. – К., 1986. – 27 с.
5. Отдаленные результаты пилоросохраняющих резекций желудка / А.П. Михайлов, А.М. Данилов, А.Н. Напалков, О.А. Романенко // Вестник хирургии им. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 3. – С. 87-89.
6. Hasler W.L. Dumping Syndrome // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2002. – Apr; 5 (2). – P. 139-145.

Швед М.І., Гриценко С.Й.

## КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ РИТМУ СЕРЦЯ ТА ЗМІН ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ РИТМУ СЕРЦЯ ТА ЗМІН ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ – Проведено порівняльний аналіз добового моніторингу АТ і ЕКГ у хворих на ішемічну кардіопатію з та без гіперурикемії. У 70,4 % хворих на ішемічну кардіопатію виявлено АГ з переважним порушенням добового профілю АТ за типом non-dipper, night-peaker, підвищеною варіабельністю САТ, високою нічною варіабельністю ДАТ, а також особливості порушення ритму серця та провідності.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ИЗМЕНЕНИЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИЕЙ, АССОЦИИРУЕМОЙ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ – Проведен сравнительный анализ суточного мониторинга АД и ЭКГ у больных ишемической кардиопатией с и без гиперурикемии. У 70,4 % больных ишемической кардиопатией с гиперурикемией обнаружена артериальная гипертензия с подавляющим нарушением суточного профиля АД по типу non-dipper, night-peaker, повышенной вариабельностью САТ, высокой ночной вариабельностью ДАТ, а также изучены особенности нарушения ритма сердца и проводимости.

CLINICAL ESTIMATION OF ARRHYTHMIAS AND DAY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOPATHY ASSOCIATED WITH HYPERURICEMIA – We made the comparative analysis of day monitoring of blood pressure (BP) and ECG in patients with ischemic cardiopathy with and without hyperuricemia. We found arterial hypertension with violation of day profile of BP like non-dipper, night-peaker, increasing variability of systolic BP, high variability of diastolic BP at night in 70,4 % patients with ischemic cardiopathy associated with hyperuricemia. We analyzed peculiarities of arrhythmias and their prevalence in these patients.

**Ключові слова:** ішемічна кардіопатія, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, аритмії.

**Ключевые слова:** ишемическая кардиопатия, гиперурикемия, артериальная гипертензия, аритмии.

**Key words:** ischemic cardiopathy, hyperuricemia, arterial hypertension, arrhythmias.

**ВСТУП** Гіперурикемія (ГУ) асоціюється з артеріальною гіпертензією (АГ), захворюваннями нирок, судин та розвитком серцево-судинних ускладнень. Вважають, що порушення пуринового обміну є одним із компонентів метаболічного синдрому, а також визначальним фактором у прогресуванні атеросклерозу [2, 4]. АГ, як важливий фактор ризику ІХС, часто супроводжується підвищенням сечової кислоти (СК). ГУ виявляють у 25 % пацієнтів із нелікованою АГ, у 50 % хворих, які отримують діуретики та більше ніж 75 % – із злоякісною АГ [7]. Механізми негативного впливу підвищеного рівня СК реалізуються через активацію процесів запалення та клітинної проліферації, ендотеліальної дисфункції, посилення оксидативного стресу з паралельною індукцією нейрогуморальних систем і, відповідно, прогресуванням ремоделювання серця, яке є підґрунтям для виникнення аритмій [6].

Метою даного дослідження було вивчити особливості порушень ритму серця та зміни добового профілю АТ у хворих із ішемічною кардіопатією, асоційованою з гіперурикемією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 40 хворих із ішемічною кардіопатією віком 58,9±5,6 року, 10 жінок, 30 чоловіків, з них 27 – із ГУ (середній рівень СК становив 0,527±0,3 ммоль/л), 13 – з нормоурикемією (НУ) (СК – 0,34±0,6 ммоль/л). У 5 пацієнтів I групи діагностовано подагру, у решти – ізолювану ГУ. Діагноз верифіковано за критеріями ВООЗ. Проведено холтеровське моніторування ЕКГ і АТ із використанням кардіомонітора “Кардіотехніка-4000 АД” виробництва ЗАО “Інкарт” (Санкт-Петербург). Вимірювання АТ проведено відповідно до вимог Американської асоціації ДМАТ [1]. Протокол включав вимірю-

