Методи дослідження

УДК 519.8 76.5:616-006

В.М. Нагірняк

РОЗРАХУНОК ТЕРМАЛЬНОЇ ДОЗИ В ЦИЛІНДРИЧНІЙ ГЕОМЕТРІЇ ПІД ЧАС ПОВЕРХНЕВОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ШИЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Використання гіпертермії дозволяє знизити радіаційну дозу при лікуванні онкологічних хворих за допомогою променевої терапії. При проведенні гіпертермії ракової пухлини в м'яких тканинах важливо визначення термальної дози, що вона отримує. Одним із методів її визначення є числовий розрахунок з урахуванням термофізичних властивостей тканин. У роботі знайдено розподіл температурного поля в циліндричній геометрії та визначена термальна доза в приповерхневій ділянці м'яких тканин шиї.

Ключові слова: комп'ютерне моделювання, термодоза, гіпертермія.

Вступ. Дана робота присвячена комп'ютерному моделюванню температурного поля в циліндричній геометрії при проведенні поверхневої гіпертермії в ділянці шиї. Використання гіпертермії є суттєво важливим за необхідності у зниженні радіаційної дози при лікуванні ракових пухлин, що знаходяться поблизу органів особливо чутливих до дії радіації (спинний мозок, щитоподібна залоза). Ефективність дії гіпертермії визначається термальною дозою, яку отримує тканина [2]. Контроль за термальною дозою може виконуватися безпосередньо за допомогою зовнішніх та внутрішніх температурних сенсорів або розраховуватися на основі термофізичних властивостей тканин, що знаходяться під дією гіпертермії. Числове моделювання дозволяє швидко визначати тривалість процедури і уникати використання внутрішньотканинних зондів, анестезії та створення дискомфорту пацієнтові.

Мета дослідження. Визначити величину температури в кожній точці шиї та тривалість її дії під час проведення поверхневої гіпертермії, та провести підрахунок теплової дози, що отримують м'які тканини шиї.

Матеріал і методи. Комп'ютерний розрахунок проводився на комп'ютері TOSHIBA з операційною системою Windows XP. У роботі використовувалося програмне забезпечення MATLAB компанії MathWorks (Natick, MA, USA). Розглянуто випадок циліндричної геометрії для рішення рівняння біотеплового переносу з наступними граничними умовами: 1. Початкова температура м'яких тканин, включаючи центральну ділянку шиї поблизу спинного мозку, дорівнювала 37 °С. 2. Температура шкіри на поверхні шиї приймалась рівною 20 °С, а в ділянці дії гіпертермічного аплікатора - 41°С. 3.Температура навколишнього середовища дорівнювала 20 °С. Гіпертермічний аплікатор прикладено до лівої передньої частини шиї. Вибір циліндричної геометрії зумовлений типовою симетрією шиї (рис. 1).

Для розв'язання задачі створено програмний код і розв'язано рівняння біотеплового переносу Пене за допомогою методу кінцевих прирощень [3]:

$$\rho_t \cdot c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(\nabla K_t T) + \dot{Q}_m(r,t) + \dot{Q}_b(r,t), \quad (1)$$

T (r, t) - температура м'якої тканини у точці з радіус-вектором r у момент часу t, c_t - питома теплоємність м'якої тканини, ρ_t - густина м'якої тканини, K_t - коефіцієнт теплопровідності м'якої тканини. При циліндричній симетрії і при постійних та однорідних термофізичних параметрах тканин, вид рівняння спрощується:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} = K_t \frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r \cdot \frac{dT(r,t)}{dr}\right) + \dot{Q}_m(r,t) + \dot{Q}_b(r,t), \quad (2)$$

де $Q_m(r,t)$ - об'ємна густина тепла, що виділяється внаслідок метаболізму в одиницю часу. Наступний член рівняння:

$$\dot{Q}_b = \rho_b c_b \cdot \dot{V}(T_A - T_V), \quad (3)$$

це об'ємна густина тепла, що поглинається в одиницю часу завдяки перфузії крові, c_b, ρ_b – питома теплоємність та густина крові, T_A, T_V- температура артеріальної та венозної крові, V - об'ємний коефіцієнт перфузії крові. Останні два терміни в рівнянні (2) вносять несуттєві зміни до розподілу температури в ділянці шиї порівняно з тепловим потоком, що йде від джерела гіпертермії і в даній моделі не розглядаються. Зокрема, при типовій базовій метаболічній активності людини в 1500 *ккал/день* (6279 *kJ/day*) і середньому об'ємі людського тіла у 7×10^{-2} м^3 , усереднена об'ємна густина тепла, що виділяється внаслідок метаболізму в одиницю часу Qm(r,t) має порядок 10^3 *J/ s·м*^{3} , що значно менше за інші терміни у рівнянні (2). Шия відноситься до частини тіла, де різниця в температурі між артеріальною і венозною кров'ю незначна і, у першому наближенні, термін Q_b у рівнянні (2) може бути проігнорований у рамках даної моделі. У результаті цих припущень рівняння теплопереносу приймає наступний вигляд:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} = K_t \frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r \cdot \frac{dT(r,t)}{dr}\right) \quad (4).$$

Дані для термофізичних параметрів [1, 4], що використовувалися при розрахунках, наведені у таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначена залежність розподілу температурного поля в середині м'яких тканин шиї від часу. Результати представлені на діаграмах, які відповідають різним проміжкам часу від початку гіпертермії (рис. 2). Як видно, зона підвищеної температури спочатку поширюється від поверхні гіпертермічного аплікатора до центральної ділянки шиї. З часом, внаслідок теплових втрат через поверхню шиї, температура в м'яких тканинах знижується.

Проведено розрахунок величин температури в товщі м'яких тканин шиї при проведенні поверхневої гіпертермії. Отримані результати для залежності теплового поля від часу дають можливість підрахунку термальної дози, що отримує будь-яка ділянка шиї (рис. 3). Зокрема ділянка шиї у приповерхнемому шарі (3,0 см у глибину) при типовій тривалості гіпертермії в 45 хвилин. Глибина 3 см є типово граничною для дії поверхне-

Рис. 1. Типова геометрія шиї. (Фото *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006538)

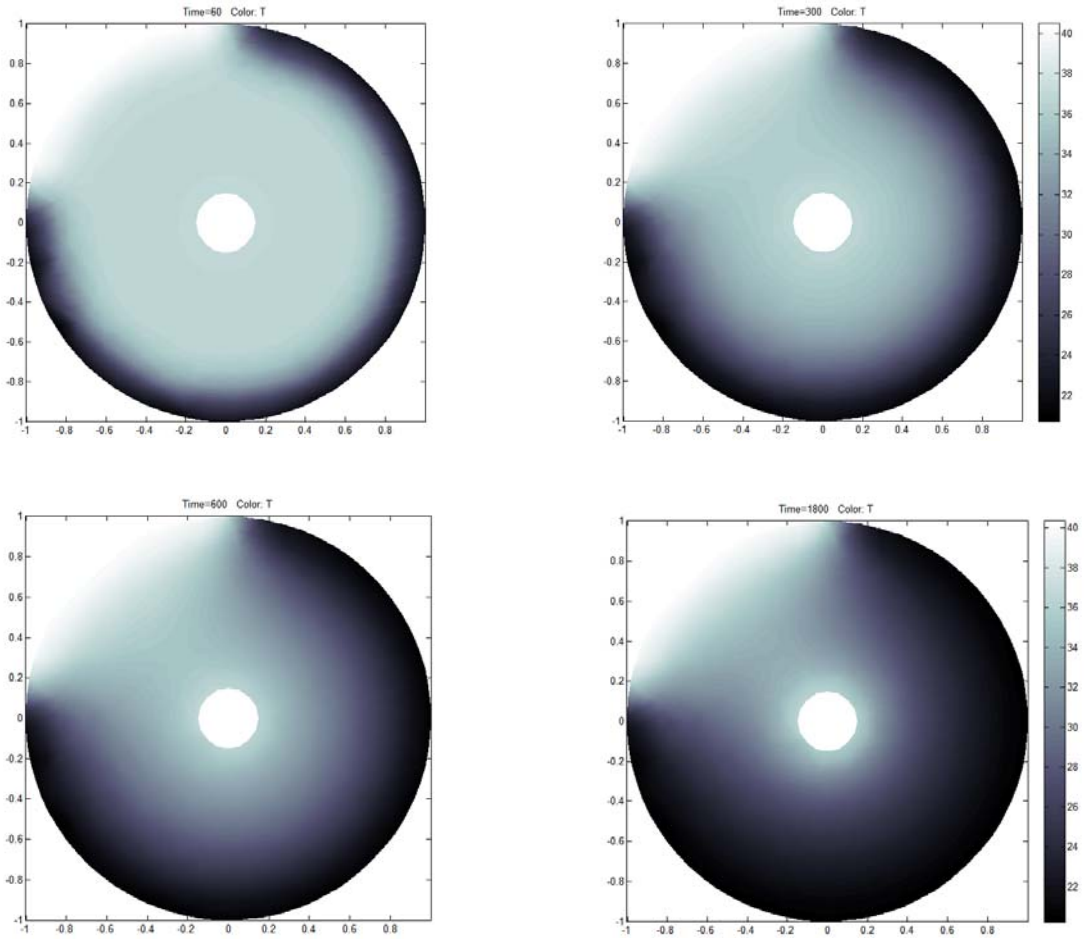

Рис. 2. Динаміка зміни розподілу температури всередині м'яких тканин шиї під час проведення поверхневого теплового опромінення. Діаграми відповідають 1, 5, 10, та 30-хвилинним інтервалам з початку проведення процедури. Темні ділянки відповідають нижчим температурам, світлі ділянки відповідають вищим температурам. Діапазон температур простягається від 20 °C до 41 °C .

Таблиця

Термофізичні параметри для різних типів тканин людини

Тип тканини	Тепло-провідність K_t, (W/m-K)	Густина ρ_t, $(kg/m^3)\times10^3$	Питома теплота c_t, $(J/kg\text{-}K)\times10^3$
М'язи, м'які тканини	0,38-0,54	1,01-1,05	3,6-3,8
Вода @ 37 °*C*	0,63	0,99	4,2
Ракова тканина	0,778	1,66	2,54
Жир	0,19-0,20	0,85-0,94	2,2-2,4

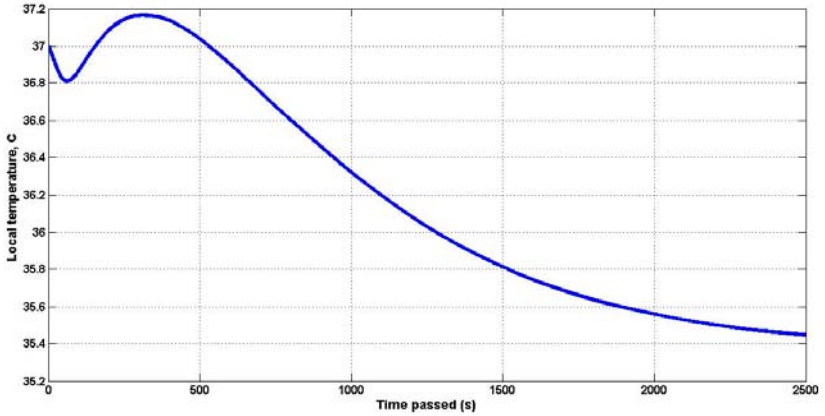

Рис. 3. Графік зміни температури (у градусах Цельсія) з часом (у секундах) у контрольній точці м'яких тканин шиї (на відстані 3,0 см від гіпертермічного аплікатора)

вої гіпертермії. Термальна доза, що отримує контрольна ділянка, дорівнює 0,29 еквівалент-секундам. Згідно з даними літератури, доза, необхідна для термальної коагуляції м'яких тканин, дорівнює 250 еквівалент-секундам [1].

Висновки

1. Як показують розрахунки, у межах запропонованої моделі, м'які тканини не отримують термальної дози достатньої для термальної коагуляції.

2. Упродовж курсу гіпертермії відбувається поступове зниження температури в референсній точці. Діаграми температурного поля показують, що суттєвий внесок у теплові втрати вносить тепловіддача через поверхню шиї.

3. Використання теплоізолюючого шару (бандажу) навколо шиї дозволило б значно підвищити термодозу, що отримують м'які тканини шиї.

Перспективи подальших досліджень. Напрямок подальшого дослідження може включати наближення комп'ютерної моделі до клінічних ситуацій з урахуванням кровообігу в основних кров'яних судинах шиї та неоднорідностях у властивостях тканин, анатомії пацієнта, електромагнітного або ультразвукового полів у разі використання відповідних аплікаторів, позиції та розміру пухлини на основі радіологічної томографії. Використання циліндричної геометрії, що була використана в даній роботі, можливе також для випадку гіпертермії верхніх та нижніх кінцівок.

Література

1. Horsman M.R. Tissue physiology and the response to heat / M.R. Horsman // Int. J. Hyperthermia. – 2006. – Vol. 22. – P. 197-203.
2. Moros E.G. Physics of Thermal Therapy: Fundamentals and Clinical Applications. Imaging in Medical Diagnosis / E.G. Moros [editor]. –N.Y.: Taylor & Francis, 2012. – P. 375.
3. Real-time monitoring of radiofrequency ablation of liver tumors using thermal-dose calculation by MR temperature imaging: initial results in nine patients, including follow-up / M. Lepetit-Coiffé, H. Laumonier, O. Seror [et al.] // Eur. Radiol. – 2010. – Vol. 20. – P. 193-201.
4. Shih T.-Ch. Effect of effective tissue conductivity on thermal dose distributions of living tissue with directional blood flow during thermal therapy / T.-Ch. Shih, H.-S. Kou, W.-L. Lint // Int. Comm. Heat Mass Transfes. – 2002. – Vol. 29. – P. 115-126.

РАСЧЁТ ТЕРМАЛЬНОЙ ДОЗЫ В ЦИЛЛИНДРИЧЕСКОЙ ГЕОМЕТРИИ ВО ВРЕМЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ШЕИ

В.М. Нагирняк

Резюме. Использование гипертермии позволяет снизить радиационную дозу при лечении онкологических больных с помощью лучевой терапии. При проведении гипертермии раковой опухоли, важным является определение термальной дозы, которую она получает. Одним из методов её определения является числовой расчёт с использованием термофизических свойств ткани. В работе проведён расчёт теплового поля в цилиндрической геометрии и определена термальная доза в приповерхностной области мягких тканей шеи.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, термодоза, гипертермия.

A CALCULATION OF A THERMAL DOSE IN CYLINDRICAL GEOMETRY DURING SUPERFICIAL HYPERTHEMIA OF THE NECK

V.M. Nahirniak

Abstract. Using hyperthermia enables to diminish the radiation dose, while treating oncologic patients by means of radiation therapy. While carrying out hyperthermia of a malignant tumor in the soft tissues it is important to determine thermal dose it undergoes. One of the methods of its determination is a numerical calculation, taking into account thermo-physical properties of tissue. The paper deals with a performance of a calculation of a thermal field in cylindrical geometry and a thermal dose determination in the superficial region of the soft tissues of the neck.

Key words: computer simulation, thermal dose, hyperthermia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.П. Унгурян

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 111-114

Надійшла до редакції 31.05.2013 року

Ювілеї

Безруков Леонід Олексійович

(до 75-річчя з дня народження)

Третього вересня відсвяткував свій 75-літній ювілей професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Леонід Олексійович Безруков. Не одне покоління науковців та педіатрів-практиків вдячне своєму талановитому Вчителю, який на правду вважається фундатором сучасної педіатричної школи на Буковині. Слова безмежної вдячності лунають на адресу ювіляра і від сотень маленьких буковинців та їх батьків, які завдячують Лікарю від Бога врятованим життям та збереженим здоров'ям.

А розпочинав свою трудову діяльність після закінчення у 1963 р. Харківського медичного університету Леонід Олексійович на Волині, працюючи два роки лікарем-педіатром у селищі Торчин. Місцеві мешканці до тепер добре пам'ятають молодого ерудованого лікаря-початківця, якому навіть через півстоліття довіряють здоров'я своїх внуків та правнуків, долаючи для консультацій не одну сотню кілометрів, звертаючись у складних випадках за допомогою та надією до ювіляра аж у Чернівцях.

Отримавши безцінний досвід практичної роботи, Л.О. Безруков продовжує навчання в аспірантурі на кафедрі педіатрії Київського медичного інституту під керівництвом видатного вченого – професора І.М. Руднєва. Після успішного захисту кандидатської дисертації, виконаної під керівництвом професорів І.М.Руднєва та А.Ю.Вершигори, що присвячувалася інфекційно-алергічним процесам у дітей, Леонід Олексійович продовжив роботу на цій кафедрі до 1975 року. Упродовж 1975-1980 рр. Леонід Олексійович працює імунологом в Інституті клінічної та експериментальної хірургії м. Києва, а в період 1980-1983 рр. – доцентом кафедри педіатрії №3 КМАПО ім. Шупика під керівництвом професора Ж.П. Гудзенко.

У цей період Л.О. Безруков стоїть у витоків дитячої алергології в Україні, проводить масштабні алергологічні та імунологічні дослідження, багато консультує і практикує. Організаторські зусилля Безрукова Л.О., як першого дитячого алерголога України, спрямовані на створення структури служби дитячої алергологічної допомоги в Україні та м. Києві.

У 1983 р. Л.О. Безруков переїжджає до м. Чернівці, де призначений завідувачем кафедри дитячих хвороб Чернівецького медичного інституту, та одразу розпочинає активну та широкомасштабну наукову, лікувальну та педагогічну роботу. У 1990 році в Києві він успішно захищає докторську дисертацію на тему «Бронхообструктивний синдром при гострих респіраторних інфекціях у дітей раннього віку».

Упродовж 26 років (з 1983 по 2009 роки) у Чернівецькому медичному інституті (пізніше – Буковинській державний медичній академії та Буковинському державному медичному університеті наразі) Л.О.Безруков завідує кафедрою педіатрії та дитячих інфекційних хвороб.

За цей період кафедра дає початок створенню нових кафедр педіатричного спрямування на теренах Буковинського медичного університету – так, у 1994 році створено кафедру пропедевтики дитячих хвороб і у 2000 році – кафедру факультетської педіатрії (нині – педіатрії та медичної генетики).

Під керівництвом Леоніда Олексійовича співробітники кафедри ретельно вивчають питання етіопатогенезу, клініки, діагностики, лікуван-

ня та прогнозу захворювань органів дихання (бронхообструктивний синдром, бронхіальна астма, гострі пневмонії), питання невідкладної допомоги та інтенсивної терапії в педіатрії, значну увагу приділяючи дослідженням екологічно-залежних захворювань у дітей. За ініціативи Леоніда Олексійовича кафедра займається активною міжнародною діяльністю, співробітники брали активну участь у роботі міжнародних наукових конференцій у Польщі, Франції, Німеччині, Росії.

Під керівництвом професора Л.О. Безрукова виконано й успішно захищені 21 кандидатська та 3 докторські дисертаційні роботи. У 2009 році ім'я професора Леоніда Олексійовича Безрукова поповнило лави Почесних членів Київського товариства дитячих лікарів. Наукову та педагогічну діяльність Леонід Олексійович поєднує з великою науково-організаційною роботою, оскільки він є незмінним головою Чернівецького осередку Асоціації педіатрів України та багато працює над підвищенням кваліфікації лікарів клінічної бази та Чернівецької області.

Леонід Олексійович – цікавий співрозмовник, інтелігентна чутлива людина, ерудований лектор, талановитий педіатр, чудовий керівник та видатний науковець. Колектив кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб та педіатрична громадськість Буковини щиро вітає ювіляра, бажає міцного здоров'я та довгих років творчої професійної активності!

Редколегія журналу приєднується до привітань і зичить поважному ювілярові міцного здоров'я, вірних друзів, родинного добробуту, творчого натхнення та невичерпної енергії для подальших наукових звершень!

Петро Мефодійович ЛЯШУК

(до 80-річчя від дня народження)

Народився Петро Мефодійович Ляшук 29 серпня 1933 р. у сім'ї малоземельних селян на Тернопільщині. Після закінчення семирічної школи з похвальною грамотою вступив до медичного училища, яке закінчив з відзнакою, увійшов до 5 % випуску і був направлений для подальшого навчання. У 1959 р. закінчив Чернівецький державний медичний інститут (нині – університет) з відзнакою. Після дворічної практичної роботи і очної аспірантури при кафедрі внутрішніх хвороб він працює в Almamater.

У 1965 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Функциональное состояние коры надпочечников и симпато-адреналовой системы у больных ревматическими пороками сердца с недостаточностью кровообращения». З 1969 р. – доцент на кафедрі «Внутрішні хвороби», а з 1969 р. – доцент з курсу ендокринології, завідувач курсу. Діапазон наукової та практичної діяльності різноплановий: ендокринологія, кардіологія, пульмонологія, неврологія, гастроентерологія.