вання АТ кожні 30 хв у денний період (з 7 до 22 год) та кожні 60 хв вночі (з 22 до 7 год). Успішним вважали дослідження з більш ніж 50 якісних вимірювань протягом доби. Усі пацієнти вели щоденник, де помічали час пробудження і засинання, суб'єктивні відчуття, характер заняття.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** – У групі хворих із ГУ АГ спостерігали у 70,4 % випадків, з них АГ I ст. – 3,8 %, АГ II і III ст. – 29,6 і 37,0 % відповідно. Підвищення СК частіше асоціювалось із ускладненнями з боку органів – мішеней, зокрема у 11,1 % випадках в анамнезі були інсульти, у 7,4 % – транзиторні ішемічні атаки (ТІА), у 22,2 % – інфаркт міокарда, у 3,7 % – аневризма лівого шлуночка. У хворих із НУ післяінфарктний кардіосклероз діагностовано у 15,3 %, у 7,6 % – ТІА. За даними добового моніторингу АТ, середній АТ становив 157±10,4/97±21,0 мм рт. ст., максимальний АТ – 186±10,4/100±16,7 мм рт. ст., мінімальний АТ – 125±8,7/78±16,0 мм рт. ст. у групі з ГУ. У пацієнтів із НУ середній АТ – 152±12,3/92±13,2 мм рт.ст., максимальний АТ – 177±6,7/105±8,7 мм рт. ст., мінімальний АТ – 124±5,6/78±4,5 мм рт. ст. Варіабельність САТ була достовірно вища у I групі – 17,4±12,8 мм рт. ст., на відміну від II групи – 14,2 ± 11,2 мм рт. ст. Крім того, у I групі спостерігалась підвищена нічна варіабельність ДАТ: 11,4±11,5 мм рт. ст., на відміну від II групи – 9,1±6,1 мм рт. ст.

При аналізі добового профілю АТ виявлено, що серед пацієнтів із ГУ переважають non-dippers (недостатній ступінь нічного зниження АТ) – 66,7 %, night-peakers (відсутнє нічне зниження АТ) – 3,7 %. У більшості пацієнтів із НУ спостерігали збереження добового профілю: 76,9 % – dippers (достатнє нічне зниження АТ), 23 % – non-dippers.

Доказом того, що ГУ потенціє розвиток АГ, є численні експериментальні моделі. Під впливом інгібітора урикази у щурів викликали помірну ГУ, яка не супроводжувалась порушенням функції нирок і відкладанням уратів. Через декілька тижнів у двох різних лабораторіях підтверджено виникнення АГ, що асоціювалася із зростанням реніну і зменшенням нейронної NO-синтази в юктагломерулярному апараті [5, 8]. Аналіз даних останніх рандомізованих досліджень у популяції високого ризику, в тому числі з АГ, підтверджує наявність незалежного зв'язку між рівнем СК і кардіоваскулярними ускладненнями. The Syst –Eur trial було єдиним дослідженням, в якому не виявлено цих асоціацій [4].

Останнім часом великий акцент роблять на біологічному феномені ремоделювання, тобто прогресуючих структурних, електричних змін кардіоіоцитів. Складовими електричної нестабільності є аритмогенний субстрат, який провокують чинники, тригери (шлуночкова екстрасистолія, ішемія міокарда). Дослідження, у яких показано, що під впливом ксантинооксидази утворюються перекисні радикали і СК в ішемізованих тканинах, пояснюють, чому остання асоціюється із посиленням оксидативного стресу та ендотеліальною дисфункцією [3]. Негомогенна хвиля деполаризації міокарда, що виникає внаслідок порушення проведення імпульсу в зонах із вираженою ішемією міокарда, призводить до можливості багатократної циркуляції хвилі і розвитку небезпечних для життя порушень ритму серця [9].

Аналіз результатів ХМЕКГ виявив, що у пацієнтів з ішемічною кардіопатією, асоційованою із ГУ, частіше розвиваються порушення ритму та провідності, зокрема вдвічі більше реєструються епізоди синусової тахікардії (14,8 %), пароксизми суправентрикулярної тахікардії (7,4 %), гру-



пові суправентрикулярні екстрасистоли (14,8 %). Шлуночкові екстрасистоли високих градацій, зокрема пробіжки шлуночкової тахікардії, які реєструвались в нічний період, та транзиторний синдром WPW виявлено лише у I групі. У групі хворих із НУ частіше виявлялась синусова брадикардія (15,3 %), поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли (30,7 %) . Постійна форма фібриляції передсердь із тахісистолією шлуночків переважала у I групі (14,8 %), із бради- і нормосистолією шлуночків – II групі (15,3 %). Порушення AV провідності: AV блокада I ст. майже однакової міри зустрічалась в обох групах, а AV блокада III ст. – частіше у I групі. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (11, 1 %) частіше реєструвалась у I групі, блокада правої ніжки пучка Гіса (15,3 %) – у II групі (табл.1). Із віком та вищими класами серцевої недостатності в обох групах однаковою мірою спостерігали подовження коригованого QT-інтервалу більше 450 мс.

Таким чином, виявлені нами порушення ритму серця та провідності у хворих з ішемічною кардіопатією тісно корелюють із рівнем СК в сироватці крові. Отримані дані також свідчать про доцільність використання СК як маркера погіршення прогнозу перебігу основного захворювання та є підґрунтям для розробки диференційованої програми адекватної терапії.

**ВИСНОВКИ** 1. У пацієнтів з ішемічною кардіопатією, асоційованою з гіперурикемією, артеріальна гіпертензія зустрічається у 70,4 % з переважним порушенням добового профілю за типом non-dipper, night-reaker, підвищеною варіабельністю САТ та високою нічною варіабельністю ДАТ. 2. У пацієнтів з ішемічною кардіопатією, асоційованою з гіперурикемією, достовірно (p<0,05) частіше реєструються епізоди синусової тахікардії, групова суправентрикулярна екстрасистолія, пароксизми суправентрикулярної тахікардії, шлуночкова екстрасистолія високих градацій, транзиторний синдром WPW, AV блокада III ст.

**Таблиця 1. Порушення ритму серця у хворих на ішемічну кардіопатію з і без супутньої гіперурикемії**

Аритмії	Група хворих із гіперурикемією (n= 27)	Група хворих із нормоурикемією (n= 13 )
Синусова тахікардія	14, 8 %	7,6 %
Синусова брадикардія	3,7 %	15,3 %
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли	25, 9 %	23 %
Шлуночкові екстрасистоли високих градацій	7, 4 %	-
Поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли	18,5 %	30,7 %
Групові суправентрикулярні екстрасистоли	14, 8 %	7, 6 %
Синдром WPW	3,7 %	-
Постійна форма фібриляції передсердь	14,8 %	15,3 %
Пароксизми суправентрикулярної тахікардії	7, 4 %	-
AV блокади		
I ст.	7, 4 %	7,6 %
III ст.	11,1 %	7,6 %
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	11,1 %	7,6 %
Блокада правої ніжки пучка Гіса	3,7 %	15,3 %

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Методичні рекомендації. – К., 2002. – 34 с.
2. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Субботина Е.А. Патологическая роль гиперурикемии при сердечно-сосудистой патологии // Врачебная практика. – 2005. – № 3. – С. 87-92.
3. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M., Leyva-Leon F., Pavitt D.V., Reaveley D.A., Schuler G., Coats A.J.S., Anker S.D., Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 2619-2624.
4. Joshua F. Baker, Eswar Krishnan, Lan Chen et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: Recent developments, and where do they leave us? // The American Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 118. – P. 816-826.
5. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., Jefferson J.A., Kang D.H., Gordon K.L., Lan H.Y., Kivlighn S., Johnson R.J. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // Hypertension. – 2001. – № 38. – P. 1101–1106.
6. Mercurio G., Vitale C., Cerquetani E., Zoncu S., Fini M., Rosano G.M.C. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk // Am. J. Cardiol. – 2004. – № 94. – P. 932–935.
7. Richard J. Johnson, Duk-Hee Kang, Daniel Feig et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // Hypertension. – 2003. – № 41. – P. 1183-1190.
8. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., Soto V., Franco M., Santamaria J., Nakagawa T., Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J., Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2002. – № 283. – P. 1105–1110.
9. Van Wagoner D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation // Pacifig Clin. Electrophysiol. – 2003. – № 26. – P. 1572-1575.