За 55 років роботи ним опубліковано понад 450 наукових праць (самостійно і в співавторстві), з-поміж них 36 книг (монографій, навчальних посібників); 6 навчально-методичних брошур; 70 рідкісних захворювань та синдромів (виданих окремим збірником), 55 рецензій на монографії та підручники. Один із посібників опублікований у Німеччині (Klinischeendocrinologie, Hannover, 1998). Автор і співавтор 43 посвідчень на раціоналізаторські пропозиції. Був учасником багатьох українських з'їздів і конференцій з проблем ендокринології. П.М. Ляшук вміло поєднував педагогічну, наукову, лікарську та громадську діяльність, це терапевт-ендокринолог широкого профілю. Він зробив певний внесок у розвиток та становлення ендокринологічної служби на Буковині, ним проконсультовано тисячі хворих Чернівецької і сусідніх областей. Підготував низку лікарів-інтернів і чотирьох клінічних ординаторів. Працював секретарем ученої ради університету, заступником декана факультету підвищення кваліфікації лікарів, заступником голови молодих учених ВНЗу (на громадських засадах). Виконував профспілкову і партійну роботу, обирався депутатом Чернівецької міської ради, головою дільничної виборчої комісії, членом правління товариств ендокринологів України та області.

Окремою сторінкою плідної і багатогранної діяльності П.М. Ляшука є його робота на посаді головного редактора багатотиражної газети університету «Для вашого здоров'я». Член Національної спілки журналістів України, автор 250 публіцистичних і науково-популярних статей на сторінках центральних і обласних газет, які видано двома книгами: «Публіцистичні роздуми», «Цікаво про різне».

За сумлінну працю та високий професіоналізм нагороджений грамотами Міністерств охорони здоров'я, освіти, культури і мистецтв України, Чернівецької облдержадміністрації, Буковинського медуніверситету. Він є Лауреатом облас-

ної премії ім. Омеляна Поповича, портрет занесений до обласної дошки Пошани, до Книги Пошани університету, нагороджений медаллю «Ветеран праці».

Уже 20 років, перебуваючи на заслуженому відпочинку, доцент П.М. Ляшук не пориває творчих зв'язків з університетом, кафедрою, видає книги, публікує наукові та публіцистичні статті, консультує пацієнтів на благодійних засадах.

Колектив кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, редколегія журналу «Буковинський медичний вісник» і редакція газети «Для вашого здоров'я» щиро вітають Петра Мефодійовича зі славним ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, людського щастя, творчого довголіття.

Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії» (10-11 жовтня 2013 року, м. Чернівці)

УДК 616.61+616.379-0.08.64].092:622.016

М.С. Акентьєва

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено ефективність впливу аторвастатину на рівень трансформуючого фактору роста (ТФР-β_1), β_2-мікроглобуліну (β_2 МГ) крові і сечі та показники ліпідного спектра крові у хворих на діабетичну нефропатію (ДН) із супутнім ожирінням. Встановлено значне зростання рівня даних показників у пацієнтів із ДН та супутнім ожирінням. Виявлено сильну позитивну кореляцію між досліджуваними показниками в пацієнтів із ДН. Наводяться результати цих досліджень до лікування та через три місяці лікування аторвастатином.

Ключові слова: діабетична нефропатія, трансформуючий фактор росту β_1, β_2-мікроглобулін, ожиріння, аторвастатин.

Вступ. Цукровий діабет – тяжке прогресуюче захворювання, що має високий ризик розвитку макро- та мікросудинних ускладнень. Діабетична нефропатія (ДН) є одним із найсерйозніших мікроваскулярних ускладнень цукрового діабету [4, 6]. Незважаючи на те, що за останні роки досягнуто значних успіхів у розумінні розвитку патофізіологічних механізмів цукрового діабету, захворювання і надалі залишається значною медичною й соціальною проблемою, а ефективність лікування ДН не можна вважати задовільним [1, 3, 5, 7]. Зважаючи на те, що ранні прояви ураження нирок проходять без виражених клінічних симптомів, існує велика необхідність використання спеціальних діагностичних підходів і методів їх виявлення для проведення своєчасного та адекватного лікування з метою запобігання подальшому прогресуванню патологічних проявів діабетичної нефропатії та розвитку термінальних стадій ниркової недостатності [6, 7].

На сьогодні близько 80 % пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризуються надлишковою масою тіла або ожирінням. Негативний вплив надлишкової маси тіла на функцію нирок ще недостатньо вивчений, але дисліпідемія, яка супроводжує ожиріння, є одним із чинників ризику розвитку ДН [1, 8].

В останні роки встановлено, що у виникненні ДН важливу роль відіграють фактори росту. Найбільш вивченим ростовим фактором є ТФР-β_1, який належить до протизапальних цитокінів. Гіперглікемія стимулює підвищений синтез та накопичення в нирках даного фактора росту, надлишкова активність якого може призводити до гіперпроліферативних процесів.

β_2 МГ – це білок поверхневих антигенів клітинних ядер. Визнаний одним із ранніх маркерів порушення функції нирок при діабетичній нефропатії.

Мета дослідження. Визначити ефективність впливу аторвастатину на рівень ТФР- β_1 та β_2 МГ крові та сечі та показники ліпідного спектра крові у хворих на діабетичну нефропатію із супутнім ожирінням.

Матеріал і методи. Для дослідження було відібрано 112 хворих на ЦД 2-го типу віком від 42 до 65 років із тривалістю захворювання до 15 років, які перебували на лікуванні або обстеженні в нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні та ендокринологічному диспансері м. Чернівці протягом 2008-2012 років. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у всіх обстежених пацієнтів становила не менше 90 мл/хв, що, згідно з класифікацією, ухваленою на 2-му з'їзді нефрологів України (2005), відповідає 1 стадії ХХН.

Всіх пацієнтів розподілено на чотири групи: До 1-ї групи увійшли хворі на ДН III ст. з ожирінням 1 ст. (27 осіб), до 2-ї групи – хворі на ДН III ст. з ожирінням 2 ст. (25 осіб), 3-тю групу склали 32 пацієнти з ДН IV ст. з ожирінням 1 ст., а до 4-ї групи увійшло 28 пацієнтів із ДН IV ст. та ожирінням 2 ст. Групу контролю склали 23 практично здорових особи. Критеріями включення в дослідження були: HbA1c≥7,0 %, ІМТ >30 кг/м^2, АТ не більше 140/90 мм рт.ст., ШКФ не менше 90 мл/хв, ліпідний статус характеризувався дисліпідемією змішаного типу. Крім загальноклінічних методів обстеження, всім пацієнтам визначали вміст ТФР- β_1 у крові та β_2 МГ крові й сечі. Дослі-

дження проводили в динаміці (до лікування та через три місяці відповідної терапії).

Аторвастатин призначався в дозі 40 мг/добу до досягнення цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності ≤ 2,5 ммоль/л, після чого дозу аторвастатину знижували до 10 мг/добу та застосовували протягом трьох місяців.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою статистичних програм „Excel 5.0" із визначенням стандартних відхилень, середньої величини, довірчого інтервалу. Для вірогідності різниці між групами застосовували коефіцієнт Стьюдента (t). Вірогідними визнавалися відмінності між групами за рівня значимості при p<0,05. Проведене дослідження виконане відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічно-лабораторних показників обстежених пацієнтів показав порушення ліпідного обміну сироватки крові у вигляді вірогідного збільшення рівнів ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ на тлі зниження ХС ЛПВЩ порівняно з показниками в практично здорових осіб (p<0,05), а також підвищення рівня ТФР-β_1 у крові хворих на діабетичну нефропатію порівняно з показниками в практично здорових осіб (p<0,05) (табл. 1). Найвищим цей показник був у групі хворих на діабетичну нефропатію IV стадії з ожирінням II ступеня (p<0,05). Необхідно відмітити, що показники цієї групи вірогідно відрізнялися від відповідних його значень у всіх інших групах пацієнтів. Виявлено підвищення рівнів β_2 МГ крові та сечі в пацієнтів з діабетичною нефропатією, при чому біль-

Таблиця 1

Клінічно-лабораторна характеристика хворих на діабетичну нефропатію III та IV ст. на тлі ожиріння до проведеного лікування (M±m)

Показники	Контрольна група	Діабетична нефропатія III ст.		Діабетична нефропатія IV ст.	
	n=23	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.
		n=27	n=25	n=32	n=28
ХС, ммоль/л	4,55±0,42	6,52±0,31*	7,01±0,21*	7,15±0,27*+	7,25±0,31*+
ТГ, ммоль/л	1,23±0,13	1,3±0,44*	1,71±01*	2,07±0,21*+	2,9±0,51*+
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,03	1,08±0,18	1,01±0,11*	0,86±0,22*+	0,71±0,04*+
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,81±0,11	4,91±0,21*	5,30±0,28*	6,24±0,23*+	6,78±0,12*+
ТФР-ß$_1$(пг/мл)	56,13±7,62	92,19±5,7*	95,34±5,5*	111,29±6,31*+	121,19±8,13*+
β_2 МГ крові (мкг/мл)	1,43±0,06	2,10±0,13*	2,11±0,22*	2,13±0,19*+	2,14±0,21*+
β_2 МГ сечі (мкг/мл)	0,07± 0,02	0,26±0,02*	0,26±0,07*	0,27±0,04*+	0,28±0,05*+

Примітка. * p<0,05 –порівняно з показниками в групі контролю; + p<0,05 – порівняно з показниками у хворих на ДН III ст.

Таблиця 2

Клінічно-лабораторна характеристика хворих на діабетичну нефропатію III та IV ст. на тлі ожиріння після лікування аторвастатином (M±m)

Показники	Контрольна група	Діабетична нефропатія III ст.		Діабетична нефропатія IV ст.	
	n=23	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.
		n=27	n=25	n=32	n=28
ХС, ммоль/л	4,55±0,42	5,02±0,42*	5,41±0,41*	5,65±0,17*+	5,95±0,31*+
ТГ, ммоль/л	1,23±0,13	1,12±0,45*	1,31±0,12*	1,37±0,21*+	1,33±0,42*+
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,03	1,38±0,27	1,31±0,11*	1,39±0,32*+	1,29±0,02*+
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,81±0,11	1,89±0,11*	2,23±0,18*	2,24±0,21*+	2,28±0,42*+
ТФР-ß1(пг/мл)	56,13±7,62	89,19±5,27*	91,24±2,15*	98,29±5,31*+	101,19±2,13*+
β_2 МГ крові (мкг/мл)	1,43±0,06	1,10±0,11*	1,41±0,24*	1,54±0,19*+	1,95±0,22*+
β_2 МГ сечі (мкг/мл)	0,07± 0,02	0,06±0,02*	0,06±0,09*	0,17±0,02*+	0,18±0,06*+

Примітка. * p<0,05 –порівняно з показниками в групі контролю; + p<0,05 – порівняно з показниками у хворих на ДН III ст.

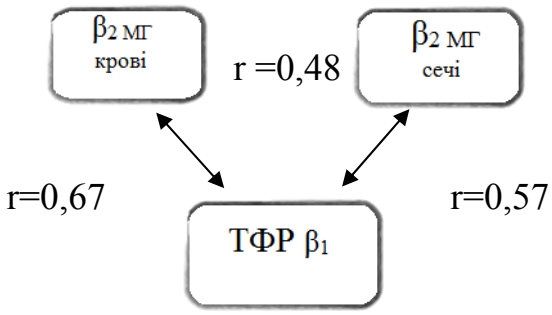

Рис. 1. Схема кореляційних взаємозв'язків між ТФР- β_1, β_2 МГ крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію

шою мірою у хворих на діабетичну нефропатію IV стадії ($p<0,05$) (табл. 1).

При аналізі показників ТФР-β_1, β_2-мікроглобуліну крові та сечі в пацієнтів з ДН III та IV ст. нами виявлені кореляційні зв'язки між ними: між показниками ТФР-β1 та β_2 МГ крові ($r=0,67$); між показниками ТФР-β_1 крові та β_2 МГ сечі ($r=0,57$) і між β_2 МГ крові та сечі ($r=0,48$) (рис. 1).

Після проведеного лікування аторвастатином у всіх пацієнтів нормалізувалися чи наближалися до норми показники ліпідного спектра. Виражене зниження відбулося з боку показників ТФР- β_1 ($p<0,001$) у всіх групах пацієнтів. Рівні β_2-мікроглобуліну крові та сечі нормалізувалися у хворих на ДН III ст. та вірогідно знизилися в пацієнтів із ДН IV ст. Клінічно це проявилося зниженням рівня протеїнурії та деякою позитивною динамікою в загальному стані пацієнтів.

Отже, результати дослідження показали значний позитивний вплив на корекцію ліпідного спектра крові та просклеротичного ростового фактора ТФР-β_1, а також на баланс β_2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих на ДН.

Висновки

1. У хворих на діабетичну нефропатію спостерігається значне підвищення вмісту трансформуючого фактору роста-β_1 у крові та β_2–мікроглобуліну крові та сечі.

2. Виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між сироватковими рівнями трансформуючого фактора роста-β_1 та β_2–мікроглобуліну ($r=0,67$), трансформуючого фактора роста-β_1 крові та β_2–мікроглобуліну сечі ($r=0,57$) та β_2-мікроглобуліну крові та сечі ($r=0,48$).

3. У результаті тримісячної терапії аторвастатином виявлено вагоме зниження вмісту ТФР-β_1 у крові та β_2-мікроглобуліну крові та сечі.

Перспективи подальших досліджень. Вивчатимуться віддалені результати застосування аторвастатину у хворих на діабетичну нефропатію.

Література

1. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння — епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Г.Г. Слободянюк // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 2. – С. 50-55.
2. Дудар І.О. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / І.О. Дудар // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 9-10. – С .46-50.
3. Колина И.Б. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению / И.Б. Колина // Леч. врач. – 2012. – № 1. – С. 24-27.
4. Лобода О.М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О.М. Лобода, І.О. Дудар // Здоров"я України. – 2010. – № 9-10. – С. 46-50.
5. Лобода О.М. Прогресування діабетичної хвороби нирок: клінічні та імунологічні аспекти / О.М. Лобода, І.О. Дудар, В.Є. Дріянська // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2009. – № 4 (24). – С. 8-17.
6. Михальчук Л.М. Діабетична нефропатія: погляд на проблему / Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов // Междунар. эндокрин. ж. – 2009. – № 3 (21). – С. 23-25.
7. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В.І. Паньків // Практ. ангиол. – 2007. – № 5. – С. 31-33.
8. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет // Н.Г. Прудиус, М.В. Власенко, Н.І. Гуріна [та ін.] // Междунар. эндокрин. ж. – 2010. – № 8. – С. 32-36.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

М.С. Акентьева

Резюме. Изучена эффективность влияния аторвастатина на уровень ТФР-β_1 и β_2-микроглобулина крови и мочи и показатели липидного спектра крови у больных диабетической нефропатией с сопутствующим ожирением. Установлено значительное повышение уровня данных показателей у пациентов с ДН и сопутствующим ожирением. Обнаружено сильно положительную корреляцию между исследуемыми показателями у пациентов с ДН. Приводятся результаты этих исследований до лечения и через три месяца лечения аторвастатином.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, трансформирующий фактор роста β_1, β_2-микроглобулин, ожирение, аторвастатин.

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT FOR PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND ACCOMPANYING OBESITY

M.S. Akentieva

Abstract. The efficacy of the effect of atorvastatin on the level of TGF-β_1 and β_2-microglobulin in the blood and urine and the blood lipid profile in patients with diabetic nephropathy (DN) associated with obesity has been studied. A significant increase in these parameters in patients with DN and accompanying obesity has been established. A strong positive correlation between parameters under study in patients with DN. The results of these studies before treatment and after 3 months of treatment with atorvastatin are presented.

Key words:diabetic nephropathy, transforming growth factor-β_1, β_2-microglobulin, obesity, atorvastatin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 119-122

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

УДК 616.314.18-002.4-77-06:616.33-002

О.Б. Бєліков, О.І. Рощук

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАЛЕВИМИ ПРОТЕЗАМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено основні показники стоматологічного статусу у хворих на H. pylori-асоційований хронічний неатрофічний гастрит при протезуванні незнімними металевими протезами. Персистенція H. pylori в ротовій порожнині та наявність протезів із металевими включеннями обтяжують перебіг вже наявних запальних захворювань пародонта та викликають нові структурні та функціональні порушення як тканин пародонта, так слизової оболонки шлунка.

Ключові слова: незнімні металеві протези, хронічний гінгівіт, пародонтит, хронічний гастрит, H. pylori.

Вступ. Одним з основних завдань сучасної стоматології є вирішення проблеми втрати зубів та відновлення жувальної функції шляхом виготовлення знімних та незнімних конструкцій [8]. Однак в умовах захворювань пародонта, які трапляються при патології ШКТ у 68-90 % обстежуваних пацієнтів, якість протезування залишається низькою [5]. Гінгівіт та пародонтит при хронічному гастриті (ХГ) мають переважно генералізований характер із прогресуванням патологічного процесу в пародонті та частими загостреннями, які збігаються із загостреннями ХГ [6]. Контамінацію H. pylori в ротовій порожнині вважають джерелом інфікування та реінфікування слизової оболонки шлунка (СОШ), що може призвести до розвитку H. pylori-асоційованого ХГ [2], а також враховують як фактор, що впливає на розвиток і перебіг стоматологічних захворювань (хронічного катарального гінгівіту, хронічного пародонтиту), сприяє погіршенню карієсогенної ситуації [2, 7, 10, 11].

Втрата зубів при пародонтиті спостерігається в 4-6 разів частіше, ніж при карієсі та його ускладненнях [1], тому проблема протезування, ускладнена захворюваннями тканин пародонта, не втрачає своєї актуальності [9]. Крім того, ортопедичне лікування, що не тільки заміщує дефекти зубних рядів, а й відновлює їх функціональну повноцінність, стає важливою мірою профілактики виникнення та рецидивування хронічних захворювань ШКТ [3]. З іншого боку, матеріали, які застосовують для протезування, не завжди є індиферентними як для тканин пародонта, так і для органів травлення [3, 4, 8], що зумовлює актуальність даної проблеми.

Мета дослідження. Визначити патогенетичну роль металевих включень протезів у розвитку захворювань пародонта у хворих на хронічний неатрофічний гастрит, H. pylori-асоційований.

Матеріал і методи. Обстежено 30 хворих на H. pylori-асоційований ХГ у фазі загострення. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від конструкційного матеріалу зубних протезів: I група – 15 осіб, які протезовані металевими протезами, II група – 15 осіб з металокерамічними протезами. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку з незнімними металевими зубними протезами. У всіх пацієнтів вивчали показники поширеності (у %) та інтенсивності карієсу (КПВ), поширеності (у %) та інтенсивності захворювань пародонта (КПІ), гігієнічного стану порожнини рота – індекс

Грін – Верміліона (OHI-S), pH слини. Проводили бактеріоскопічне дослідження зубного нальоту з поверхні зубних протезів (забарвлення за методом Романовського-Гімзи, збільшення в 360 разів), гістологічну візуалізацію H. pylori після забарвлення біоптатів із зубо-ясенних кишень гематоксилін-еозином за методом Гімзи з підрахунком кількості мікробних тіл у п.з. За даними медичних карт стаціонарних хворих, вивчали результати обстеження пацієнтів: дані опитування та фізичного обстеження, зокрема дані лабораторних, ендоскопічного, патогістологічного, імуноферментного та мікробіологічного досліджень, pH-метрії шлункового вмісту. Статистичну обробку даних дослідження проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними медичних карт стаціонарних хворих виявлено, що клінічно-ендоскопічні прояви ВХ шлунка в пацієнтів I групи характеризувалися більш тяжким перебігом, частими рецидивами, високою активністю гастриту (II-III ступінь), наявністю гастро-дуоденальних ерозій (у 40,02 % випадків) та атрофією слизової оболонки шлунка на тлі гелікобактерної інфекції, порівняно з II групою – 26,67 % проти 6,67 % ($p<0,05$). Рівень pH шлункового вмісту на рівні тіла та антрального відділу шлунка нижчий від показника у ПЗО у 2,0 раза ($p<0,05$), що вказує на гіперацидний стан шлункового вмісту.

Відмінностей за поширеністю карієсу в обох групах не виявлено (у середньому 90,0 %), однак даний показник у H. pylori-позитивних осіб перевищив такий у ПЗО в 1,5 раза ($p<0,05$). Показник інтенсивності карієсу зубів за індексом КПВ у пацієнтів I групи був на 28,6 % вищим порівняно з групою контролю ($p<0,05$).