Нейко Є.М., Глушко Л.В., Яцишин Р.І., Кожевнікова І.В., Скрипник Л.М.  
**ПОРУШЕННЯ АГРЕГАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ  
 З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ**

Івано-Франківський державний медичний університет

ПОРУШЕННЯ АГРЕГАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ – Представлений аналіз динаміки стану згортальної системи крові та агрегаційних властивостей тромбоцитів у 40 хворих на серцеву недостатність при хронічному обструктивному захворюванні легень та бронхіальній астмі на фоні базисної терапії. Оцінку функціональних властивостей тромбоцитів визначали на агрегатометрі AP2110 "СОЛАР". У хворих на ХОЗЛ та БА в фазі загострення спостерігається посилення адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів і активація прокоагулянтної системи крові, що не корегуються базисною терапією.

НАРУШЕНИЯ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ – Представлен анализ динамики свертывающих свойств крови и агрегационной функции тромбоцитов у 40 больных сердечной недостаточностью при хроническом обструктивном заболевании легких и бронхиальной астме. Оценку функциональных свойств тромбоцитов определяли на агрегатометре AP2110 "СОЛАР". У больных ХОЗЛ и БА в фазе обострения наблюдались увеличение адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов и активация прокоагулянтной системы крови, которые не корригировались под влиянием базисной терапии.

DISTURBANCE OF AGGREGATION FUNCTION OF THROMBOCYTES AT CARDIAC FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE OF LUNGS AND BRONCHIAL ASTHMA – The article represents the analysis of dynamics of platelet aggregation function in 40 patients with chronic cardiac failure at chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma in the process of basic treatment. The estimation of functional properties of thrombocytes was determined on aggregatometer AP2110 "SOLAR". At patients with chronic cardiac failure at chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma observed the increase of adhesive-aggregation ability of platelets and activating of the procoagulation system of blood in the phase of intensification which were not correlated under influencing of basic therapy.

**Ключові слова:** серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, згортальні властивості крові, агрегація тромбоцитів.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, хроническое обструктивное заболевание легких, свертывающие свойства крови, агрегация тромбоцитов.

**Key words:** chronic cardiac failure, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, coagulative characteristics of blood, trombocytes aggregation.

**ВСТУП** Загострення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми супроводжується розвитком індукованого запалення і прогресуючою гіпоксією антипрооксидантного дисбалансу (синдром пероксидації, "оксидантного стресу") з нагромадженням у біологічних середовищах і тканинах високотоксичних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), активацією системи оксиду азоту з посиленням утворенням пероксинітриту, викликаючи порушення електричної стабільності ендотеліоцитів і формених елементів крові, що сприяє підвищенню їх адгезивної та агрегаційної здатності [1, 2, 4, 6]. В процесі прогресування захворювання розвивається функціональна недостатність кров'яних пластинок, яка характеризується наростанням агрегаційної і адгезивної здатності тромбоцитів на фоні зниження їх дезагрегаційних властивостей.

В результаті необоротної агрегації і адгезії настає "в'язкий метаморфоз" тромбоцитів і в мікроциркуляторне русло викидаються біологічні субстрати, що є пусковим механізмом для ДВЗ-синдрому [3, 5, 7, 8].

**Метою роботи** є вивчення особливостей змін реологічної системи крові при серцевій недостатності у хворих на ХОЗЛ та БА на основі аналізу згортальних властивостей крові та агрегаційних властивостей тромбоцитів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** обстежено 40 хворих на ХОЗЛ та БА в фазі загострення, віком (43,52±3,58) року, які склали основну групу. Розподіл хворих за серцевою недостатністю (СН): 28 хворих – СН I (70,0 %), 12 хворих – СН ІІА (30,0 %), за ФК: ФК I – 20 хворих (50,0 %), ФК-II – 16 хворих (40,0 %), ФК III – 4 хворих (10,0 %). Контрольна група (КГ) складалася з 15 здорових людей.

Діагноз та лікування ХОЗЛ і БА проводили згідно з чинним наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. Комплексне обстеження хворих включало традиційні загальноклінічні обстеження, інструментальні методи обстеження: електрокардіографію (ЕКГ), визначення тиску у малому колі кровообігу за Душанінім, комп'ютерну спірографію, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, доплерехокардіографію (доплер-ЕхоКГ), коагулограму.

Агрегатограма є одним з основних методів оцінки структурно-функціональних властивостей тромбоцитів у клінічній практиці. Агрегатограму проводили на агрегатометрі AP 2110 "СОЛАР". В основу роботи агрегатометра покладений метод Борна, що базується на зміні світлорозсіювання плазми при додаванні до неї індуктора агрегації тромбоцитів. Як індуктор агрегації використовували реактиви фірми "Технологія -Стандарт" (Барнаул): розчин адреналіну в концентрації 5,0/ 2,5/ 1,25/ 0,625 мкмоль/л. Для оцінки стану згортальної системи крові визначали такі показники коагулограми: вміст фібриногену в сироватці крові, протромбіновий індекс та гематокрит за загальноприйнятими методиками. Хворі були обстежені на початку дослідження, через 2 тижні і через 1 місяць від початку лікування. Всі результати підлягали комп'ютерній статистичній обробці з вірогідністю 0,01.

Хворі основної групи отримували базисну терапію (інгібітори АПФ, діуретики, блокатори Я-адренорецепторів, препарати дигіталісу (дигоксин), антагоністи рецепторів ангіотензину II, периферичні вазодилатори).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Аналіз стану згортальних властивостей крові показав, що показник протромбінового індексу є достовірно вищим в 1,03 раза (p<0,01) порівняно з контрольною групою. Аналізуючи стан прокоагулянтної системи, визначили, що показники фібриногену зростають в 1,3 раза (p<0,01) у хворих на ХОБ та БА із супутньою серцевою недостатністю порівняно з контрольною групою. Що стосується показника гематокриту, то практично у всіх хворих він достовірно перевищує показники гематокриту у контрольній групі в 1,27 раза (p<0,01) (табл.1).

**Таблиця 1. Стан згортальної системи крові у хворих на СН на фоні хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми**

Показник	Контрольна група (n=20)	Основна група до лікування (n=40)	Основна група після лікування, (n=40)	
			через 14 днів	через 1 міс.
Протромбіновий індекс, %	81,62±0,74	83,73±0,52*	83,68±0,46*	83,48±0,57*
Фібриноген, мг%	2,61±0,14	3,33±0,09*	3,31±0,04*	3,24±0,06*
Гематокрит, г/л	0,41±0,008	0,52±0,004*	0,51±0,005*	0,50±0,007*

Примітка: \* – достовірність відмінності від контролю, p<0,01.

Провівши аналіз динаміки показників згортальної системи крові, виявили, що показники протромбінового індексу мали незначну тенденцію до зниження на 14-й день після початку лікування та через 1 місяць, але достовірного зменшення ми не спостерігали. Те саме виявили при аналізі показників фібриногену: деяке покращання показника на 14-й день, але достовірного зниження не було навіть через 1 місяць. Достовірного покращання показників гематокриту через 1 місяць лікування не спостерігали під впливом базової терапії (табл.1).