У пацієнтів I групи pH слини був на 12,8 % нижчий порівняно з контрольною групою ($p<0,05$), що, ймовірно, було наслідком наявності шлунково-стравохідного рефлюксу.

У структурі захворювань пародонта в пацієнтів II групи переважали хронічний катаральний гінгівіт (33,3 %) та хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня тяжкості (53,4 %), рідше виявлено пародонтит середнього ступеня тяжкості (13,3 %). У I групі відзначилася більша частота хронічного генералізованого пародонтиту легкого (60,0 %) та середнього ступеня тяжкості (26,7 %).

Значення індексу OHI-S (2,27±0,53) у H. pylori-позитивних пацієнтів перевищувало показник у групі контролю в 4,6 раза ($p<0,05$) і свідчило про незадовільний стан гігієни порожнини рота в даної категорії пацієнтів.

Бактеріоскопічне дослідження зубного нальоту в пацієнтів I групи показало, що в мазках переважає кокова флора у великій кількості.

Гістологічне дослідження біоптатів ясен виявило контамінацію H. pylori легкого ступеня інфікування (15,4±0,90 м.т. у п.з., переважно кокової форми бактерій) у 93,2 % пацієнтів, на відміну від групи контролю – лише в 15 % пацієнтів ($p<0,05$). Однак у чотирьох пацієнтів із діагнозом хронічний пародонтит середнього ступеня тяжкості виявлено H. pylori спіралеподібної форми (тут контамінація була значно вищою: 31,2±1,40 м.т. у п.з., що відповідало середньому ступеню інфікування).

Уреаза H. pylori розщеплює сечовину з утворенням аміаку, чим забезпечує олужнення мембран епітеліоцитів СОШ та слизової оболонки ротової порожнини (СОПР). У шлунку за механізмом зворотного зв'язку відбувається компенсаторна гіперсекреція гастрину, збільшення кислототвірної функції шлунка у 2-3 рази [7], що виявлено в обстежуваних пацієнтів. Таким чином, стан кислототвірної функції шлунка у хворих на ХГ, асоційований із H. pylori, характеризується базальною гіперацидністю та наявністю тенденції до формування гастроезофагеального рефлюксу (ГЕРХ). Закид кислого вмісту в ротову порожнину спричинив зниження pH слини до 6,4 у пацієнтів I групи. Це призводить до зміщення мінералізуючих властивостей слини у бік процесів демінералізації та розвитку карієсу з подальшою втратою зубів. Первинне пошкодження СОПР та ясен H. pylori проявляється симптомами гінгівіту, пародонтиту та афтозним стоматитом [2].

У патогенезі розвитку запальних захворювань пародонта, які виявлені частіше та характеризуються вищою інтенсивністю в пацієнтів із металевими зубними протезами, мають значення наявність металевих включень протезів, а також незадовільні показники гігієни ротової порожнини. Металеві протези більше акумулюють зубний наліт через шершавість поверхні, порівняно з металокерамічними конструкціями. Крім того, металеві включення є ксенобіотиком у ротовій порожнині, відтак підлягають резорбції з металоконструкції в ротову рідину через ряд електрохімічних реакцій, та провокують оксидативний стрес, тобто виступають індукторами запального процесу для тканин пародонта. Новий виток «вадного кола», яке замикається: ГЕРХ, окиснення слини, поглиблення карієсогенної ситуації та запалення пародонта, сприяє подальшій втраті зубів, у тому числі опорних, що створює нові, несприятливі умови для протезування.

Висновки

1. Запальні захворювання пародонта за наявного хронічного H. pylori-асоційованого гастриту є взаємозумовленими захворюваннями, які взаємообтяжують перебіг одне одного.

2. Наявність протезів із металевими включеннями замикає «вадне коло» у схемі патогенезу розвитку захворювань пародонта при супутній патології шлунково-кишкового тракту, тобто обтяжує перебіг вже наявних та викликає нові структурні та функціональні порушення як тканин пародонта, так і слизової оболонки шлунка.

Перспективи подальших досліджень. Визначити величину потенціометричних показників

(різниці потенціалів, сили струму, електричної провідності ротової рідини), які виникають у ротовій порожнині пацієнтів з металевими зубними протезами з опорою на зубах.

Література

1. Балахничев Д.Н. Влияние несъемных ортопедических конструкций на пародонт опорных зубов / Д.Н. Балахничев, Г.Б. Шторина, Ю.С. Соснина // Пародонтология. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 8-10.
2. Воспалительные заболевания пародонта при Helicobacter pylori–ассоциированной гастродуоденальной патологии. Клинико-морфологическое обследование / А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина, Н.В. Булкина [и др.] // Рос. стоматол. ж. – 2008. – № 2. – С. 31-34.
3. Еремин О.В. Состояние пародонта и желудочно-кишечного тракта у пациентов с металлическими зубными протезами / О.В. Еремин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 41.
4. Калякин А.В. Состояние пародонта в зависимости от конструкционного материала несъемных протезов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 976-983.
5. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О.В. Еремин, А.В. Лепилин, Д.В. Каргин [и др.] // Саратов. науч.-мед. ж. – 2009. – № 3. – С. 393-399.
6. Лепилин А.В. Патология пародонта при заболеваниях желудочно–кишечного тракта (обзор литературы) / А.В. Лепилин, А.В. Еремин, Л.Ю. Островская // Пародонтология. – 2008. – № 4. – С. 10-17.
7. Маслова Є.П. Роль гелікобактерної інфекції в розвитку захворювань травного тракту та пародонта / Є.П. Маслова, Ю.М. Ілляшенко, Д.В. Маслов // Клін. та эксперим. патол. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 137-139.
8. Расулов М.М. Роль стальных зубных протезов в патогенезе заболеваний пародонта и развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов / М.М. Расулов, З.А. Курбанова // Современ. ортопед. стоматол. – 2008. – № 10. – С. 50-51.
9. Самтеладзе З.А. Несъемные зубные протезы и их влияние на морфофукциональные характеристики пародонта / З.А. Самтеладзе, В.В. Гемонов, М.В. Малик // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 89-89.
10. Correlation between distribution of Helicobacter pylori in oral cavity and chronic stomach conditions / J. Gao, Y. Li, Q. Wang [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 409-412.
11. Presence of Helicobacter pylori in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases / D.G. Silva, R.H. Stevens, J.M. Macedo [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2010. – Vol. 55, № 11. – P. 896-901.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВЗАИМООТЯГОЩЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

О.Б. Беликов, О.И. Рощук

Резюме. Изучены показатели стоматологического статуса у больных на H. pylori-ассоциированный хронический неатрофический гастрит при протезировании несъемными металлическими протезами. Персистенция H. pylori в полости рта, а также наличие протезов с металлическими включениями отягощают течение уже имеющихся воспалительных заболеваний пародонта и вызывают новые структурные и функциональные нарушения как тканей пародонта, так слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: несъемные металлические протезы, хронический гингивит, пародонтит, хронический гастрит, H. pylori.

DEVELOPMENTAL MECHANISMS AND MUTUAL AGGRAVATION OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN CASE OF CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH METAL DENTURES

O.B. Belicov, O.I. Roshchuk

Abstract. The basic indices of the stomatological status have been studied in patients with chronic H. pylori-associated nonatrophic gastritis with prostheses by fixed metal dentures. H. pylori persistence in the oral cavity and the presence of dentures with metal inclusions aggravate the course of existing inflammatory periodontal diseases and induce new structural and functional disorders in the periodontal tissues and the gastric mucosa.

Key words: fixed metal dentures, chronic gingivitis, periodontitis, chronic gastritis, H. pylori.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 122-124

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

УДК 616.12-008.331.1-009.7-06-074

С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева

ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ВМІСТ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Обстежено 104 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-III стадій, у т.ч. 60 – у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Вивчали показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), стан ендотеліальної функції за сумарним рівнем кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO) у плазмі крові. Встановлено, що у хворих на ГХ та в поєданні з ІХС має місце вірогідне зростання вмісту в крові продуктів ПОЛ, що поглиблюється із прогресуванням ГХ та за наявності ІХС. Вказані порушення супроводжуються пригніченням системи АОЗ, зменшенням рівня кінцевих метаболітів NO у крові хворих на ГХ. У разі поєднання ГХ з ІХС надмірна активація процесів ПОЛ супроводжується підвищеною активністю глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ) та підвищеним вмістом кінцевих метаболітів NO.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, метаболіти NO.

Вступ. Однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології є артеріальна гіпертензія (АГ). В Україні у структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу АГ посідає перше місце. За даними офіційної статистики, 2011 році в Україні зареєстровано більше 12 млн хворих на АГ, що становить близько 30 % дорослого населення [3]. Перебіг АГ та ризик виникнення ускладнень (ІХС, мозкових інсультів, серцевої та ниркової недостатності) тісно пов'язані з наявністю чинників ризику – абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, мікроальбумінурією, гіперінсулінемією чи цукровим діабетом 2-го типу. АГ супроводжується різними ендокринними та метаболічними порушеннями, серед яких підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи РААС, гіперінсулінемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та ін. Зв'язок метаболічних порушень із серцево-судинними захворюваннями доведений у багатьох дослідженнях. Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих АГ, та їх медикаментозної корекції [6].

Патогенез АГ пов'язаний з інтенсифікацією генерування активних форм кисню (АФК) та NO, з наступним розвитком ендотеліальної дисфункції та різнорівневих пошкоджень судини, адгезії активованих запальних клітин до артеріальної стінки, активації прозапальних процесів [9]. Взаємозв'язок між інтенсифікацією генерування АФК і NO та патофізіологією артеріальної гіпертензії доведено багатьма авторами. Вивчення змін, що розвиваються в стінках судин внаслідок неадекватного продукування АФК та NO, необхідні для розробки принципів діагностики та лікування АГ.

Мета дослідження. Вивчити стан ПОЛ й АОЗ, ендотеліальної функції (за сумарним рівнем кінцевих метаболітів NO) та їх взаємозв'язок із показниками антропометрії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріал і методи. Обстежено 104 хворих на ГХ I-III стадій 1-3-х ступенів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному кардіологічному диспансері у 2012-2013 рр., а також зверталися амбулаторно до комунальної медичної установи «Міська поліклініка № 3» м. Чернівці. У 60 осіб ГХ поєднувалася з ІХС. Отримані результати порівнювалися з даними 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Пацієнтам проводилося клінічне та лабораторно-інструментальні обстеження. Антропометричні показники (маса тіла та ріст) визначали за допомогою медичної ваги та ростоміру. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до росту (м) у квадраті. Нормальним вважали ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2. Показники ІМТ 25-29,9 кг/м^2 розцінювали як надлишкову масу тіла, більше 30 кг/м^2 – як ожиріння. Також визначали співвідношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОТ/ОСт). Про наявність ожиріння за абдомінальним типом свідчило ОТ/ОСт більше 0,9 у чоловіків та 0,85 у жінок (WHO, 1999) [49].

Вивчали вміст у крові продуктів ПОЛ – малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів – за методом Ю.А.Владимирова, А.І.Арчакова [1]. Активність глутатіону відновленого (ГВ) досліджували титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена [8], ГП – за методом І.Ф.Мещишена [8], КТ – за методом М.А.Королюка та співавт. [7]. Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) у плазмі крові [12].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за учас-

тю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакетів прикладних програм „Microsoft® Excel® 2000", „STATISTICA ®6.0", „BioStat®" на персональному комп'ютері AMD Athlon XP-1800.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС наведені в таблиці 1.

За результатами дослідження у всіх обстежуваних групах виявлено вірогідне зростання порівняно з контролем рівнів МА в еритроцитах та плазмі крові, що вказує на активацію ПОЛ у хворих на ГХ та в поєднанні з ІХС й збігається з результатами інших досліджень [2, 9].

Високий рівень МА свідчить не лише про інтенсивний метаболізм первинних продуктів ПОЛ, що добре відомо в клініці багатьох хвороб, але також про сповільнене виведення токсичних речовин з організму.

Більш виражена інтенсивність вільнорадикальних процесів спостерігалася у хворих на ГХ ІІ ст. порівняно з хворими на ГХ І ст., та у хворих на ГХ ІІ ст. у поєднанні з ІХС порівняно з хворими на ГХ ІІ ст. без ІХС, про що свідчать вірогідно вищі показники МА в еритроцитах у хворих за наявності ІХС.

Стан оксидативного стресу (ОС) виникає як через посилення утворення вільнорадикальних субстратів, так і внаслідок зниження механізмів АОЗ. Як видно з таблиці 1, вміст ГВ у пацієнтів всіх обстежених груп був вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ І-ІІ ст. також спостерігали пригнічення ферментативної ланки АОЗ, що виявлялося вірогідним зменшенням активності ГП та КТ порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ ІІ ст. у поєднанні з ІХС активність ГП та КТ, навпаки, була вищою, ніж у контролі та у хворих на ГХ ІІ.

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на ГХ ІІ та ІІІ ст. у поєднанні з ІХС вірогідно не відрізнялися між собою.

Відомо [5], що концентрація нітрит- та нітрат-аніонів у крові відображає генерацію NO в організмі. У нашому дослідженні концентрація кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ І-ІІ ст. була вірогідно нижчою ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою. Зниження вмісту кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ можливо зумовлено руйнуванням чи захопленням NO вільними радикалами внаслідок посилення процесів ПОЛ, що було встановлено в обстежених пацієнтів.

У хворих на ГХ ІІ-ІІІ ст. у поєднанні з ІХС вміст кінцевих метаболітів NO практично не відрізнявся від показника контрольної групи.

З метою дослідження показників залежно від ІМТ, хворих на ГХ ІІ ст. та ГХ ІІ ст. у поєднанні з ІХС розподілили на дві підгрупи: з надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29 кг/м^2) та з ожирінням (ІМТ > 30 кг/м^2) (табл. 2). Аналізуючи дані табл. 2, встановлено, що у хворих на ГХ ІІ ст. з ІХС і надлишковою масою тіла (ІМТ = 25-29 кг/м^2) спостерігалося вірогідне зростання вмісту МА в еритроцитах порівняно з пацієнтами на ГХ ІІ ст. із надлишковою масою тіла без ІХС. Вміст МА плазми виявився вірогідно вищим у хворих на ГХ ІІ ст. у поєднанні з ІХС і ожирінням (ІМТ > 30 кг/м^2) порівняно з пацієнтами на ГХ ІІ ст. з ожирінням без ІХС.

Активність ГП була вищою тільки у хворих на ГХ ІІ ст. з ожирінням (ІМТ > 30 кг/м^2) порівняно з контролем та хворими на ГХ ІІ ст. з ІМТ

Таблиця 1

Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену в крові хворих на гіпертонічну хворобу залежно від її стадії та в поєднанні з ішемічною хворобою серця (M±m)

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ГХ			
		ГХ І ст. n=8	ГХ ІІ ст. n=36	ГХ ІІ ст. +ІХС n=15	ГХ ІІІ ст. +ІХС n=45
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,53±0,38	7,70±0,35	9,12±0,31*/**	12,3±0,65*/***	11,24±0,22*
МА плазми, мкмоль/л	2,89±0,36	4,74±0,45*	4,83±0,21*	6,26±0,43 */***	5,78±0,18*
ГВ, ммоль/л	0,76±0,02	0,70±0,07	0,67±0,02*	0,73± 0,04	0,72± 0,02
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	176,49±8,57	158,02±2,86	162,50±4,12	237,7±8,41 */***	232,4±2,87*
КТ, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	15,50±0,78	14,88±0,40	14,25±0,56	21,38± 1,03*/***	19,3±0,50*
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,62±0,40	18,29±0,67	15,64±0,35*/**	22,20± 1,54***	20,41±0,96

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ І стадії ($p<0,05$). *** - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ ІІ стадії

Таблиця 2

Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівень кінцевих метаболітів монооксиду азоту в крові хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та в поєднанні з ішемічною хворобою серця залежно від індексу маси тіла (M±m)

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ГХ II		Хворі на ГХ II стадії з ІХС	
		ІМТ 25-29 кг/м^2, n=12	ІМТ ≥ 30 кг/м^2, n=19	ІМТ 25-29 кг/м^2, n=7	ІМТ ≥ 30 кг/м^2, n=7
1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг/м^2	23,68±0,35	27,96±0,41*	34,35±0,85*/°	27,71±0,43*	35,61±1,33*/¤
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,53±0,38	7,78±0,19*	8,79±0,44*	13,68±1,13*/**	10,23±0,61*/¤
МА плазми, мкмоль/л	2,89±0,36	5,03±0,42*	4,62±0,32*	5,42±0,7*	7,15±0,45*/#
ГВ, ммоль/л	0,76±0,02	0,66±0,02*	0,66±0,02*	0,71±0,04	0,72±0,05
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	176,49±8,57	177,2±6,62	208,3±10,61*/°	242,2±12,17*/**	223,5±6,18*
КТ, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	15,50±0,78	17,15±0,72	15,05±0,69	22,36±1,04*	18,69±0,69*/¤
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,62±0,40	14,36±0,86*	16,96±1,26*	21,55±0,55*/**	22,84±3,35

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); ** - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ 25-29; # - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ≥30; ° - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ 25-29; ¤ - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІХС з ІМТ 25-29

25-29 кг/м^2. У хворих на ГХ II ст. з ІХС обох підгруп спостерігалося достовірне збільшення активності ГП порівняно з контрольною групою та вірогідне в першій підгрупі (ІМТ 25-29 кг/м^2) порівняно з хворими на ГХ II ст. без ІХС.

Вміст кінцевих метаболітів NO виявився достовірно зниженим тільки у хворих на ГХ II ст. (обох підгруп) порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ II ст. з ІХС в обох підгрупах отримано вірогідне збільшення рівнів кінцевих метаболітів NO. Наведені результати можна трактувати, виходячи з позиції, що при подальшому прогресуванні ГХ та приєднанні такої супутньої патології, як ІХС в організмі формується компенсаторна реакція, яка проявляється в надлишковому синтезі нітрит-аніона. Проте підвищення рівня сумарних метаболітів оксиду азоту є свідченням того, що ендотелій судин не здатний адекватно реагувати на ефекти молекули оксиду азоту, що цілком ймовірно при ІХС, оскільки при даній патології відбувається ішемічне ураження судин, яке у свою чергу зменшує їхній функціональний потенціал.

Підвищена активність ГП і КТ та підвищений вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС пов'язані з надмірною активацією ПОЛ порівняно із ГХ II ст. без ІХС. При цьому активація ферментативної ланки АОЗ частково нівелює процеси руйнування і захоплення NO вільними радикалами. Підвищений синтез оксиду азоту або нормальний його вміст за наявності гіперпродукції компонентів ПОЛ, що і спостерігається в нашому дослідженні, може проявляти цитотоксичну дію, пов'язану з утворенням пероксинітритів [10], що може мати і негативні наслідки.

Як відомо, за умов активації процесів ПОЛ на фоні зниження функціонування системи АОЗ відбувається накопичення супероксид-радикала. У результаті взаємодії O_2^- з *NO у*творюється високоактивний сильний окисник – пероксинітрит $(ONOO)^-$ [11]. Пероксинітрит може взаємодіяти з білками, ліпідами, вуглеводами та ДНК і через механізми окиснення та нітрозилювання змінювати структуру та функції цих компонентів, що призводить до оксидативного пошкодження тканин [4].

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу та у поєданні з ішемічною хворобою серця встановлено вірогідне зростання в крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малонового альдегіду плазми та еритроцитів), що поглиблюється із прогресуванням гіпертонічної хвороби та за наявності ішемічної хвороби серця.

2. Вказані порушення супроводжуються пригніченням системи антиоксидантного захисту: у крові знижуються вміст глутатіону відновленого (гіпертонічна хвороба, гіпертонічна хвороба з ішемічною хворобою серця), активність глутатіонпероксидази та каталази (гіпертонічна хвороба I-II ст.), зменшенням рівня кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (гіпертонічна хвороба I-II ст.).

У хворих на гіпертонічну хворобу II ст. у поєднанні з ішемічною хворобою серця підвищена активність глутатіонпероксидази і каталази та підвищений вміст кінцевих метаболітів монооксиду

сиду нітрогену, що відображає надмірну активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів порівняно із гіпертонічною хворобою II ст. без ішемічної хвороби серця.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій нашій роботі будуть вивчені показники прооксидантно-антиоксидантної системи та функції ендотелію у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС у процесі лікування з використанням метаболітотропної та вазоактивної терапії.

Література

1. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Гетьман О.И. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией / О.И. Гетьман, В.В. Гирин // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 3. – С. 89-91.
3. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2012. – 211 с.
4. Кіселик І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І.О. Кіселик, М.Д. Луцик, Л.Ю. Шевченко // Лаб. діагност. – 2001. – № 3. – С. 43-45.
5. Меньщикова Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньщикова // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
6. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М.Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький [та ін.] // Артериал. гипертензия. – 2010. – № 4 (12). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/13618 (24.01.2013).
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, додецония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии / И.Ф.Мещишен // Дис. докт. биол. наук. – Черновцы, 1991. – 254 с.
9. Петринич О.А. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 / О.А. Петринич // Клін. та эксперим. патол. – 2009. – Т. 8, № 3 (29). – С. 74-78.
10. Channon K.M. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury / K.M. Channon, H. Qian, S.E. George // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1873-1881.
11. Lamarque D. Role of oxygen-derived metabolites in the rat gastric mucosal injury induced by nitric oxide donors / D. Lamarque, B.J.R. Whittle // Eur. J. of Pharmacology. – 1995. – Vol. 277. – P. 187-194.
12. Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, R. Huzenga [et al.] // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 892-896.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И СОДЕРЖАНИЕ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С.В. Билецкий, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева

Резюме. Обследовано 104 больных гипертонической болезнью (ГБ) I-III стадий, в т.ч. 60 – в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Изучали показатели пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), состояние эндотелиальной функции по данным суммарного уровня конечных метаболитов монооксида нитрогена (NO) в крови. Установлено, что у больных ГБ и в сочетании с ИБС имеет место достоверное увеличение содержания в крови продуктов ПОЛ, что углубляется по мере прогрессирования ГБ и при наличии ИБС. Указанные нарушения сопровождаются угнетением системы АОЗ, уменьшением уровня конечных метаболитов NO в крови больных ГБ. В случае сочетания ГБ с ИБС чрезмерная активация процессов ПОЛ сопровождается повышенной активностью глутатионпероксидазы и каталазы, нормальным содержанием конечных метаболитов NO.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная защита, метаболиты NO.

INDICES OF PROOXIDANT – ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS AND THE CONTENT OF MONOXIDE – NITROGEN IN THE BLOOD OF PATIENTS, SAFFERING FROM ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

S.V. Bilets'kyi, L.Ya. Koval'chuk, O.A. Petrynych, T.V. Kazanseva

Abstract. The authors have examined 104 patients with essential hypertension (EH) of stage I-III, including 60-in combination with ischemic heart disease (IHD). The indices of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defence (AOD), the state of the endothelial function based on the data of the total level of the terminal metabolites of blood plasma monoxide nitrogen have been studied. It has been established that there occurs a significant increase of the blood content of the LPO products in the EH patients and combined with IHD that is intensified as EH progresses and in the presence of IHD. The above – mentioned disturbances are accompanied with an inhibition of the AOD system, a decrease of the level of NO terminal metabolites in the blood of the EH patients. In case of the combination of EH and IHD an excessive activation of the LPO processes is accompanied with an elevated activity of glutathione peroxidase and catalase, a normal content of terminal NO metabolites.

Key words: essential hypertension, ischemic heart disease, lipid peroxidation, antioxidant defense, NO metabolites.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 125-128

Надійшла до редакції 12.04.2013 року

УДК 616-08+616.366-002-91+616.34-002

Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.М. Толстикова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ГЕПАДИФ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

Резюме. У статті наведено результати оцінки клінічної ефективності препарату «Гепадиф» у комплексному лікуванні хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику в поєднанні з гепатобіліарною патологією. У дослідження включено 43 пацієнти з неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона. Ефективність лікування доведена позитивною динамікою клінічної симптоматики та біохімічних показників крові.

Ключові слова: запальні захворювання кишечнику, гепатобіліарна патологія.

Патологія печінки та жовчовивідних шляхів є одним із найбільш частих проявів при неспецифічному виразковому коліті (НВК) та хворобі Крона (ХК). При цьому часто неможливо провести чіткої межі між ураженням печінки і жовчних проток як варіанта позакишкових проявів хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечнику (ХНЗЗК) та змінами гепатобіліарної системи.

Перебіг ХНЗЗК супроводжується змінами імунної відповіді, дисбалансом цитокінової регуляції, виснаженням системи антиоксидантного захисту, на тлі чого розвивається хронічна інтоксикація з метаболічними порушеннями, які негативно впливають на функціональний стан печінки. Надмірне накопичення вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних патогенетичних механізмів ураження гепатоцитів за рахунок ушкодження ліпідного шару їх клітинних мембран та порушення обміну речовин у печінці. Крім того, ушкодження печінки в пацієнтів з ХНЗЗК може бути наслідком побічної дії препаратів, які застосовуються при основній патології: салазопрепаратів, глюкокортикоїдів, антибіотиків та імунодепресантів [1]. Тому разом із базисною протизапальною та імунокоригувальною терапією до лікувальних комплексів пацієнтів із ХНЗЗК доцільно включати гепатопротектори [2, 3]. Особливий інтерес у цьому напрямку викликає сучасний комплексний гепатопротектор «Гепадиф». Завдяки своєму багатокомпонентному збалансованому складу препарат здатний впливати одразу на кілька патогенетичних ланок захворювань гепатобіліарної системи різної природи.

Так, карнітин, який є однією з основних складових «Гепадифу», сприяє регенерації та проліферації гепатоцитів, запобігаючи некрозу клітин печінки, бере участь у здійсненні трансмембранного транспорту в мітохондріях високомолекулярних жирних кислот. У мітохондріях жирні кислоти піддаються b-окисненню з утворенням ацетилкоензиму А, необхідного для мобілізації жиру з депо, що сприяє зниженню накопичення жиру в гепатоцитах, зменшенню вмісту холестерину та підсиленню утворення лецитину в крові. Крім того, карнітин здатний покращувати енергетичний баланс в організмі та збільшувати його витривалість, підвищувати засвоєння протеїнів, вітамінів, вуглеводів, зберігати запас глікогену в печінці, стимулювати кровотворення та виділення кисню еритроцитами, забезпечуючи захисну дію в умовах гіпоксії [10].

Анаболічні властивості карнітину оротату з активацією білоксинтетичних процесів сприяють регенеративним властивостям препарату та дозволяють його розглядати як засіб для оптимізації парентерального харчування [8].

Отримана з екстракту печінки антитоксична фракція, яка надходить до складу препарату, є набором амінокислот, необхідних для активації метаболічних процесів та перебігу в гепатоцитах хімічних реакцій зі зв'язування та знешкодження токсичних речовин, що забезпечує потужну детоксикаційну дію [9].

Наявність у складі аденозину – ендогенного нуклеозиду, який міститься в усіх клітинах організму, сприяє зниженню тонусу гладеньком'язових клітин, що знаходяться в стінках судин. За рахунок такої вазодилатації покращується надходження кисню до гепатоцитів, що зумовлює антигіпоксичний ефект препарату.

До складу «Гепадифу» надходить і вітамінний комплекс групи В: рибофлавін (В2), піридоксин (В6) та ціанокобаламін (В12), завдяки якому препарат бере участь у нормалізації різноманітних метаболічних процесів, сприяє активації вуглеводного та ліпідного обміну, бере участь в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, процесах еритропоезу, покращує травлення [7, 11].

Таким чином, «Гепадиф» нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін, виявляє протинабрякову та мембраностабілізувальну дії, покращує детоксикаційну функцію печінки, виявляє антиоксидантний, антигіпоксичний та репаративний ефекти. Такий широкий спектр фармакологічної дії препарату визначив можливість використання його в комплексному лікуванні хворих на ХНЗЗК.

Мета дослідження. Вивчити ефективність комбінованого гепатопротектора «Гепадиф» у складі комплексної терапії у хворих на ХНЗЗК.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням перебували 43 хворих на ХНЗЗК (26 – з НВК та 17 – з ХК) віком від 23 до 56 років. Середня тривалість захворювання становила 3,6±1,2 року. Всім пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи за допомогою сонографічної установки лінійного сканування в реальному масштабі часу «Sonoscope-30» фірми Krancbuhler та біохімічний аналіз печінкового комплексу. Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового альдегіду (МА) у плазмі, який визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МА з 2-тіобарбітуровою кислотою [4]. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом загальної антиоксидантної активності сироватки крові [5]. Процеси ендотоксемії оцінювали за вмістом сіркомукоїдів та молекул середньої маси за білком (МСМ) [6].

Критерієм включення пацієнтів до дослідження були зміни функціональних печінкових проб та/або сонографічної картини гепатобіліарної системи, які анамнестично були пов'язані з початком основного захворювання та його лікуванням, за відсутності маркерів вірусного та автоімунного гепатитів, а також екзогенного впливу токсичних речовин.

Лікувальний комплекс усіх пацієнтів включав дієту 4в за методом Певзнера, препарати базисної групи (салазопірин або салофальк у дозі 2,0-3,0 г на добу, за тяжкого перебігу НВК та ХК – преднізолон 30-50 мг на добу з подальшим зниженням дози на 5-10 мг на тиждень), панкреоферментні препарати, пробіотики. Поряд із базисною терапією пацієнти отримували «Гепадиф» як гепатопротектор. Препарат призначався внутрішньовенно крапельно по одному флакону на 400 мл 5 % розчину глюкози протягом 10 днів, потім по дві капсули тричі на день упродовж місяця, після чого всім хворим проведено контрольне обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення. Крім скарг основного захворювання (біль у кишечнику, хибні позиви до дефекації, здуття живота, збільшення частоти випорожнень, патологічні домішки в калі), 24 (55,8 %) хворим був притаманний біль у правому підребер'ї, 9 (20,9 %) досліджуваних скаржилися на відчуття тяжкості та розпирання в правому підребер'ї, 13 (30,2 %) пацієнтів вказували на присмак гіркоти в роті.

При сонографічному дослідженні збільшення розмірів печінки спостерігалося у 15 (57,7 %) хворих на НВК та в 11 (64,7 %) – на ХК. У середньому, печінка була збільшена за рахунок товщини і довжини правої частки – (140,23±3,26) і (114,24±3,11) мм проти (123,12±5,64) і (99,68±2,16) мм в осіб контрольної групи, яку склали здорові донори ($p<0,05$). Розміри лівої частки печінки мали тенденцію до збільшення, проте відмінності показників були недостовірними. Ехогенність паренхіми печінки підвищена в 37

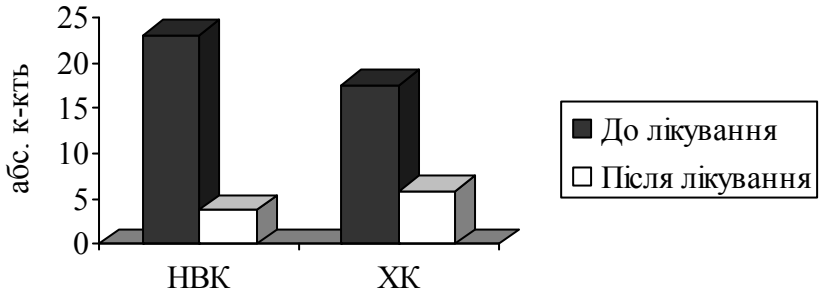

Рис. 1. Динаміка симптому тяжкості в правому підребер'ї у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування

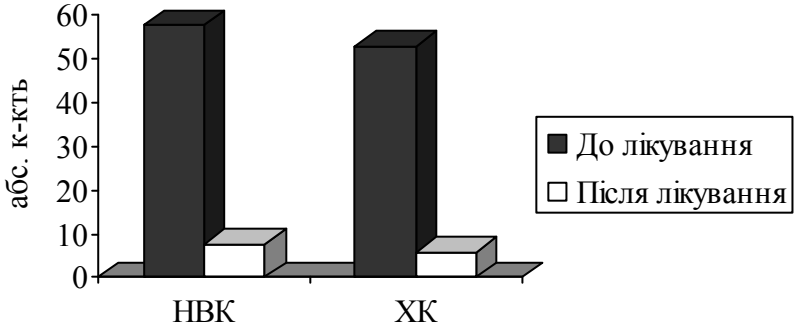

Рис. 2. Динаміка больового синдрому в правому підребер'ї у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування

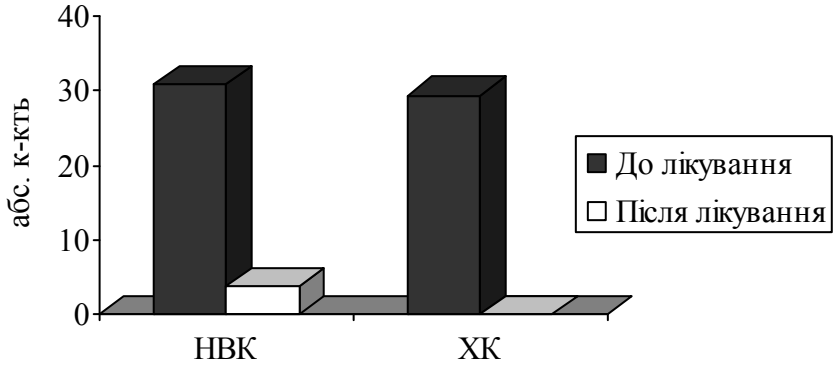

Рис. 3. Динаміка симптому присмаку гіркоти в роті у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування

Таблиця

Біохімічні показники функціонального стану печінки в обстежених хворих у динаміці лікування

Показники	До лікування		Після лікування	
	НВК (n=26)	ХК (n=17)	НВК (n=26)	ХК (n=17)
Білірубін, мкмоль/л	19,7±0,8	21,2±1,1	15,8±1,2	17,2±1,5
АлАТ, мкмоль/(гхл)	1,18±0,29	1,84±0,08	0,52±0,06*	0,98±0,07*
АсАТ, мкмоль/(гхл)	0,78±0,07	1,12±0,11	0,53±0,07	0,62±0,04*
Лужна фосфатаза, мккат/л	1,31±0,13	1,52±0,14	1,02±0,06	1,2±0,09
Тимолова проба,од	3,9±0,61	4,4±0,71	3,6±0,22	4,0±0,53
Загальний білок, г/л	62,2±0,6	60,7±05	71,4±0,3	68,3±0,6

Примітка. * – (p <0,01) вірогідність порівняно до та після лікування

(86,1 %) пацієнтів, у тому числі в 1 (2,3 %) спостерігалася виражена грубозерниста неоднорідність. Дослідження жовчного міхура показало, що він був збільшеним у розмірах, його об'єм становив у середньому (33,09±2,86) мм, за тяжкого перебігу об'єм жовчного міхура збільшений майже вдвічі – (38,52±4,84) проти (20,12±2,11) мм у контролі. Стінки були потовщені та ущільнені в більшості хворих – 83,7 %, вміст – негомогенний за рахунок наявності жовчі підвищеної щільності й осаду у 84,8 % пацієнтів. Функціональний стан жовчовивідної системи змінений за рахунок зниження скорочувальної здатності жовчного міхура, що сприяло підвищенню літогенних властивостей жовчі і процесам каменеутворення.

Активність індикаторних печінкових ферментів (амінотрансфераз) була підвищеною у 26 (60,5 %) пацієнтів. Активність процесу переважно відповідала мінімальному (57,7 %), рідше – помірному (30,8 %) та вираженому (11,5 %) ступеням.

Супутня патологія печінки у хворих на ХНЗЗК сприяє розвитку синдрому метаболічної інтоксикації, який пов'язаний із накопиченням в організмі різних токсичних речовин, продуктів порушеного метаболізму, що належать переважно до категорії МСМ, тобто речовин із молекулярною масою від 300-500 до 5000 дальтон, які мають високу токсичність.

До 75,0 % загального пулу МСМ складають середньомолекулярні пептиди – фрагменти білкових молекул, які вміщують від 6-7 до 20-30 амінокислот. Ці сполуки утворюються в результаті розпаду білків в умовах патологічно порушеного обміну, мають високу токсичність і роблять головний внесок у розвиток метаболічної інтоксикації [11].

Наявність ендотоксемії спостерігалась у 29 (67,4 %) пацієнтів, на що вказувало підвищення вмісту МСМ до (667,26±14,32) мг/л у пацієнтів з НВК і до (642,36±34,91) мг/л – з ХК порівняно зі здоровими донорами (450,00±18,60) мг/л, (p<0,05). Рівень сіркомукоїдів (СМ) підвищений у 2,2 раза в обох групах пацієнтів і становив (0,74±0,12) г/л (p<0,01), що також свідчило про наявність ендотоксикозу.

Вільнорадикальне окиснення ліпідів є невід'ємною ланкою метаболічних процесів в організмі і має загальнобіологічний характер. Проте різка інтенсифікація процесів ліпопероксидації та вихід їх за межі фізіологічних рамок стає універсальним механізмом ушкодження клітин на мембранному рівні, сприяє процесам запалення. Ви-

вчення стану системи ПОЛ-АОЗ у хворих на ХНЗЗК у поєднані з гепатобіліарною патологією виявило вірогідне підвищення вторинного продукту ПОЛ – малонового альдегіду (МА) у плазмі крові до (2,64±0,22) ммоль/мл при НВК та до (2,57±0,14) ммоль/мл – при ХК проти (2,03±0,13) ммоль/мл у контролі ($p<0,05$), та зниження активності загальної антиоксидантної активності плазми (АОА) до (33,28±1,85) % при НВК та (35,46±2,67) % – при ХК проти (43,7±1,75) % у контролі ($p<0,01$).

На тлі комплексного лікування із застосуванням препарату «Гепадиф» відмічалася позитивна динаміка клінічного перебігу основного захворювання, яка проявлялася поліпшенням самопочуття, загального стану, зменшенням болю в животі, диспепсичних явищ, тенденцією до нормалізації випорожнень, зникненням патологічних домішок у калі. У той же час у більшості пацієнтів зменшилися скарги і з боку гепатобіліарної системи (рис. 1-3).

Вивчення функціональних проб печінки під впливом терапії виявило зниження активності запального процесу в печінці переважно за рахунок нормалізації показників амінотрансфераз у пацієнтів із мінімальною та помірною активністю та їх зниження в пацієнтів з вираженою активністю, а також встановлено позитивний вплив препарату «Гепадиф» на білковий метаболізм, про що свідчило підвищення загального білка сироватки крові (табл.).

Аналіз вмісту показників ПОЛ-АОЗ після лікування у хворих на ХНЗЗК виявив вірогідне зниження вторинного продукту ПОЛ – МА у плазмі крові до (1,74±0,15) ммоль/мл при НВК та до (1,57±0,13) ммоль/мл – за ХК та підвищення загальної антиоксидантної активності плазми крові до (39,28±2,23) % при НВК та до (39,63±1,51) % – при ХК.

Під впливом лікування зменшилась активність запалення та явища ендотоксикозу, про що свідчило зменшення рівня сіркомукоїдів у сироватці крові з (0,74±0,12) до (0,48±0,06) г/л в обох групах хворих та МСМ до (601,20±38,41) мг/л при НВК та до (592,36±40,42) мг/л при ХК ($p<0,05$).

У ході дослідження побічних ефектів не виявлено.

Висновок

Таким чином, у комплексному лікуванні хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечнику обґрунтованим є використання комбінованого гепатопротектора «Гепадиф», який має широкий спектр фармакологічної дії, зумовленої детоксикаційним, антигіпоксичним, протизапальним, метаболічним ефектами його компонентів.

Ефективність застосування препарату «Гепадиф» у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику із супутньою гепатобіліарною патологією доведено позитивною динамікою клінічних спостережень, покращанням показників біохімічного аналізу печінкового комплексу, та показників системи ПОЛ-АОЗ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу комплексного гепатопротектора "Гепадиф" на нутритивний статус пацієнтів із хронічними запальними захврюваннями кишечнику.

Література

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – М.: Триада, 2002. – 128 с.
2. Ефективність комплексного лікування хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику в сполученні з гепатобіліарною патологією / Т.Й. Бойко, Н.М. Мосалова, О.О. Крилова [та ін.] // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2004 – Вип. 35. – С. 500-504.
3. Златкина А.Р. Внекишечные проявления болезни Крона / А.Р. Златкина, Е.А. Белоусова // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 60-64.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
5. Спектор Е.Б. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора / Е.Б. Спектор, А.А. Анапенко, Л.Н. Политова // Лаб. дело. – 1984. – № 1. – С. 26-28.
6. Способ определения “средних молекул” / В.В. Николайчук, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13-16.
7. Степанов Ю.М. «Гепадиф» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов // Сучасна гастроентерол. – 2010. – № 2 (52). – С. 75-80.
8. Харченко Н.В. Оптимизация парентерального питания больных в послеоперационный период / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерол. – 2012. – № 4 (66). – С. 76-79.
9. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S.M. Bode-Boger // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62, supp. 13. – P. 1-99.
10. Idisu H. Protection of the brain by carnitine (Review) / H. Idisu, M. Matsuoka, Y. Iryo // Sangyo Eiseigaku Zasshi. – 1995. – 37 (2). – 75-82.
11. Modulationof glutamate and aspartate release from slices of hippocampal area CAI by inhibitors of arachidonic acid metabolism / C.L. Peterson, M.A. Trompson, D. Martin [et al.] // J. Neurochem. – 1995. – № 64 (3). – P. 1152-1160.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ГЕПАДИФ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Т.И. Бойко, Е.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.Н. Толстикова

Резюме. В статье приведены результаты оценки клинической эффективности препарата «Гепадиф» в комплексном лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с гепатобилиар-

ной патологией. В исследование были включены 43 пациента с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Эффективность лечения доказана позитивной динамикой клинической симптоматики и биохимических показателей крови.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарная патология.