**Таблиця 2. Функціональні властивості тромбоцитів у хворих на СН на фоні хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми**

Показники	Контрольна група (n=20)	Основна група до лікування (n=40)	Основна група після лікування (n=40)	
			через 14 днів	через 1 міс
Ступінь агрегації, %	70,8±1,2	96,8±1,8*	95,9±1,7*	95,2±2,1*
Швидкість агрегації за 30 с, %/хв	9,47±1,83	24,4±1,6*	23,8±1,9*	23,2±1,5*
Час агрегації,хв	9,2±0,4	10,0±0,8	9,6±0,6	9,7±0,4

Примітка: \* – достовірність відмінності від контролю, p<0,01.

Також не можна відзначити достовірність покращання показників агрегаційної здатності тромбоцитів під впливом базової терапії. При аналізі динаміки показників ступеня агрегації, швидкості агрегації за 30 с та часу агрегації виявлено деякі тенденції до покращання, але вірогідної різниці не було (табл. 2).

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на ХОЗЛ та БА в фазі загострення спостерігається посилення адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів і активація прокоагулянтної системи, що потребує медикаментозної корекції. 2. Традиційне комплексне лікування серцевої недостатності хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму не впливає на порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів.

**Перспективи подальших досліджень** Отримані результати дозволяють розглядати ХОЗЛ та БА не тільки як патологію виключно дихальної системи, але як системну патологію, при якій спостерігаються патологічні зміни в інших органах та системах організму. Даний факт вимагає включення до комплексної терапії цих захворювань препаратів, які б корегували згадані зміни.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Волчегорский И.А., Шапошник И.И., Алексеев Е.Н., Харченкова Н.В. Показатели системы "Перекисное окисление липидов – антиоксидант-

Цікавий розвиток подій отримано і при аналізі показників агрегаційних властивостей тромбоцитів. Ми проводили аналіз таких показників функціональних властивостей тромбоцитів: ступінь агрегації, швидкість агрегації за 30 с і час агрегації. Виявилось, що майже у всіх хворих ступінь агрегації тромбоцитів достовірно перевищує на 26,85 % (p<0,01). Виявлено, що показник швидкості агрегації збільшився в 2,57 раза (p<0,01) (табл. 2).

ная защита" как маркеры хронической сердечной недостаточности при кардиопатиях // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С. 26-28.

2. Грицко Р.Ю., Дахнюк І.Є., Чорновіл А.В. Система зсідання крові при хронічному бронхіті // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 4. – С. 111-114.

3. Бурдули Н.М., Аксенова І.З. Нарушения агрегации тромбоцитов при хроническом обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С. 34-37.

4. Каролин Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2004. – № 4. – С. 19-23.

5. Лутай А.В., Ефимова Е.Г., Бобков В.А., Сакова С.А. Реологические свойства крови и тяжесть дыхательной недостаточности при обострении хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. – 2002. – Приложение. – С. 104.

6. Павленко О.Б. Стан перикисного окислення ліпідів та протеїназ-інгібіторної системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Медичні перспективи. – 2002. – № 1. – С. 58-61.

7. Путинцев В.И., Ярцева С.В. Характеристика гемореологических процессов у больных хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Лікарська справа. – 2004. – № 8. – С. 23-26.

8. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Дземан М.И. Особенности нарушения микрогемодинамики в процессе формирования хронического легочного сердца // Врачебное дело. – 1990. – № 1. – С. 53-59.

**ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ І ОСТЕОДЕФІЦИТ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ І ОСТЕОДЕФІЦИТ – Показники ендогенної інтоксикації визначали за методом Габрієляна, мінеральну щільність кісткової тканини – методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії. Встановлено, що хронічний гастродуоденіт супроводжується в більшості хворих остеопатіями, синдромом ендогенної інтоксикації, причому відмічається істотна різниця вмісту молекул середньої маси (MCM<sub>1</sub> і MCM<sub>2</sub>) у крові хворих з різними ступенями остеодифіциту. Ступінь остеодифіциту знаходиться в обернено-пропорційному зв'язку від вираження ендогенної інтоксикації.