EFFICIENCY OF "HEPADIF" PREPARATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY

T.I. Boiko, O.V. Sorochan, M.V. Stoikevych, T.M. Tolstykova

Abstract. The article presents the results of an evaluation of the clinical efficiency of "Hepadyf" in the treatment of patients with inflammatory bowel diseases combined with hepatobiliary pathology. The investigation was performed on 43 patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The efficacy of treatment is corroborated by positive dynamic of clinical symptomatology and biochemical blood indices.

Key words: inflammatory bowel diseases, hepatobiliary pathology.

SI "Institute of Gastroenterology of the AMS of Ukraine" (Dnipropetrovsk)

Рецензент – проф. В.К. Тащук Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 129-133

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

УДК 616. 329-002-036-055. 2:618173

М.Н. Вовченко

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Резюме. Несмотря на то, что доказано наличие гендерных особенностей в развитии гасроэзофагеальной рефлюксной болезни, в литературе очень мало данных о влиянии гормонального статуса женщины на особенности клинических проявлений и диагностики этого заболевания. Исследование проведено с участием 87 пациенток, которые были разделены в зависимости от уровня ФСГ на две группы: в группе $1_{фсг}$ уровень фолликулостимулирующего гормона был менее 30 МЕ/л (сохраненная эстрогенпродуцирующая функция яичников), а в группе $2_{фсг}$ фолликулостимулирующего гормона был более 30 МЕ/л (отсуствующая эстрогенпродуцирующая функция яичников). Выявлено, что у пациенток с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников заболевание чаще проявлялось псевдокардиальными жалобами. Эзофагеальные и ротоглоточные проявления преобладали у пациенток, утративших эстрогенпродуцирующую функцию яичников. Сомнительный результат рабепрозолового теста характерен для пациенток в группе с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что требует более детального обследования таких женщин и обязательного проведения эндоскопического исследования в этой группе.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, перименопауза, менопауза, рабепразоловый тест.

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из широко распространённых заболеваний, поражающих до 20 % взрослого населения [7, 14]. Такая распространенность ГЭРБ соответствует тем случаям, когда заболевание проявляется типичной симптоматикой, если учитывать атипичные проявления заболевания, частоты встречаемости этой патологии значительно шире. Тем не менее, рядом исследований показаны гендерные различия в клинических проявлениях этого заболевания [12, 8]. Усугубление симптомов ГЭРБ уже в ранние сроки беременности позволяет предположить наличие возможной связи между данным заболеванием и гормональным статусом женщины [4]. В пользу этой теории также свидетельствуют данные Van Thiel et al., показавшие снижение давления нижнего пищеводного сфинктера у молодых женщин, получающих оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол [13]. Palomba S. et al. демонстрируют связь между клиническими проявлениями заболевания, фазой менструального цикла, гормональными изменениями в перименопаузе [11]. Jacobson et al. в исследовании, включившем более 51 637, показали, что женщины, получающие гормональную заместительную терапию, селективные модуляторы эстрогена отмечают симптомы ГЭРБ значительно чаще, чем

пациентки, не получающие гормонально активные препараты [6]. Так, отношение шансов для развития симптоматики ГЭРБ было 1.46 (95 % CI 1.36-1.56) – для пациенток, в прошлом использовавших гормональную заместительную терапию; 1.66 (95 % CI 1.54-1.79) – для женщин, получающих на момент исследования изолированные эстрогены и 1.41 (95% CI 1.29-1.54) – у пациенток, принимающих эстроген-прогестиновые препараты.

Таким образом, отмечается взаимосвязь между уровнем эндогенного эстрадиола, приёмом его экзогенных аналогов и риском развития ГЭРБ.

В то же время есть работы, демонстрирующие рост ГЭРБ у женщин в периоде перименопаузы [6]. Так, по данным Infantino M., 42 % женщин в периоде пременопаузы и 47 % в периоде постменопаузы отмечают симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при этом у 80 % заболевание было не диагностировано и они не получали соответствующую терапию [5].

Цель исследования. Изучить особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у женщин в периоде перименопаузы.

Материал и методы. В исследование было включено 87 пациенток, обратившихся за консультативной помощью в ИТ НАМНУ. У всех отмечалось либо отсутствие менструальных циклов, либо изменение их продолжительности. Все женщины были обследованы у гинеколога для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения диагноза естественной менопаузы.

В исследование не включались пациентки с доказанной ИБС, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III-IV ф.к., тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление – 180/110 мм рт. ст.), декомпенсированным сахарным диабетом, нарушениями гормонпродуцирующей функции щитовидной железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, длительностью менопаузы более 5 лет, хирургической менопаузой.

Стандартное для всех пациенток обследование включало: общее клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (липидный спектр, сахар крови, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин), ультразвуковое исследование сердца, ЭКГ.

Для постановки диагноза менопаузы определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Содержание ФСГ в сыворотке проводили иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Для диагностики менопаузы использовали уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л.

Для диагностики ГЭРБ использовали видеоэзофагогастродуоденоскопию и рабепразоловый тест.

Для проведения теста назначали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Оценка теста проводилась на 3-и сутки [2]. Положительным результатом теста считалось исчезновение всей симптоматики, отрицательным – отсутствие изменений. Тест трактовался как сомнительный в том случае если пациентка не могла четко определить свои жалобы, они изменялись, но полностью не проходили. Пациентки с отрицательным результатом рабепразолового теста исключались из исследования.

Для скрининга ГЭРБ был использован тестовый опросник, разработанный Фадеенко Г.Д. и соавт. [3]. Данный опросник пациентки заполняли самостоятельно после предварительно проведенного инструктажа.

Тяжесть симптомов климакса оценивали с помощью менопаузального индекса, предложенного Kupperman H. и соавт. и известного в нашей стране в модификации Е.В. Уваровой. Оценка

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от гормонального статуса

Показатели	ФСГ мЕд/л		
	Группа $1_{фсг}$ n=16	Группа $2_{фсг}$ n=18	P
возраст, годы	48,17±2,30	56,00±1,11	0,027
ФСГ, МЕ/л	12,07±3,37	73,71±2,74	0,000001
ИМТ, кг/м^2	28,33±1,76	29,82±1,39	0,33
САТ, мм рт. ст.	138,16±8,13	133,21±6,54	0,66
ДАТ, мм рт. ст.	87,00±6,05	85,0±2,92	0,73
Гипертоническая болезнь, n (%)	12 (75 %)	14 (77,7 %)	0,10
ЧСС, уд./мин	68,60±7,81	75,61±4,40	0,49
SCORE, баллы	0,5±0,34	1,77±0,23	0,008
Общий ХЛ, ммоль/л	5,32±0,26	5,86±0,17	0,11
МИ, баллы	44,57±4,96	36,56±2,39	0,11

Таблица 2

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от гормонального статуса пациенток

Группы / Тест	Группа $1_{фсг}$ n=16	Группа $2_{фсг}$ n=18	P
Эзофагеальные проявления	10 (62,5 %)	8 (44,4 %)	P=0,15
Псевдокардиальные проявления	7 (43,8 %)	15 (83,3 %)	P=0,02
Респираторные проявления	1 (6,3 %)	6 (33,3 %)	P=0,06
Ротоглоточные проявления	1 (6,3 %)	2 (11,1 %)	P=0,626

Таблица 3

Результаты рабепразолового теста в зависимости от гормонального статуса пациенток

Группы / Тест	Группа $1_{фсг}$ n = 16	Группа $2_{фсг}$ n = 18
Положительный	16 (100 %)	13 (72,2 %)
Сомнительный	0 %	5 (27,7 %)

данного показателя проводилась совместно врачом и пациенткой.

Все обследования, включая анализ гормонального статуса, проводились до начала какой-либо терапии. В дальнейшем всем пациенткам давались стандартные рекомендации по модификации образа жизни. В случае необходимости проводилась коррекция артериального давления и дислипидемии.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Достоверности различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95% доверительного интервала.

Результаты исследования и их обсуждение. *Клиническая характеристика обследованной популяции пациенток*

Средний возраст во всей группе обследованных женщин составил 53,8±2,8 лет, гипертоническая болезнь была выявлена у 56 (78,8 %), курили 4 (5,6%), общий холестерин – 5,2±1,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП – 2,7±0,9 ммоль/л, холестерин ЛПВП – 0,9±1,1 ммоль/л, уровень триглицеридов был 1,4±0,6 моль/л, ИМТ – 29,1±3,1 кг/м^2. Средняя продолжительность постменопаузы составила 2,9±1,1 лет.

Жалобы обследованных пациенток характеризовались выраженным полиморфизмом. Так, наиболее частой жалобой была изжога, ее отмечали 63,9 % женщин; 50 % женщин имели ноющие боли за грудиной, не имеющие четкой связи с физической нагрузкой; 80,6 % при этом также могли испытывать ноющие боли в области сердца без четкой их связи с физической нагрузкой; у 5,5 % отмечались боли в спине, не имеющие связи с физической нагрузкой; 19,4 % испытывали боли в эпигастрии; 16,7 % отмечали учащенное сердцебиение и 11,1 % испытывали тошноту.

У всех пациенток диагноз ГЭРБ был подтвержден эндоскопическим исследованием. Так, у 88,5 % была выявлена неэрозивная форма ГЭРБ, тогда как у 11,5 % были диагностированы эрозивные изменения слизистой пищевода.

Все обследованные были разделены на две группы: группа $1_{фсг}$ и группа $2_{фсг}$. У пациенток из группы $1_{фсг}$ уровень фолликулостимулирующего гормона был менее 30 МЕ/л, т.е. они находились еще в периоде пременопаузы. В группе $2_{фсг}$ уровень фолликулостимулирующего гормона был более 30 МЕ/л, т.е. пациентки находились в периоде постменопаузы. Клиническая характеристика обследованных женщин в группах представлена в таблице 1.

Таким образом, пациентки достоверно не отличались по таким показателям, как встречаемость гипертонической болезни, уровень САД и ДАД, частота сердечных сокращений, ИМТ, уровень холестерина. При этом пациентки из группы 1 были достоверно моложе и имели более тяжелую степень выраженности симптомов менопаузы. Интересным является тот факт, что сердечно-сосудистый риск, оцененный по системе SCORE, был достоверно большим у пациенток из группы $2_{фсг}$. Пациентки обеих групп имели избыточную массу тела, но ИМТ в группах достоверно не отличался. Тяжесть течения менопаузы была несколько выше в группе $1_{фсг}$, но достоверно группы по этому показателю не отличались. Были проанализированы данные опросника по диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ во всей группе обследованных. Во всей группе обследованных пациенток преобладали псевдокардиальные проявления ГЭРБ, так, они были выявлены у 87,2 % пациенток. Ротоглоточные симптомы зарегистрированы у 67,2 % женщин; респираторные – у 22,2 %. Отдельно был проведен анализ симптомов по группам в зависимости от гормонального статуса (табл. 2).

Следует отметить, что у большого количества пациенток отмечался полиморфизм проявле-

ний ГЭРБ. В группе 1 $_{фсг}$ девять пациенток (56,2 %) имели два типа проявлений ГЭРБ. У больных в группе 2 $_{фсг}$ два и более признаков имели пять пациенток (27,7 %). Данные, представленные в таблице 1, демонстрируют, что у пациенток в группе $2_{фсг}$ значительно чаще встречались псевдокардиальные и респираторные проявления ГЭРБ.

Данные рабепразолового теста у пациенток с различным гормональным статусом.

Всем пациенткам был проведен рабепразоловый тест. Ни у одной из обследованных не было получено отрицательного результата рабепразолового теста. Результаты рабепразолового теста в зависимости от гормонального статуса пациенток представлены в таблице 3.

Таким образом, выявлена связь между результатами рабепразолового теста и гормональным состоянием пациенток. У женщин с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией (группа $2_{фсг}$) чаще результаты теста были сомнительными.

Ограничением исследования является то, что преобладание пациенток с внепищеводными проявлениями ГЭРБ по данным тестового опросника «Алгоритм раннего выявления ГЭРБ» по всей видимости, обусловлено тем, что изначально пациентки обращались для исключения кардиальной патологии, поэтому большая часть пациенток с пищеводными проявлениями заболевания, по-видимому, не попало в данную группу обследованных. Безусловно, необходимы дополнительные исследования, в которых бы сравнивались особенности проявления ГЭРБ у женщин, изначально обратившихся к гастроэнтерологу.

Имеющиеся в литературе данные показывают возможную взаимосвязь между гормональным статусом женщины и риском развития ГЭРБ. Тем не менее, очень ограниченное количество работ посвящено проблеме особенностей клинических проявлений ГЭРБ у женщин в зависимости от уровня половых гормонов. Так, большая часть исследований, посвященных проблеме ГЭРБ, были проведены с участием мужской популяции. В то же время, в сравнении с мужчинами, ГЭРБ у женщин манифестирует, как правило, атипичными проявлениями. По данным Infantino M., пациентки женского пола чаще отмечали кашель, свистящее дыхание, охриплость голоса, отрыжку, удушье [5].

Особые сложности возникают при интерпретации такого синдрома, как боль в грудной клетке у женщин. Так, у 10 % пациенток единственным клиническим проявлением ГЭРБ является некардиальная боль в груди [10]. Этот факт имеет особое значение для женской популяции, т.к. именно у женщин атипичными болями в груди проявляется и такое грозное, угрожающее жизни заболевание как стенокардия. Сложность интерпретации болевого синдрома у этой группы пациенток ведет к более поздней постановке как диагноза ИБС, так и ГЭРБ и способствует более неблагоприятному течению заболевания. Наши данные демонстрируют, что псевдокардиальные проявления ГЭРБ чаще отмечались у пациенток в перименопаузе с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников. Раннее было показано, именно у этой группы пациенток особенно затруднена диагностика стенокардии [1].

Оценка рабепразолового теста показала, что чаще сомнительный результат отмечался у пациенток в постменопаузе. Известно, что эстрогены могут изменять болевую чувствительность и модифицировать восприятие болевых и любых других ощущений [15]. Возможно, именно эта способность эстрогенов видоизменять болевую чувствительность и лежит в основе более частых результатов сомнительного рабепразолового теста у пациенток в постменопаузе.

Известно, что ИМТ как фактор развития ГЭРБ имеет более важное значение именно для женщин [9]. При этом авторы, не выявив связи между ИМТ и риском ГЭРБ у мужчин, делают вывод о более значимой роли эстрогенов и гиперэстрогении часто сопутствующей ожирению у женщин [9, 10]. В нашем исследовании пациентки как с сохраненной, так и с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников имели повышенную массу тела, но достоверно по этому показателю не отличались.

Таким образом, в представленной работе выявлена связь между гормональным статусом женщины и особенностями клинических проявлений ГЭРБ.

Выводы

1. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни зависят от гормонального статуса женщины. У пациенток с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников заболевание чаще проявлялось псевдокардиальными жалобами. Эзофагеальные и ротоглоточные проявления преобладали у пациенток утративших эстрогенпродуцирующую функцию яичников.

2. Сомнительный результат рабепразолового теста характерен для пациенток в группе с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что требует более детального обследования таких женщин и обязательного проведения эндоскопического исследования в этой группе.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимы дальнейшие исследования особенностей клинических проявлений ГЭРБ в зависимости от гормонального статуса, что позволит разработать специфичные алгоритмы диагностики этой патологии для женщин в периоде перименопаузы.

Литература

1. Исаева А.С. Особенности контроля болевых ощущений у женщин со стабильной стенокардией / А.С. Исаева, В.И. Волков, Д.Н. Калашник // Сім. мед. – 2011. – № 2. – С. 49-54.
2. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? /

Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3. – С. 12-17.
3. Пат. 26 148 Україна, МПК: A 61B 8/00; A 61B 10/00. Алгоритм раннього виявлення ГЕРХ / Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М., Соломєнцева Т.А., Фролова-Романюк Е.Ю., Бабак М.О.; заявник и патентовласник ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України». – № u2006 12323; заявл. 23.04.2008; опубл. 17.10.2008. – 5 с.
4. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy / R. Fisher, G. Roberts, C. Grabowski [et al.] // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 74. – P.1233-37.
5. Infantino M. The prevalence and pattern of gastroesophageal reflux symptoms in perimenopausal and menopausal women / M. Infantino // Am. J. Acad Nurse Pract. – 2008. – Vol. 20, № 5. – P. 266-272.
6. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux / B. Jacobson, B. May, G. Colditz [et al.] // Arch Intern Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1798-1804.
7. Katz P.O. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / P.O. Katz, L.B. Gerson, M.F. Vela // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 308-328.
8. Features of gastroesophageal reflux disease in women / M. Lin, L.B. Gerson, R. Lascar [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 1442-1447.
9. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symp- toms / M. Nilsson, R. Johnsen, W. Ye [et al.] // JAMA. – 2003. – P. 290-296.
10. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? / M. Nilsson, G. Lundegårdh, L. Carling [et al.] // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 626-630.
11. Ovarian function and gastrointestinal motor activity / S. Palomba, A. Di Cello, E. Riccio [et al.] // Minerva Endocrinol. – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 295-310.
12. Ter R. Gender differences in gastroesophageal reflux disease / Ter R. // J. Gender-Specific. – 2000. – № 3. – P. 42-44.
13. Van Thiel D.H. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives / D.H. Van Thiel, J.S. Gavaler, J. Stremple // Gastroenterology. – 1976. – Vol. 7, № 2. – P. 232-234.
14. Woodard P.K. Appropriateness Criteria Chronic Chest Pain-Low to Intermediate Probability of Coronary Artery Disease / P.K. Woodard, R.D. White, S. Abbara // Am. J. Coll Radiol. – 2013. – [Epub ahead of print].
15. Involvement of estrogen in rapid pain modulation in the rat spinal cord / Y. Zhang, N. Lü, Z.Q. Zhao [et al.] // Neurochem Res. – 2012. –Vol. 37, № 12. – P. 2697-2705.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК У ПЕРІОДІ ПЕРИМЕНОПАУЗИ

М.Н. Вовченко

Резюме. Незважаючи на те, що доведено наявність гендерних особливостей у розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, у літературі дуже мало даних про вплив гормонального статусу жінки на особливості клінічних проявів та діагностику цього захворювання. Дослідження проведене за участю 87 пацієнток, які були розподілені залежно від рівня ФСГ на дві групи: у групі 1фсг рівень фолікулостимулювального гормону був менш 30 МО/л (збережена естрогенпродукуюча функція яєчників), а в групі 2фсг фолікулостимулювальний гормон був більшим за 30 МО/л (відсутня естрогенпродукуюча функція яєчників). Виявлено, що в пацієнток із збереженою естрогенпродукуючою функцією яєчників захворювання частіше проявлялося псевдокардіальними скаргами. Езофагеальні і ротоглоткові прояви переважали в пацієнток із утраченою естрогенпродукуючою функцією яєчників. Сумнівний результат рабепразолового тесту характерний для пацієнток у групі з відсутньою естрогенпродукуючою функцією яєчників, що вимагає більш детального обстеження таких жінок і обов'язкового проведення ендоскопічного дослідження в цій групі.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, перименопауза, менопауза, рабепразоловий тест.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN WOMEN DURING PERIMENOPAUSE

M.N. Vovchenko

Abstract. Despite the fact that the existence of the gender-specific characteristics in the development of gasroesofageal reflux disease is proved, there is very little data on the impact of the hormonal status of women in the peculiarities of the clinical manifestations and diagnosis of this disease in modern literature. The study was carried out on 87 patients who were divided according to the level of the follicle – stimulating hormone (FSH) into two groups: a group 1fsg the FSH level was less than 30 international units per litre (IU/l) (the estrogen – secreting ovarian function is preserved), and in group 2fsg the follicle – stimulating hormone was more than 30 IU/l (the estrogen – secreting ovarian function is absent). It has been found that in the patients with the preserved ovarian function the disease often declared itself with cardial complaints. Oropharyngeal and esophageal manifestations prevailed in patients who lost the estrogen – secreting ovarian function. The doubtful result of rabeprazol test is typical for the patients in the group with a missing estrogen secreting ovarian function, which requires a more detailed examination of such women and an obligatory endoscopic examination in this group.

Key words: gastroesophageal reflux disease, perimenopause, menopause, rabeprazol test.

SI “The Institute of Therapy Named after L.T. Malaia of Ukraine's NANS (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 133-137

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

УДК 616.61-085.454-092.9

А.І. Гоженко[1], Н.Д. Філіпець[2]

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФЛОКАЛІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ

[1]ДУ "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту", м. Одеса
[2]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У дослідах на лабораторних нелінійних білих щурах вивчено зміни діяльності нирок після багаторазового (сім днів) уведення флокаліну (5 мг/кг, внутрішньошлунково) разом з еналаприлом (1 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Встановлено, що після поєднаного застосування фторвмісного активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів та інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту підвищувалася швидкість клубочкової фільтрації, зростала екскреція білка без змін стандартизованого за клубочковим фільтратом показника протеїнурії, знижувався дистальний транстубулярний транспорт іонів натрію, збільшувався натрійурез, зберігався калієвий баланс організму.

Ключові слова: флокалін, еналаприл, поєднане застосування, діяльність нирок.

Вступ. Фізіологічна здатність нирок забезпечувати гомеостаз зумовлює інтерес до дослідження ренальних ефектів лікарських засобів, які впливають на функціональний стан основного ефекторного органа системи водно-сольового обміну. Сучасний підхід до превентивної медикаментозної терапії ґрунтується на встановлених механізмах розвитку та прогресування нефропатій. Враховуючи захисну чи пошкоджувальну роль ренін-ангіотензинової системи (РАС) у патогенезі хронічної хвороби нирок (ХХН), використання препаратів, які впливають на активність РАС, є пріоритетним напрямком сучасної нефропротекції [13]. Разом із тим, монотерапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністами $АТ_1$-рецепторів ангіотензину ІІ (як і сумісне застосування представників обох груп) не завжди ефективна чи обмежується низкою протипоказів [11]. Тому питання раціональної комбінованої терапії хворих на ХХН залишається актуальним. У зв´язку з цим, інтерес становить вивчення змін діяльності нирок після застосування комбінації представників різних класів препаратів із підтвердженими ренальними ефектами – ІАПФ еналаприлу [2, 3, 8] та нового активатора калієвих каналів (АКК) флокаліну. Попередніми дослідженнями доведено, що, за умов функціонального водного навантаження, флокалін – вітчизняний фторвмісний відкривач аденозинтрифосфатзалежних калієвих ($К_{АТФ}$) каналів з кардіопротективною ефективністю [12], збільшував діурез, підвищував швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) [4]. Застосування флокаліну умов сольового навантаження призводило до активації сечо-, іоновидільної, кислотнорегулювальної функції нирок у щурів [5]. Також встановлено, що через 2 год моделювання токсичної нефропатії після разового уведення флокаліну збільшувався діурез, натрійурез, ШКФ, відновлювалася проксимальна реабсорбція іонів натрію, зменшувалася концентрація креатиніну плазми крові та протеїнурія [6]. Отже, враховуючи те, що останнім часом домінує тенденція поєднувати більш успішні із метаболічної точки зору засоби з вираженими органопротективними властивостями, становить інтерес питання оцінки функціонального стану нирок при застосуванні кардіопротектора флокаліну за умов пригнічення еналаприлом ланки РАС.

Мета дослідження. Вивчити зміни показників діяльності нирок після поєднаного застосування флокаліну з еналаприлом та дослідити стан основних ниркових процесів, які забезпечують гомеостатичні функції нирок під впливом нового вітчизняного фторвмісного активатора $К_{АТФ}$-каналів за умов зниженої активності РАС.

Матеріал і методи. Досліди проведено на нелінійних статевозрілих лабораторних білих щурах масою 0,15-0,16 кг. Тварин утримували на гіпонатрієвому режимі харчування з вільним доступом до відстоюваної водогінної води. Флокалін (субстанція, 5 мг/кг, внутрішньошлунково, на 1% слизу крохмалю) та еналаприл ("Здоровье", Харків, 1 мг/кг, внутрішньоочеревинно, водний розчин) уводили в один і той самий час упродовж семи діб в об'ємі 5,0 мл/кг маси тіла. Контрольній групі (інтактні щури) аналогічним шляхом уводили розчинники. Функціональний стан нирок оцінювали за умов водного діурезу: через 30 хв після останнього уведення всім щурам здійснювали 5 % водне навантаження та поміщали на 2 год у індивідуальні обмінні клітки для збору сечі. Евтаназію дослідних тварин проводили під нембуталовим наркозом (1 % розчин етаміналу натрію, 20 мг/кг), дотримуючись положення "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). У сечі та в плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, креатинін у сечі визначали за методом Фоліна на КФК-2, у плазмі крові – за методом Поппера в модифікації Мерзона А.К. [7] за реакцією з пікриновою кислотою із подальшим колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом [9]. Показники, які характеризують функціональний стан нирок, розраховували за загальновизнаними формулами [1]. Статистична обробка отриманих даних проведена

за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics".

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані експериментальні дані свідчать (табл. 1), що після багаторазового (сім днів) поєднаного уведення флокаліну та еналаприлу діурез у щурів зменшувався на 21,7 %. Концентрація креатиніну в плазмі крові не змінювалась, у сечі – зростала на 119,7 %, відповідно зростав на 125 % концентраційний індекс ендогенного креатиніну. Екскреція креатиніну з сечею збільшувалась на 47 %. ШКФ зростала на 53,8 %. Відносна канальцева реабсорбція води підвищувалась на 4 %. Збільшувалось на 37,5 % виділення білка із сечею за відсутності вірогідних змін екскреції білка при перерахунку показника на 100 мкл клубочкового фільтрату.

Результати дослідження впливу багаторазового сумісного уведення флокаліну та еналаприлу на іоновидільну функцію нирок демонструють (табл. 2) збільшення на 462,5 % концентрації іонів натрію в сечі і підвищення двогодинного натрійурезу на 311,2 %. Практично незмінний вміст іонів натрію в плазмі крові зумовлював п'ятиразове зростання співвідношення між концентрацією іонів натрію в сечі та плазмі крові. Концентрація іонів калію в плазмі крові вірогідно не відрізнялася від контрольного рівня. Концентрація іонів калію в сечі зростала на 97,4 %. Виразніша позитивна динаміка концентрації іонів натрію в сечі відобразилася підвищенням у три рази співвідношення концентрацій Na^+/K^+ у сечі.

Аналіз транспорту іонів натрію в нефроні показав (див. табл. 2), що після застосування флокаліну разом з еналаприлом на 53,1 % підвищувалось фільтраційне завантаження катіона та його кліренс. При цьому частка іонів натрію, яка ре абсорбувалася, збільшувалась на 53,1 %. Однак відносна натрієва реабсорбція вірогідно зменшувалась та фракція іонів натрію, яка екскретувалась, зростала в п'ять разів. На 32,3 % знижувався кліренс безнатрієвої води.

Зміни транстубулярного транспорту іонів натрію на сьомий день уведення флокаліну з еналаприлом характеризувалися підвищеною на 59,5 % проксимальною та зменшеною на 33,4 % дистальною реабсорбцією цього електроліту. Стандартизовані за ШКФ показники демонструють зростання на 165 % екскреції іонів натрію на тлі зниженої на 55 % натрієвої реабсорбції у дистальному сегменті нефрону (див. табл. 2).

Отже, зниження вазомоторного тонусу та відповідні зрушення гемодинаміки на тлі комбінованого застосування АКК та ІАПФ спричинюють зміни ренальних гомеостатичних функцій і є причиною для змін діурезу. Зменшення сечовиділення та повернення в плазму осмотично вільної води можна розцінювати як ниркову протидію, відповідь, протилежну "пресорному діурезу", яка спрямована на: підвищення канальцевої реабсорбції води, підтримку об'єму позаклітинної рідини і стабілізацію артеріального тиску (АТ).

Зниження діурезу супроводжувалось активацією клубочкового сектору нефрону. Ефект підвищення ШКФ зумовлений збільшенням загального ниркового кровотоку внаслідок судинорозширювального ефекту АКК, пригніченням вазоконстрикторних реакцій за рахунок зниження синтезу ангіотензину II і брадикінінового механізму впливу еналаприлу. Разом із тим, кардіопротективна дія флокаліну [12] забезпечує адекватність серцевого викиду умовам циркуляції внутрішньосудинної рідини, кровообігу та функціональним потребам нирок. Крім того, при депресорних зрушеннях АТ у приносних судинах нирок включаються барорецепторні механізми підтримки фільтраційного тиску, що разом зі збільшеним об'ємом клубочкового фільтрату позитивно відображаються на гломерулярних процесах і динаміці ШКФ.

Порівняно з контрольними даними стандартизований за ШКФ показник екскреції білка не змінювався, що свідчить про збереження функціонального стану ниркового фільтра. Однак незважаючи на відсутність протеїнурії під впливом флокаліну після гіпергідратації у щурів [4, 5] та визнаний багатьма дослідниками антипротеїнуричний ефект ІАПФ [10], ми спостерігали (див. табл. 2) збільшення виділення білка із сечею у мг/2 год. Також факт посилення протеїнурії констатували при застосуванні ІАПФ каптоприлу та малих доз нітриту натрію [8]. Можливо, що в нашому дослідженні внаслідок потужної вазодилатації приносної артеріоли збільшується площа фільтраційної поверхні, підвищується проникність капілярів для низькомолекулярних речовин і за рахунок переважного виділення альбуміну збільшується двогодинна екскреція білка.

Підвищення ШКФ на тлі застосування флокаліну та еналаприлу призводить до збільшення фільтраційного заряду та концентрації іонів натрію в сечі. Зберігається клубочково-канальцевий баланс, збільшується проксимальна реабсорбція іонів натрію, що забезпечує пасивну реабсорбцію води й у дистальний відділ надходить осмотично концентрована сеча. Однак зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові відображається збільшеним натрійурезом за рахунок пригнічення альдостеронозалежних антинатрійуретичних ефектів у дистальних канальцях.

Заслуговує на увагу стабільність рівня каліємії та збереження калієвого балансу в цілому при сумісному застосуванні досліджуваних представників, хоча за аналогічних умов уведення лише еналаприлу [3] спостерігався підвищений калійурез. Збільшення коефіцієнта Na^+/K^+ у сечі вказує на зменшення мінералокортикоїдного впливу на іоновидільну функцію нирок. У результаті - співвідношення між транспортом іонів калію в просвіт канальця зрушувалось у бік збільшення зворотної проникності апікальної мембрани і позитивна динаміка калійурезу не набула статистичної достовірності.

Таблиця 1

Вплив багаторазового (сім днів) уведення флокаліну (5 мг/кг) та еналаприлу (1 мг/кг) на функціональний стан нирок у щурів після 5 % водного навантаження (x±Sx)

Показники	Контроль, n=6	Флокалін + Еналаприл, n=12
Діурез, мл/2год	3,32±0,153	2,27±0,207 p<0,01
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,76±0,034	1,67±0,137 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	53,80±2,680	54,50±6,750
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	14,49±1,299	32,61±3,963 p<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/2год	2,55±0,163	3,75±0,400 p<0,05
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	405,93±40,201	624,2±94,00 p<0,05
Відносна реабсорбція води, %	92,78±0,713	96,64±0,434 p<0,001
Екскреція білка, мг/2год	0,08±0,005	0,11±0,007 p<0,01
Екскреція білка/100мкл КФ	0,02±0,003	0,02±0,003

Примітка. У таблицях 1 і 2: n – число щурів у групі; p – достовірність порівняно з контрольними показниками; КФ – клубочковий фільтрат

Таблиця 2

Вплив багаторазового (сім днів) уведення флокаліну (5 мг/кг) та еналаприлу (1 мг/кг) на нирковий транспорт електролітів у щурів після 5 % водного навантаження (x±Sx)

Показники	Контроль, n=6	Флокалін + Еналаприл, n=12
Концентрація Na^+ в сечі, ммоль/л	0,24±0,024	1,35±0,191 p<0,001
Екскреція Na^+, мкмоль/2год	0,80±0,092	3,29±0,840 p<0,05
Концентрація K^+ у сечі, ммоль/л	12,20±1,180	24,08±4,139 p<0,05
Екскреція K^+, мкмоль/2год	41,46±4,906	53,44±8,549
Концентрація Na^+ в плазмі крові, ммоль/л	140,0±3,00	138,33±10,139
Концентрація K^+ у плазмі крові, ммоль/л	11,80±0,270	12,71±0,562
Концентрація Na^+ в сечі/Na^+ в плазмі крові, од.	0,002±0,0002	0,010±0,0019 p<0,01
Концентрація Na^+ /K^+ у сечі, од.	0,02±0,002	0,06±0,014 p<0,01
Екскреція Na^+, мкмоль/100мкл КФ	0,20±0,015	0,53±0,100 p<0,01
Фільтраційна фракція Na^+, мкмоль/хв	56,13±4,850	85,94±12, p<0,045
Фракція Na^+, яка екскретується, мкмоль/хв	0,006±0,0007	0,03±0,007 p<0,05
Фракція Na^+, яка реабсорбується, мкмоль/хв	56,11±4,849	85,91±12,622 p<0,05
Відносна реабсорбція Na^+, %	99,98±0,001	99,96±0,007 p<0,05
Кліренс Na^+, мл/2год	0,006±0,0007	0,025±0,0074 p<0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,32±0,153	2,25±0,203 p<0,01
Проксимальний транспорт Na^+, мкмоль/2год	6,27±0,583	10,00±1,723 p<0,05
Проксимальний транспорт Na^+, мкмоль/100 мкл КФ	12,97±0,194	13,36±0,986
Дистальний транспорт Na^+, ммоль/2год	462,83±15,547	308,16±31,347 p<0,01
Дистальний транспорт Na^+, мкмоль/100 мкл КФ	1,02±0,121	0,46±0,072 p<0,01

Висновки

1. Після уведення (сім днів) флокаліну (5 мг/кг) разом з еналаприлом (1 мг/кг) активуються фільтраційні процеси нирок, збільшується двогодинна протеїнурія за відсутності змін стандартизованого за швидкістю клубочкової фільтрації показника екскреції білка.

2. Збільшення фільтраційного заряду іонів натрію внаслідок підвищення швидкості клубочкової фільтрації та зниження дистальної натрієвої реабсорбції призводять до посилення натрійурезу під впливом комбінованого застосування досліджуваних сполук.

3. Збереження вихідного рівня іонів калію в плазмі крові та відсутність достовірних змін калійурезу демонструє збереження калієвого балансу після багаторазового сумісного уведення флокаліну з еналаприлом.

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані про зміни функціонального стану нирок після багаторазового уведення активатора $K_{АТФ}$-каналів флокаліну разом з ІАПФ еналаприлом є підґрунтям до подальшого дослідження їх сумісного впливу на нирки за умов експериментальної нефропатії для визначення нефропротекторних можливостей при їх комбінованому застосуванні.

Література

1. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / А.І. Гоженко, С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий [та ін.]. – К., 2009. – 47 с.
2. Пішак В.П. Вплив дилтіазему та комбінованого застосування дилтіазему з еналаприлом на функціональний стан нирок у щурів / В.П. Пішак, Н.Д. Філіпець, Ю.Є. Роговий // Одес. мед. ж. – 2003. – № 2. – С. 12-14.
3. Філіпець Н.Д. Особливості змін функціонального стану нирок під впливом еналаприлу за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини в організмі / Н.Д. Філіпець, А.Є. Петрюк // Ліки. – 2000. – № 6. – С. 18-21.
4. Філіпець Н.Д. Вплив різних доз активатора калієвих каналів флокаліну на функціональний стан нирок за умов збільшення об´єму позаклітинної рідини / Н.Д. Філіпець // Клін. та эксперим. патол. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 154-157.
5. Філіпець Н.Д. Стан гомеостатичних функцій нирок після багаторазової активації калієвих каналів флокаліном за умов сольового навантаження / Н.Д. Філіпець // Ліки України. – 2012. – № 1-2. – С. 66-69.
6. Філіпець Н.Д. Модуляція активності іонних каналів дилтіаземом та флокаліном за умов експериментальної нефропатії / Н.Д. Філіпець // Клін. та эксперим. патол. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 169-171.
7. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
8. Гоженко А.И. Реакция почек крыс на введение малых доз нитрита натрия / А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Е.А. Доломатова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 86-89.
9. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
10. Bakris G.L. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction / G.L. Bakris // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – № 3. – P. 3-10.
11. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, J.F. Mann // Ann. Intern. Med. – 2008. – № 148 (1). – P. 30-48.
12. Sarcolemmal cardiac KATP channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin / O.I. Voitychuk, R.B. Strutynskyi, L.M. Yagupolskii [et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 162, № 3. – P. 701-711.
13. Siragy H.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease / H.M. Siragy, R.M. Carey // Am. J. Nephrol. – 2010. – № 31 (6). – P. 541-550.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛОКАЛИНА И ЭНАЛАПРИЛА

А.И. Гоженко[1], Н.Д. Филипец[2]

Резюме. В экспериментах на лабораторных нелинейных белых крысах изучено изменения деятельности почек после многократного (семь дней) введения флокалина (5 мг/кг, внутрижелудочно) вместе с эналаприлом (1 мг/кг, внутрибрюшинно). Установлено, что после сочетанного применения фторсодержащего активатора аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов и ингибитотра ангиотензинпревращающего фермента повышалась скорость клубочковой фильтрации, увеличивалась экскреция белка без изменений стандартизованного по клубочковому фильтрату показателя протеинурии, понижался дистальный транстубуллярный транспорт ионов натрия, повышался натрийурез, сохранялся калиевый баланс организма.

Ключевые слова: флокалин, эналаприл, сочетанное применение, деятельность почек.

MODIFICATIONS OF RENAL FUNCTION INDICES UNDER CONDITIONS OF A COMBINED ADMINISTRATION OF FLOCALIN

A.I. Gozhenko, N.D. Filipets

Abstract. In the experiments in non-linear laboratory albino rats we have studied changes of the renal function indices after a multiple (7 days) intraventricular administration of Flocalin (5 mg/kg) together with Enalapril (1 mg/kg intraperitoneally). It has been established that a combined use of fluorine-containing the ATP-sensitive potassium channel activator

and the angiotensin-converting enzyme inhibitor has lead to an increase of the glomerular filtration rate, an elevation of the protein excretion without any changes of the proteinuria index, standardized according the glomerular filtrate, the distal transtubular transport of sodium ions decreased, natriuresis elevated, the potassium balance in the organism preserved.

Key words: Flocalin, Enalapril, combined administration, renal function.

State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" (Odesa)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 138-142

Надійшла до редакції 07.05.2013 року

УДК 616.127-005.8-085.224-06:616.152:546.17-31

М.В. Гребеник, В.Р. Микуляк, Л.В. Зоря

ДИНАМІКА РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ L-АРГІНІНУ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Резюме. Проведено аналіз динаміки рівня оксиду азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ). Встановлено, що в перші доби гострого ІМ спостерігається зниження рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту – нітритів, нітратів, загального нітрату в плазмі крові. Додаткове включення L-аргініну до стандартної схеми лікування ІМ призводить до більш швидкої нормалізації показників ендотеліальної функції на госпітальному етапі.

Ключові слова: інфаркт міокарда, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту.

Вступ. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце за поширеністю і є провідною причиною смертності в більшості розвинутих країн світу. Щороку в Європі від ССЗ помирає понад 4,3 млн. осіб; з усіх випадків смерті, що відбуваються у віці до 75 років, на ССЗ приходиться 42 % смертей серед жінок і 38 % – серед чоловіків [2, 4].

Гострий інфаркт міокарда (ІМ) посідає провідне місце в загальній структурі серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Тому питання вдосконалення стандартів лікування гострого ІМ є одним з найбільш актуальних для сучасної кардіології.

Протягом останніх десятиліть суттєво змінилися погляди значно розширились уявлення про патогенез ІМ [6]. Доведено, що одним з основних патофізіологічних механізмів розвитку і ранньою стадією атеросклерозу, що лежить в основі ішемічної хвороби серця, у тому числі гострого ІМ, є дисфункція судинного ендотелію [1, 5]. Порушення функції ендотелію проявляється зниженням здатності судин до дилатації і посиленням вазоконстрикції, активацією системи цитокінів, порушенням антитромбогенних властивостей стінки судини. Основну роль у виникненні ендотеліальної дисфункції відіграє порушення синтезу оксиду азоту [7, 8].