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ НА ГЕЛИКОБАКТЕРЗАВИСИМЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ И ОСТЕОДЕФИЦИТ – Показатели эндогенной интоксикации определяли за методом Габриеляна, минеральную плотность костной ткани – методом двофотонной рентгеновской абсорбциометрии. Установлено, что хронический гастродуоденит сопровождается у большинства больных остеопатиями, синдромом эндогенной интоксикации, причем отмечается существенная разница содержания молекул средней массы (MCM<sub>1</sub> и MCM<sub>2</sub>) у крови больных с разными степенями остеодифицита. Степень остеодифицита находится в обратно-пропорциональной связи от выраженности эндогенной интоксикации.

ENDOGENIC INTOXICATION IN PATIENTS WITH HELICOBACTER DEPENDENT CHRONIC GASTRODUODENITIS AND OSTEODIFICIENICE – We have studied the markers of endogenous intoxication by gabrielyan's methods, mineral density of bone tissue by method of X-ray dual-energy absorbtometry. It was determined chronic gastroduodenitis is accompanied by syndrom of endogenous intoxication in most of patients, besides it was marked that essential different amount of molecule of middle mass. With different degree of osteopathy. The deep of osteopathy is in reverse-proportional connection from expretion of endogenic intoxication.

**Ключові слова:** хронічний гастродуоденіт, ендогенна інтоксикація, мінеральна щільність кісткової тканини.

**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит, эндогенная интоксикация, минеральная плотность костной ткани.

**Key words:** chronic gastroduodenitis, endogenic intoxication, mineral density of bone tissue.

Остеопатії - найбільш поширені системні захворювання скелета, які характеризуються зниженням кісткової маси і структурними змінами кісткової тканини (КТ) [2, 6, 9]. Медико-соціальна і економічна значимість цих станів, в першу чергу, пов'язана з виникненням переломів [3, 4, 8, 10]. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років складає 39,7 % для жінок та 13,1 % - для чоловіків [6].

За даними центру медичної статистики МОЗ України, за десять останніх років захворюваність на гастрити та дуоденіти зросла на 82,2 %. У Тернопільській області цей показник збільшився у 2,1 разу. На сьогоднішнім етіологічним чинником розвитку хронічних гастродуоденітів (ХГД) вважають Нр [5, 7]. При ХГД зростає рівень ендогенної інтоксикації (ЕІ) внаслідок мікроциркуляторних розладів, що супроводжуються порушенням метаболічних та окисно-відновних процесів, і це підтримує запальний стан в організмі та призводить до порушень мінералізації кістки [1].

Метою нашого дослідження було вивчити можливий взаємозв'язок між синдромом ендогенної інтоксикації та мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на ХГД.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** Обстежено 39 хворих на ХГД віком від 20 до 73 років. Жінок було 12 (30,3 %), чоловіків - 27 (69,7 %). Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Діагноз верифікували за допомогою клінічних, лабораторно-інструментальних даних (біохімічний аналіз крові – кальцій (Са), фосфор (Р), лужна фосфатаза; імуноферментний аналіз на виявлення антитіл до Helicobacter pylori; езофагогастродуоденоскопія з морфологічним і цитологічним дослідженням, рН-метрія шлунка). Кожному хворому визначали МЩКТ за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (LUNAR, ДРХ-А). Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) оцінювали за рівнем MCM<sub>1</sub> (254) та MCM<sub>2</sub> (280) у сироватці крові, який визначали методом Габрієляна (1984).

**ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ** При оцінці результатів обстеження відмічено, що нормальна МЩКТ спостерігалася в 16 (41,0 %), остеопатії - у 23 (59,0 %) хворих, серед яких частка остеопенії складала 87,0 % (20 обстежених), остеосклерозу - 13,0 % (3 пацієнти). Оцінюючи глибину остеодифіциту дійшли висновку, що остеопенію I ст мали 10 хворих (25,6 %), остеопенію II ст - 8 (20,5 %), остеопенію III ст - 2 (5,3 %).

Виявлено підвищення вмісту MCM<sub>1</sub> та MCM<sub>2</sub> (р<0,01), порівняно з контрольною групою, що вказувало на наявність синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на ХГД (табл.1).