Мета дослідження. Встановлення вираженості порушень функції ендотелію в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, аналіз динаміки показників оксиду азоту на фоні прийому L-аргініну.

Матеріал і методи. Обстежено 54 хворих на гострий ІМ, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Тернопільської міської лікарні № 2. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями ESC, 2008. Обстежувані пацієнти розподілені методом випадкового відбору на дві групи: контрольну, у якій застосовувалася лише стандартна терапія, згідно з чинними протоколами, і основну, в якій пацієнтам додатково до стандартної терапії призначався донатор оксиду азоту L-аргінін (Тивортин, «Юрія-Фарм»), також обстежено 20 здорових осіб.

Згідно із запланованим дизайном дослідження, проводилося комбіноване застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну. Протягом 14-16 днів (час перебування хворих у стаціонарі) проводилося внутрішньовенне уведення 100 мл 4,2 % розчину L-аргініну гідрохлориду (доза 4,2 г) один раз на день протягом п'яти днів, з подальшим переходом на пероральний прийом L-аргініну аспартату в дозі 6 г на добу.

Крім загального клінічного обстеження для оцінки функції ендотелію у пацієнтів із гострим ІМ вивчали рівень оксиду азоту в плазмі крові за вмістом його метаболітів: нітритів, нітратів, загального нітриту набором реактивів «Total NO/ Nitrite/Nitrate/Assay» виробництва «БиоХим-Мак» (Росія). Принцип методу полягає в перетво-

Таблиця

Вміст метаболітів оксиду азоту у плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда (M+m)

Показник	Доба	I група (n=27) (стандартна терапія + L - аргінін)	II група (n=27) (стандартна терапія)	p
Нітрити, мкмоль/л	2	22,37±0,18	21,83±0,24	нд.
	7	24,72±0,15*	22,17±0,46	p<0,05
	14	28,38±1,21*	25,53±0,33*	p<0,05
Нітрати, мкмоль/л	2	40,11±0,14	39,75±0,44	нд.
	7	44,13±0,14*	42,74±0,51	p<0,05
	14	48,53±0,21*	44,62±0,36*	p<0,05
Загальний нітрит, мкмоль/л	2	62,48±0,32	61,58±0,68	нд.
	7	68,85±0,29*	64,91±0,97*	p<0,05
	14	76,91±1,42 *	70,15±0,69 *	p<0,05

Примітка. * - p<0,05 у межах однієї групи порівняно з вихідним значенням

ренні нітрату на нітрит за участі нітрат-редуктази із колориметричним визначенням нітриту за допомогою реакції Грісса [3].

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel за допомогою програм, інтегрованих у дану систему, та програми SPSS 13.0. Для опису вибіркового нормального розподілення кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (M) та похибку середнього (m). Перевірка гіпотез про розходження в групах кількісних показників з нормальним розподіленням значень проводилося за допомогою t-критерію Стьюдента. Критичний рівень значимості приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік пацієнтів становив (58,7±0,9) р. За статевою ознакою хворі розподілилися наступним чином: чоловіків було 34, що становило 62,9 %, жінок – 20 (37,1 %). У всіх пацієнтів діагностований Q-ІМ, у 68 % пацієнтів спостерігався ІМ передньої стінки, а в 32 % – задньої стінки лівого шлуночка.

В обстежених пацієнтів у перші доби гострого ІМ спостерігалося зниження рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту – нітритів, нітратів, загального нітрату в обох групах (табл.). Середній рівень загального нітриту в основній групі становив (62,48±0,32) мкмоль/л, а в контрольній – (61,58±0,68) мкмоль/л, різниця між групами не була статистично достовірною (p>0,05).

Встановлено, сумарний рівень метаболітів оксиду азоту на 9,5 % нижчий у пацієнтів з ІМ передньої стінки лівого шлуночка (p<0,05), що свідчить про більш виражені порушення функції ендотелію в даних пацієнтів і, ймовірно, пов'язано із більшою масою некрозу міокарда.

Проаналізовано рівень метаболітів оксиду азоту в пацієнтів із гострим ІМ залежно від гендерної ознаки. В обстежених чоловіків виявлено тяжчі порушення ендотеліальної функції, порівняно з жінками. Так, якщо в жінок середній рівень загального нітриту становить (61,32±1,46) мкмоль/л, то в групі хворих чоловіків – (57,09±0,63) мкмоль/л, (p<0,05).

На фоні прийому стандартної терапії, згідно з протоколом лікування ІМ, у пацієнтів обох груп спостерігалося поступове зростання рівнів метаболітів оксиду азоту. Однак у групі пацйієнтів, які приймали L-аргінін, спостерігалася більш швидка динаміка – зростання на 5-ту добу від виникнення ІМ. У групі стандартної терапії вірогідне зростання концентрації метаболітів оксиду азоту спостерігалось лише на 8-му добу. Хворі з гострим ІМ, яким додатково до стандартної терапії призначали L-аргінін, мали статистично достовірно вищу концентрацію загального нітриту – (76,91±1,42) мкмоль/л, аніж хворі контрольної групи (70,15±0,69) мкмоль/л на момент виписки зі стаціонару, що може вказувати на покращення функції ендотелію на фоні застосування даного препарату.

Висновки

1. В обстежених пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігалися значні порушення функції ендотелію в перші дні захворювання, які були більш вираженими в чоловіків та при передній локалізації інфаркту (p<0,05).

2. Включення L-аргініну до стандартної схеми лікування гострого інфаркту міокарда призводило до більш швидкого відновлення функції ендотелію на госпітальному етапі.

Перспективи подальших досліджень. Значний інтерес становить комплексне дослідження ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за допомогою нових сучасних методик, та пошук шляхів її корекції за рахунок використання донатора оксиду азоту L-аргініну.

Література

1. Аболмасов О.М. Дисфункція ендотелію та неспецифічні маркери запалення при гострому коронарному синдромі: автореф. дис. канд. мед. наук. – Харків: Харківський держ. мед. університет, 2001. – 21 с.

2. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – № 2. – С. 62-63.
3. Горбунов Н.В. Определение стабильных метаболитов оксида азота по Гриссу в биологическом материале / Н.В. Горбунов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – № 7. – С. 40-48.
4. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник/ В.М. Коваленко, В.М. Корнацький [та ін.] – К., 2012. – 211 с.
5. Рябцев О.В. Функція ендотелію у літніх хворих на гострий інфаркт міокарда з зубцем Q і її зміни в процесі лікування з уведенням різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту / О.В. Рябцев // Серце і судини. – 2004. – № 4. – С. 56-62.
6. Kawashima S. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. / S. Kawashima, M. Yokoyama // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 998-1005.
7. Kinley S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinley, P. Libby, P. Ganz // Cur. Opin. Lipidol. – 2011. – Vol. 12. – P. 383-389.
8. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Gewaltig, G. Kojda // Cardiovascular research. – 2002. –Vol. 55. – P. 205-260.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ L-АРГИНИНА

М.В. Гребеник, В.Р. Микуляк, Л.В. Зоря

Резюме. Проведен анализ динамики уровня оксида азота больных с острым инфарктом миокарда (ИМ). Установлено, что в первые сутки острого ИМ наблюдается снижение уровней стабильных метаболитов оксида азота – нитритов, нитратов, общего нитрата в плазме крови. Дополнительное включение L-аргинина к стандартной схеме лечения приводит к более быстрой нормализации показателей эндотелиальной функции на госпитальном этапе.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

DYNAMICS OF LEVEL OF NITRIC OXIDE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT WITH APPLICATION OF L - ARGININE

M.V. Grebenuk, V.R. Mykulyak, L.V. Zorja

Abstract. An analysis of the dynamics of the level of nitric oxide of patients with acute myocardial infarction (MI) has been made. It has been established that there is a decline of the plasma levels of stable metabolites of nitric oxide (nitrite, nitrates, total nitrates) in the first twenty-four hours of acute MI. An additional application of L- arginine to the standard regimen of MI treatment results in a more rapid normalization of the indices of the endothelial function at the hospital stage.

Key words: acute myocardial infarction, endothelial dysfunction, nitric oxide.

State Medical University (Ternopil)

Рецензент – проф. В.К. Тащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 142-144

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

УДК 616. 248:616.366-002]–085:615. 23

Т.В. Дудка, О.С. Хухліна, І.В. Дудка, В.С. Гайдичук, О.В. Андрусяк

ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА НУКЛЕЇНАТУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ СУПРОВІДНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті викладено дані дослідження, які свідчать про наявність типових ознак хронічного некалькульозного холециститу в пацієнтів із супровідною бронхіальною астмою. Проаналізовано результати застосування комплексу лікарських засобів, що включає: урсодезоксихолеву кислоту та нуклеїнат; їх вплив на основні патогенетичні ланки розвитку даних захворювань – гальмування системного запалення, усунення обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення протиоксидантного захисту зі зниженням літогенності жовчі.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічний некалькульозний холецистит, оксидативний та нітрозитивний стрес, протиоксидантний захист, урсодезоксихолева кислота, нуклеїнат.

Вступ. Останнім часом істотно зросла частка коморбідного перебігу бронхіальної астми (БА) та хронічного некалькульозного холециститу (ХХ) [5, 7], оскільки ці захворювання мають ряд спільних, взаємообтяжуючих ланок патогенезу: фонова ваготонія, що сприяє схильності до бронхоспазму та дисфункції сфінктера Одді, розвитку біліарного сладжу та схильності до утворення жовчних конкрементів; запальний процес у бронхах та жовчному міхурі (ЖМ), який супроводжується активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран, нітрозитивного стресу (НС), ендогенної інтоксикації, секрецією прозапальних цитокінів (у т.ч. фактора росту фібробластів (ФПФ)), активацією системного протеолізу [1, 3, 7, 8, 10]. Низкою досліджень встановлено, що особливостями впливу коморбідної БА на перебіг ХХ є також зниження скоротливої здатності ЖМ під впливом тривалого призначення метилксантинів з бронходилатуючою метою, а також підвищення насичення жовчі білірубіном та сприяння формуванню переважно пігментних або змішаних конкрементів у ЖМ внаслідок зниження пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), інтенсифікації ПОЛ та НС [4, 8]. Отже, комплексна терапія, за даних умов, повинна включати препарати, які б впливали на зазначені ланки патогенезу з метою усунення загострень обох коморбідних захворювань та запобігали їх прогресуванню.

З метою гальмування інтенсивності ПОЛ та НС, стабілізації мембран епітелію бронхів, ЖМ та еритроцитів, які найістотніше страждають від ПОЛ [2, 4], за умови дефіциту природних факторів системи антитиоксидантного захисту (АОЗ), та підлягають дочасному „постарінню" та пероксидному гемолізу із створенням додаткових умов до пігментного конкрементноутворення в ЖМ внаслідок підвищення плейохромії жовчі [4, 8], доцільним, на нашу думку, було включення до комплексної терапії БА та ХХ протиоксидантного препарату нуклеїнату (Н), який має здатність до стабілізації мембран еритроцитів, лейкоцитів, є стимулятором мієлопоезу та імуномодулятором [9].

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є традиційним компонентом програмного лікування пацієнтів з ХХ, що супроводжується біліарним сладжем та схильністю до конкрементоутворення [11]. За умов коморбідної БА перебіг ХХ супроводжується зниженням скоротливої здатності ЖМ, тому включення УДХК до комплексної терапії ХХ та БА за їх коморбідного перебігу є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

Таким чином, робочою гіпотезою нашого дослідження є ймовірне гальмування системного запалення при загостренні БА та ХХ, усунення обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення системи ПОЗ із зниженням літогенності жовчі шляхом застосування комплексу лікарських засобів, що включає симбікорт [6], УДХК та Н.

Мета дослідження. Вивчити ефективність застосування нуклеїнату та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на бронхіальну астму із супровідним хронічним холециститом щодо впливу на клінічний перебіг захворювань, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, стан чинників протиоксидантного захисту (ПОЗ), пероксидну резистентність, катехоламін-депонувальну функцію еритроцитів та показники пігментного обміну.

Матеріал і методи. Обстежено 50 хворих на БА із персистувальним перебігом середньої тяжкості, у період загострення із супровідним ХХ та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Пацієнти контрольної групи (К, 25 осіб) отримували симбікорт турбухалер 160/4,5 мкг (1 доза містить: будесонід 160 мкг та формотеролу фумарату дигідрат 4,5 мкг) дві інгаляції на добу: по одній інгаляції вранці та увечері, УДХК по 500 мг 2 рази на день 30 днів, за умов інфекційного загострення БА та ХХ – антибактеріальну терапію цефалоспоринами упродовж семи днів. Основна група (О, 25 осіб) додатково отримувала нуклеїнат по 500 мг 3 рази на день упродовж 30 днів.

Вентиляційну функцію легень вивчали за допомогою комп'ютерного спірографа „Pneumoscope" фірми „Jaeger" (Німеччина) та „Spirosift 3000" фірми „Fukuda Denshi" (Японія). За даними спірограми з комп'ютерним аналізом кривої „потік-об'єм" форсованого видиху визначали показники функції зовнішнього дихання (ФЗД): життєву ємність легень (ЖЄЛ, л), форсовану ЖЄЛ (л), об'єм, що видихається за 1с форсованого видиху (ОФВ1, л/с), пікову об'ємну швидкість видиху ($ПОШ_{вид}$) (л/с), а також проводились інгаляційні проби з β-адреноміметиками на зворотність бронхоспазму. Ультрасонографічне дослідження (УСД) печінки, ЖМ виконане у 100% пацієнтів на ультразвуковому сканері „AU-4 Idea" (Biomedica, Italy). Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УСД з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та упродовж 180 хв після уведення стимулятора (50 мл 25% розчину магнію сульфату), обчислювали коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ.

Жовч отримували за допомогою багатомоментного (шестифазового) дуоденального зондування (ДЗ) за методикою В.А. Максимова. Визначали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, консистенцію), мікроскопічне дослідження осаду, бактеріологічне та біохімічне дослідження.

Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали за методом О.В. Травіної (1955) у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983), малонового альдегіду (МА) у плазмі крові визначали за методами Ю.А. Владимирова, А.И. Арчакова (1972). Інтенсивність нітрозитивного стресу вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green. Вміст у крові фактора росту фібробластів (ФРФ) досліджували за допомогою імуноферментного аналізу (ELIZA).

Пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) вивчали за методом Н.А. Григорович,

А.С. Мавричева (1989). Визначення стану катехоламіндепонувальної функції еритроцитів (КДЕ) проводили за допомогою цитохімічного методу Г.І. Мардар, Д.П. Кладієнко (1986).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводився за допомогою методу варіаційної статистики з визначенням середньої величини (М), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення БА та ХХ, істотне підвищення якості життя в пацієнтів О групи відмічалося в більш ранній термін, зокрема, припинення нападів ядухи, експіраторної задишки та кашлю зареєстровано на 5-й день від початку лікування – вірогідно швидше, ніж у пацієнтів К групи (з 10-12-го дня) ($p<0,05$). Клініка БА (сухі свистячі хрипи над поверхнею легень) хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у пацієнтів О групи на 15-й день лікування була наявна лише у двох осіб (8,0 %, $p<0,05$), у той час, як у К групі – у восьми осіб (32,0% ($p<0,05$)).

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на БА із ХХ також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник $ОФВ_1$ після лікування у пацієнтів О групи зріс на 23,6 % ($p<0,05$), у той час, як у пацієнтів К групи – на 7,2 % ($p>0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (табл.). Аналогічні результати ФЗД отримали при аналізі ПОШ вид.: у пацієнтів О групи після лікування він зріс на 35,2 % ($p<0,05$), а у К – на 13,0 % ($p>0,05$) (табл.). Вірогідну позитивну динаміку змін показника ОФВ1 у відношенні добового розмаху ПОШвид. отримали лише в осіб О групи, де показник зменшився на 39,9 % ($p<0,05$), зміни у групі К були невірогідні ($p>0,05$) (табл.). Можливість досягнення меншого розмаху показників ПОШвид. у пацієнтів з БА О групи, ніж у К групі стала реальною внаслідок потенціювання дії симбікорту з нуклеїнатом – оскільки дані препарати усувають прояви сенсибілізації та запалення, відновлюють активність β-адренорецепторів гладеньких м'язів бронхів, таким чином усуваючи бронхоспазм.

Слід також зауважити, що суб'єктивні (біль у правій підреберній ділянці, нудота, гіркота в роті) та об'єктивні симптоми загострення ХХ також у пацієнтів О групи зникли значно швидше, ніж у пацієнтів К групи. УСД показники ЖМ у динаміці лікування мали відмінності в міжгруповому аспекті. Зокрема, на 30-й день лікування в осіб О групи розміри ЖМ не відрізнялися від нормативних із нормалізацією товщини стінки та її щільності ($p<0,05$), у той час, як у 36,0 % осіб К групи зберігалися набряк, потовщення стінки і збільшені розміри ЖМ. Показник КС ЖМ у О групі зріс на 33,2 % ($p<0,05$), а у К групі – зростав невірогідно в межах 13,8 % ($p>0,05$) (табл.). Таким чином, лише за рядом суб'єктивних, об'єктивних показників, ФЗД та УСД ЖМ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою та ефективною.

Враховуючи той факт, що до терапії осіб О групи було включено препарат протиоксидантної дії Н [9] – динамічні показники інтенсивності ПОЛ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл. 1). Так, вміст МА у плазмі крові після лікування у О групі зменшився на 37,8 % ($p<0,05$), у той час, як у К групі – зміни були невірогідні ($p>0,05$) (табл. 1). Протиоксидантні властивості Н зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ [9]. Динамічні показники вмісту в плазмі ГВ у пацієнтів О групи вірогідно зросли – на 34,8 % ($p<0,05$), у той час як у пацієнтів К групи зміни були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання ($p>0,05$). Таким чином, запропонована комплексна терапія, що включала базисну компоненту (симбікорт, УДХК) [9,11] та Н, виявила вищий ступінь ефективності в досягненні потужного протиоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ, які є ключовою ланкою патогенезу БА та прогресування ХХ.

Протиоксидантний вплив комплексу засобів УДХК та Н у О групі хворих реалізувався досягненням мембранастабілізувального ефекту, що ми оцінили за зростанням зниженої до лікування ПРЕ у О групі в 1,7 раза ($p<0,05$) проти невірогідних змін у К групі ($p>0,05$). Підсилення потенціалу ПОЗ сприяло відновленню КДЕ, яка зросла після лікування в 1,9 раза, на відміну від групи К, де зростання склало 1,2 раза ($p<0,05$) (табл.). Наслідком даних процесів стало істотне вірогідне зниження секреції індуцибельною NO-синтазою надлишку NO та прозапальних, профіброгенних цитокінів. Зокрема, вміст у крові NO у О групі знизився на 24,9 % ($p<0,05$), а в осіб К групи зниження становило 7,9 % ($p<0,05$). Вміст у крові ФРФ у О групі зменшився в 1,7 раза ($p<0,05$), а у К групі зміни були невірогідні ($p>0,05$) (табл.). Здатність гальмувати активність ФРФ притаманна препаратам УДХК [11] та, ймовірно, Н, що вказує на можливість запобігти прогресуванню фіброзу легень внаслідок запалення та гіпоксії при БА і стабілізувати перебіг захворювання. Водночас з літератури відомо, що ФРФ є потужним чинником гальмування скоротливої здатності ЖМ [10]. Дійсно, у хворих із коморбідним перебігом БА та ХХ до лікування визначався підвищений вміст даного цитокіну, який в осіб, що отримували комплексне протизапальне, імуномодулююче лікування, істотно знизився, що супроводжувалося нормалізацією скоротливої здатності ЖМ ($p<0,05$).