**Таблиця 1. Зміни показників ЕІ у хворих на ХГД (M±m)**

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХГД (n=39)
MCM <sub>1</sub> (254)	334,13±2,64	486,45±2,98 *
MCM <sub>2</sub> (280)	161,50±2,16	227,06±1,99 *

Примітка: \* – достовірна (р<0,05) різниця показників групи хворих і здорових осіб.

Для визначення взаємозв'язку між ступенем остеодифіциту та СЕІ всіх хворих було поділено на групи: 1-а - хворі з нормальною МЩКТ (16 обстеже-

них), 2-а - хворі з остеопенією різних ступенів (20 обстежених), 3-я - хворі з остеосклерозом (3 обстежених).

**Таблиця 2. Показники ЕІ у хворих на ХГД з різними ступенями остеодифіциту (M±m)**

Показник	Здорові (n=20)	Групи хворих з порушенням МЩКТ		
		МЩКТ в межах норми (n=16)	Остеопенія (n=20)	Остеосклероз (n=3)
MCM <sub>1</sub> (254) ум. од.	334,13±2,64	412,78±1,86*	522,57±8,10*.*	424,23 ±2,63*
MCM <sub>2</sub> (280) ум. од.	161,50±2,16	207,56±5,82*	225,86±4,44*.*	217,78±6,22*

Примітки: \* - достовірна (р< 0,05) різниця між показниками групи хворих і здорових; \*\* - достовірна (р<0,05) різниця між показниками пацієнтів з нормальною і зміненою МЩКТ.

Аналіз показників EI, а саме вмісту МСМ при довжині хвилі 254 нм і 280 нм показав зростання рівня інтоксикації у хворих на хронічний гастродуоденіт.

Встановлено вірогідну різницю вмісту МСМ<sub>1</sub> і МСМ<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХГД з порушенням мінералізації кістки та з незміненою МЩКТ.

Отже, зростання EI супроводжувалось зниженням МЩКТ. Виявлено зворотну кореляцію ( $r=-0,302$ ) між зниженням МЩКТ і вираженням EI, що дозволяє припустити про можливий зв'язок розвитку остеопенії з EI. Отримані результати обґрунтовують перспективи подальших досліджень у плані розробки адекватних методів корекції, які покращать стан кісткової тканини та ліквідують ендотоксикоз.

**ВИСНОВКИ** 1. Хронічний гастродуоденіт супроводжувався остеопатіями у більшості хворих (частка остеопенії склала 87 %, остеосклерозу – 13 %).

2. У хворих виявлено ендотоксемію внаслідок зростання рівня обох фракцій молекул середньої маси.

3. Ступінь остеопенії знаходиться в обернено-пропорційному зв'язку від вираження ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гастродуоденіт.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізми виникнення, методи ідентифікації // Вісник наукових досліджень. - 2002. - № 1. - С. 11-13.
2. Баранова І.А. Фактори ризику остеопорозу // Атмосфера. Пульмонологія і алергологія. - 2004. - № 4. - С. 18-22.
3. Білозецька-Сміян С.І., Швед М.І., Грималюк Н.Є., Бакалюк О.Й. та ін. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування // Зб. матеріалів II Української науково-практичної конференції. - Київ, 1997. - С. 58-60.
4. Беневолєнская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине: // Клиническая медицина. - 2004. - № 6. - С. 76.
5. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. - М.: НД "Медпрактика". - 2003. - 412 с.
6. Поворознюк В.В. Міжнародна декада захворювань кісток та суглобів: участь Української асоціації з остеопорозу // Журнал практичного лікаря. - 2003. - № 3. - С. 2-9.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А., Цветков А.В. Основные причины глобального изменения эпидемиологии геликобактерной инфекции и зависимые от нее заболевания // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - № 2 (4). - С. 3-6.
8. Boonen S., Haentjens P., Vandenput L., Vanderscueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes // Intern. Med. - 2004. - 255 (1). - P. 1-12.
9. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. - 2002. - Vol. 167, Suppl. - P. 10.
10. Pahmani F., Garfinkel A. Role of lipids in osteoporosis thromb vascular biology. - 2000. - 20. - P. 46-48.