Аналіз біохімічного дослідження крові та жовчі на вміст білірубіну після лікування вказує на його істотне зниження в пацієнтів О групи – відповідно на 31,6 % у крові ($p<0,05$) та на 27,5 % ($p<0,05$) у жовчі. У пацієнтів К групи завдяки

Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання, скоротливої здатності жовчного міхура, вмісту у крові та жовчі білірубіну, малонового альдегіду, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, фактора росту фібробластів, пероксидної резистентності еритроцитів у хворих на бронхіальну астму із супровідним хронічним холециститом у динаміці лікування, (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Група 1, n=25		Група 2, n=25	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ1, %	92,4±1,65	67,3±3,52*	83,2±2,15*/**	66,9±3,38*	71,7±2,81 */***
ПОШ вид, %	93,1±1,34	65,4±2,12*	88,4±2,62**	64,18±2,79*	72,55±2,27 */***
Доб. розмах ПОШ вид, %	14,3±1,03	35,04±2,29*	21,04±1,35*/**	33,97±2,51*	29,37±2,62 */***
КС ЖМ, %	57,3±3,21	32,5±2,71*	43,3±1,38 */**	32,7±2,33*	37,2±1,92 */***
Білірубін заг. у крові, мкмоль/л	16,2±1,15	25,3±1,08*	17,3±1,11**	24,5±1,20*	22,0±1,24 */***
Білірубін у жовчі, мкмоль/л	653,8±6,23	938,3±10,62*	680,5±5,59**	941,2±9,91*	832,8±7,19 */**/***
МА, мкмоль/л	2,22±0,09	3,78±0,13*	2,35±0,15**	3,79±0,17*	3,46±0,28 */***
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,03	0,66±0,04*	0,89±0,03**	0,67±0,03*	0,69±0,03 */***
КДЕ, у.о.	11,53±0,17	4,75±0,14*	8,96±0,08 */**	4,72±0,17*	5,38±0,12 */**/***
NO, мкмоль/л	16,57±0,47	23,57±0,54*	17,73±0,41**	23,57±0,53*	21,73±0,62 */**/ ***
Фактор росту фібробластів, нмоль/л	17,92±1,07	42,50±2,37*	25,73±3,28 **	42,48±2,21*	40,03±3,25 */***
ПРЕ, у.о.	11,03±0,17	20,89±1,54*	12,31±0,73 **	20,98±1,52*	18,35±1,42 */***

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (P<0,05); ** - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (P<0,05); *** - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування хворих 1-ї (основної) групи (P<0,05). 1-ша група (основна): симбікорт, урсофальк, нуклеїнат; 2-га група (контрольна) – симбікорт, урсофальк

впливу УДХК білірубін у жовчі знизився на 11,5 % (p<0,05), а вміст білірубіну в крові знизився на 10,2 % (p>0,05) (табл.). Отримані дані вказують на те, що УДХК із Н сприяють зниженню літогенності жовчі та усувають імовірність утворення пігментних конкрементів у ЖМ. Саме протизапальному впливу УДХК та Н ми завдячуємо і у відношенні зниження у жовчі вмісту сіалових кислот у хворих О групи – на 19,2 % (p<0,05), у той час, як у К групі зміни були невірогідні (p>0,05).

Висновки

1. Застосування симбікорту в комплексі з урсодезоксихолевою кислотою та нуклеїнатом у хворих на бронхіальну астму із персистувальним перебігом середньої тяжкості та хронічним некалькульозним холециститом у фазі загострення сприяло швидшому, ніж за традиційної терапії (на 6-7 днів), усуненню симптомів загострення обох коморбідних захворювань, вищому зростанню швидкісних показників функції зовнішнього дихання з більш ефективним відновленням бронхіальної прохідності, усуненням клінічних та сонографічних симптомів запалення жовчного міхура та вірогідним підвищенням його скоротливої здатності.

2. Комплексна терапія хворих на бронхіальну астму із персистувальним перебігом середньої тяжкості та хронічним некалькульозним холециститом у фазі загострення, що включала інгаляційну терапію симбікортом, урсодезоксихолеву кислоту та нуклеїнат, сприяла зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, відновленню активності компонентів протиоксидантного захисту та природної системи детоксикації (глутатіону відновленого) із гальмуванням активності фактора росту фібробластів, що сприяло стабілізації процесів запального ремоделювання бронхів, запобігало прогресуванню легеневої недостатності.

3. Відновлення оксидантно-протиоксидантного балансу під впливом протизапальної, стимулюючої мієлопоез та антиоксидантної терапії

сприяло відновленню катехоламіндепонувальної функції еритроцитів, підвищенню їх резистентності до пероксидних впливів, зменшенню утворення білірубіну та зниженню загрози пігментного конкрементоутворення в жовчному міхурі.

Перспектива подальших досліджень полягає у подальшому дослідженні впливу симбікорту із УДХК та нуклеїнатом на інші патогенетичні ланки та механізми взаємообтяження БА та ХХ.

Література

1. Аршба С.К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / С.К. Аршба // Педиатр. фармакол. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 70-75.
2. Бессонова Л.О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // Сибир. мед. ж. (г. Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 19-21.
3. Болевич С. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы. Патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / С. Болевич. – М.: Медицина, 2006. – 253 с.
4. Борисов Ю.А. Резистентность эритроцитарних мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) / Ю.А. Борисов, В.Н. Спиридонов, Е.Д. Суглобова // Клин. лаб. диагност. – 2007. – № 12. – С. 36-40.
5. Галимова Е.С. К вопросу о некоторых наиболее распространенных сочетаниях бронхиальной астмы с заболеваниями органов пищеварительного тракта (обзор литературы) / Е.С. Галимова // Сибир. мед. ж. (г. Томск). – 2010. – Т. 25, № 4-1. – С. 22-26.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы [ред. А.Г. Чучалин]. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
7. Зінченко Т.М. Особливості перебігу та лікування персистуючої бронхіальної астми у поєднанні з хронічним холециститом у осіб жіночої статі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец. 14.01.02 „Внутрішні хвороби” / Тамара Миколаївна Зінченко; Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтави. – Харків, 2005. – 24 с.
8. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: сравнительный анализ / С.М. Кириллов, М.М. Кириллов // Пульмонология. – 2010.- №5.- С.85-89.
9. Опыт применения Нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко [и др.] // Нов. мед. и фармации. – 2007. – № 16 (222). – С. 10-11.
10. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, J.Liu [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica. – 2012. – Vol. 33. – P. 998-1003.
11. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis / S. Tomida, M. Abei, T. Yamaguchi [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 30, № 1. – P. 6-13.

ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И НУКЛЕИНАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Т.В. Дудка, О.С. Хухлина, И.В. Дудка, В.С. Гайдичук, А.В. Андрусяк

Резюме. В статье изложены данные исследования, которые указывают на наличие типичных признаков хронического некалькулезного холецистита у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой. Проанализированы результаты применения комплекса лекарственных средств, который включает: урсодезоксихолевую кислоту и нуклеинат; их воздействие на основные патогенетические звенья развития данных заболеваний – торможение системного воспаления, устранение обструкции бронхов и гипоксии, усиление противооксидантной защиты со снижением литогенности желчи.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хронический некалькулезный холецистит, оксидативный и нитрозитивный стресс, противооксидантная защита, урсодезоксихолевая кислота, нуклеинат.

APPLICATION OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND NUCLEINATE FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH ACCOMPANYING CHRONIC NON-STONE CHOLECYSTITIS

T.V. Dudka, O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, V.S. Haidychuk, O.V. Andrusiak

Abstract. The paper deals with the results of the research which show the presence of the typical signs of chronic noncalculous cholecystitis in patients, suffering from bronchial asthma. The results of using a complex medicines, including: ursodeoxycholic acid and nucleinate and their impact on the key pathogenetic links of the development of these diseases have been analyzed as well as an inhibition of a systemic inflammation, an elimination of bronchial obstruction and hypoxia, an enhancement of antioxidant protection with reduced lithogenicity of bile.

Key words: bronchial asthma, chronic noncalculous cholecystitis, oxidative and nitrose stress, antioxidant protection, ursodeoxycholic acid, nucleinate.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 144-148

Надійшла до редакції 05.04.2013 року

УДК 616.72-002-036-06:616.61-002.2]:575.117

О.В. Залявська, О.С. Хухліна, О.С. Воєвідка, О.В. Каушанська

ВПЛИВ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА ГІСТОСУМІСНОСТІ HLA-B27 НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі описано особливості клінічного перебігу реактивного артриту, зміни показників біохімічних, лабораторних, мікробіологічних, імуноферментних, рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження у хворих із коморбідним перебігом реактивного артриту та хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту (ХП), фаза загострення, залежно від наявності експресії гена гістосумісності HLA-B27.

Ключові слова: реактивний артрит, хронічний пієлонефрит, антиген HLA-B27, урогенітальна інфекція.

Вступ. У патогенезі реактивного артриту (РеА) значну роль відіграють генетичні фактори, про що свідчить тісна асоціація цього захворювання з антигеном головного комплексу гістосумісності класу I – HLA-B27, який виявляється в 80-90 % випадків РеА за наявності урогенітальних інфекцій і в 70 % – за умов контамінації патогенної мікрофлори в кишці [2, 7, 3].

HLA (Human Leycocyte Antigens) – це система лейкоцитарних антигенів, яка знаходиться у лейкоцитах (лімфоцитах) крові. HLA бере участь у розпізнаванні антигенів і визначає схильність до низки захворювань [6]. HLA-антигени I класу знаходяться в усіх ядерних клітинах: лімфоцитах, у меншій кількості – у клітинах печінки, легень, нирок, дуже рідко – у клітинах мозку і скелетних м′язів [5]. Антиген HLA-B27 є антигенпрезентуючою молекулою, здатною представляти артритогенні пептиди цитотоксичним Т-лімфоцитам $CD8^+$. Об′єктом лізису при цьому, вірогідно, є хондроцити і синовіоцити [1, 4, 8, 9].

Мета дослідження. Встановити особливості клінічного перебігу РеА, показників біохімічних, лабораторних, мікробіологічних, імуноферментних, рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження у хворих із коморбідним перебігом РеА та хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту (ХП), фаза загострення, залежно від наявності експресії гена гістосумісності HLA-B27.

Матеріал і методи. Обстежено 58 хворих, яких розподілено на дві основні групи: 1-ша група – хворі на РеА без патології нирок (n=38); 2-га група – хворі на РеА та ХП у фазі загострення, ХНН 0-I ст. (n=20). Всі пацієнти були розподілені на групи відповідно до виявленого інфекційного чинника (урогенітальні, постентероколітичні), характеру перебігу, ступеня активності (I, II, III) та наявності експресії HLA-B27. Залежно від характеру перебігу всі хворі на РеА були розподілені на три групи: із затяжним перебігом (тривалість захворювання від двох місяців до одного року), хронічним (тривалість захворювання більше одного року) і рецидивним перебігом (розвиток суглобової атаки після ремісії захворювання тривалістю не менше шести місяців).

Групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та активністю коморбідних захворювань. Контрольну групу склали 11 практично здорових осіб (ПЗО). Дослідження виконували у відповідності з етичними принципами проведення біомедичних досліджень за участю людей, викладеними в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації. Пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз захворювання встановлювали відповідно до критеріїв ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) з використанням Міжнародних критеріїв (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999). Діагноз ХП базувався на клінічних ознаках (больовий, дизуричний, інтоксикаційний, гіпертензивний синдроми), лабораторних (аналізи сечі, проби за Нечипоренком і Зимницьким), рентгенологічних (екскреторна урографія), ультразвукових (сонографія нирок). У всіх хворих проводилося дослідження крові на наявність антигену HLA-B27 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень визначався за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Для статистичної обробки матеріалу були використані сучасні параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Середня тривалість захворювання обстежених хворих складала 24,4±4,7 місяця. Середній вік пацієнтів складав 32,5±1,2 року (табл. 1). Серед обстежених пацієнтів 1-ї групи діагностували РеА переважно урогенітальної етіології на тлі циститу, уретриту – 34 (89,47 %) пацієнти, у 4 (10,53 %) пацієнтів був верифікований постентероколітичний РеА. Із патогенних мікроорганізмів у хворих на РеА на тлі ХХН (2-га група) найбільш часто виявлялася мікст Chlamydia trachomatis із найпростішими (табл. 2).

У 1-й групі обстежених пацієнтів переважали особи (n=33, 86,84 %), яким діагноз РеА був встановлений вперше, а також ті, у кого спостерігався затяжний перебіг захворювання (n=5;

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених хворих на реактивний артрит

Показники	Хворі на РеА без ураження нирок (n=38)	Хворі на РеА з ХХН (n=20)
Вік, роки	31,8±1,3	35,1±3,4
Стать (чол./жін)	19/19	10/10
Тривалість захворювання, місяці	2,5±1,2	27,9±5,6*

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно із групою хворих на РеА (p<0,05)

Таблиця 2

Етіологічна характеристика обстежених хворих на реактивний артрит з урахуванням виділеного інфекційного агента

Етіологія	Хворі на РеА без ураження нирок (n=38)	Хворі на РеА з ХХН (n=20)
Урогенітальні		
Chlamydia trachomatis	18 (47,37 %)	4 (20 %)
Chlamydia trachomatis + Ureaplasma urealiticum	11 (28,95 %)	5 (25 %)
Chlamydia trachomatis + Ureaplasma urealiticum + Mycoplasma hominis	2 (5,26 %)	11 (55 %)
Chlamydia trachomatis + Mycoplasma hominis	2 (5,26 %)	
Mycoplasma hominis	1 (2,63 %)	
Постентероколітичні		
Yersinia enterocolitica	2 (5,26 %)	
Salmonella	2 (5,26 %)	

Таблиця 3

Показники клінічного та біохімічного аналізу крові у хворих на реактивний артрит залежно від наявності супровідного хронічного пієлонефриту та ступеня активності

Показники	Хворі на РеА без патології нирок (1-ша група)		Хворі на РеА та ХХН (2-га група)	
	I ступінь активності (n=20)	II-III ступінь активності (n=18)	I ступінь активності (n=10)	II-III ступінь активності (n=10)
Гемоглобін, г/л	142,4±2,2	130,4±2,1*	115,8±2,0*	105,4±1,8*/**
Еритроцити, $x10^{12}$/л	4,6±0,2	3,8±0,1*	4,0±0,2*	3,2±0,1*/**
Лейкоцити, $x10^{9}$/л	10,3±0,5	13,2±0,6*	13,0±0,3*	15,6±0,2*/**
ШОЕ, мм/год	12,9±0,5	18,7±0,7*	16,5±0,9*	39,8±0,8*/**
СРБ, мг/л	4,6±2,5	25,6±3,1*	18,1±3,7*	64,6±2,7**
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,6±0,1	4,3±0,2*	4,2±0,1*	5,4±0,2*/**
Фібриноген, г/л	4,1±0,1	5,0±0,2*	4,6±0,1*	5,9±0,2*/**
Загальний білок, г/л	73,7±1,1	78,7±1,0*	70,3±1,2	63,7±1,0*/**
Альбуміни, %	56,2±0,6	48,4±1,1*	45,0±1,1*	39,5±1,0*/**
Глобуліни, %	43,8±0,6	51,6±0,6*	55,0±0,8*	60,5±0,6*/**
Коефіцієнт А/Г	1,28±0,03	0,94±0,04*	0,82±0,02*	0,65±0,02*/**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з групою хворих на РеА I ст. активності 1-ї групи (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з групою хворих на РеА II-III ст. активності 1-ї групи (p<0,05)

Таблиця 4

Характеристика обстежених хворих на реактивний артрит залежно від наявності HLA-B27

Показники	Хворі на РеА без патології нирок		Хворі на РеА та ХХН	
	HLA-B27(+) (n=28)	HLA-B27(-) (n=10)	HLA-B27(+) (n=16)	HLA-B27(-) (n=4)
Стать (ж/ч)	17/11	2/8	7/9	3/1
Вік, роки	31,4±1,6	31,9±1,1	33,3±2,0	33,6±0,85
Тривалість захворювання, місяці	2,5±1,2	1,1±0,2	24,4±6,6	12,3±1,1

Таблиця 5

Клінічні прояви у хворих на реактивний артрит залежно від наявності HLA-B27

Показники	Хворі на РеА без патології нирок		Хворі на РеА та ХХН	
	HLA-B27(+) (n=28)	HLA-B27(-) (n=10)	HLA-B27(+) (n=16)	HLA-B27(-) (n=4)
Лихоманка, %	42,9	30,0	100	100
Схуднення, %	29,5	10,0	100	50,0
Лімфаденопатія, %	25,0	20,0	68,8	25,0
Іридоцикліт, %	14,3	10,0	31,3	25,0
Тендовагініт,%	32,1	10,0	50,0	25,0
Ентезит, %	17,9	-	93,8	25,0
Суглобовий індекс, бали	5,4±0,4	4,1±0,5	18,9±1,11	10,1±1,59
Сакроілеїт (рентгенологічні ознаки), %	53,8	40,0	87,5	50,0

13,16 %). У групі хворих на РеА із супутнім ХП спостерігався у 90 % (n=18) хронічний перебіг захворювання, а в 10 % (n=2) – рецидивний.

Провідним у клінічній картині у хворих обох груп був асиметричний суглобовий синдром з ураженням переважно суглобів верхніх і нижніх кінцівок. У більшості випадків спостерігався моно- і олігоартрит. Поліартрит був зареєстрований у пацієнтів з хронічним перебігом РеА на фоні ХХН.

У пацієнтів 1-ї групи функціональна недостатність суглобів (ФНС) I ступеня визначалася у 92,1 % осіб (n=35), II – у 7,9 % (n=3). Функціональна недостатність суглобів у пацієнтів 2-ї групи переважала II ступеня (n=13, 65 %), тоді як I ступінь діагностувався у 20 % (n=4) і III – у 15 % (n=3).

Серед патології опорно-рухового апарату в пацієнтів обох груп виявляли ахіллобурсити, підп′яткові бурсити, підошовний фасциїт, п’яткові шпори, епікондиліт і навколосуглобові аміотрофії. Із системних проявів найбільш часто траплялися лихоманка (переважно субфібрильна), анемія, зниження маси тіла, лімфаденопатія, кон’юнктивіт, рідко – іридоцикліт, кератодермія. Виявлена анемія в 59 % випадків була легкого ступеня, у жінок частота анемії була достовірно вища, ніж у чоловіків ($p<0,01$) і діагностувалася в пацієнтів 2-ї групи в 60 %. Тендовагініти спостерігалися у 21,3 % осіб 1-ї групи, а в пацієнтів 2-ї групи – у 28 %. У 17,9 % осіб 1-ї групи і у 79,4 % осіб 2-ї групи траплялися ентезопатії. При рентгенологічному дослідженні уражених суглобів ознаки сакроілеїту визначалися у 70 % пацієнтів, у 45 % осіб 2-ї групи спостерігалися ознаки остеопорозу.

При УЗД колінних суглобів були виявлені ознаки синовіїту або його поєднання з тендинітом у 100 % випадків, коли при рентгенологічному обстеженні у 15,3 % пацієнтів виявлялася кістоподібна перебудова епіфізів кісток, а у 84,7 % змін не було. Для виявлення ураження синовіальної оболонки при різних формах перебігу РеА метод УЗД є більш інформативним порівняно з рентгенологічним дослідженням ($p<0,01$).

У пацієнтів 1-ї групи з першим ступенем активності РеА показники клінічного та біохімічного аналізу крові статистично відрізнялися від показників у осіб 2-ї групи (табл. 3). Так, вміст гемоглобіну в крові у пацієнтів 2-ї групи був нижчим від показника у 1-й групі на 11,7 % ($p<0,05$), кількість лейкоцитів та ШОЕ вищими – на 30,0 % ($p<0,05$), вміст у крові СРБ – вищим у 2,9 раза ($p<0,05$), сіалових кислот – на 16,7 % ($p<0,05$), фібриногену – на 11,2 % ($p<0,05$), глобулінів – на 25,5 % ($p<0,05$), зареєстровано також

зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта – відповідно на 19,6 % та 36,9 % (p<0,05). Отримані дані вказують на роль активної фази ХП у формуванні ступеня активності РеА. Цей факт підтверджує аналіз зазначених показників у групах порівняння із II та III ступенем активності РеА (табл. 3). Зокрема, вміст гемоглобіну в крові у хворих 2-ї групи був нижчим від показника у 1-й групі на14,3 % (p<0,05), кількість лейкоцитів та ШОЕ вищими – на 18,2 % та 50,0 % відповідно (p<0,05), вміст у крові СРБ – у 2,5 раза (p<0,05), сіалових кислот – на 25,6 % (p<0,05), фібриногену – на 18,0 % (p<0,05), глобулінів – на 17,2 % (p<0,05), зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта – відповідно на 18,3 % та 30,9 % (p<0,05). Наявність супровідного ХП вірогідно впливає на підвищення ступеня активності РеА порівняно з ізольованим перебігом РеА і сприяє його прогресуванню за показниками запалення та реакції сполучної тканини.

У хворих на РеА 2-ї групи у 34,5 % виявлено протеїнурію (у 30,3 % чоловіків і у 45,1 % жінок): рівень білка в сечі чоловіків склав 0,38±0,132 г/добу, у жінок – 0,18±0,032 г/добу. Лейкоцитурія виявлялася в 100 % осіб даної групи.

В обстежених нами хворих на РеА HLA-B27 у 1-й групі був виявлений у 73,68 % (n=28) і в 2-й групі – у 80 % (n=16). При порівняні пацієнтів залежно від наявності HLA-B27 за статтю і віком значних відмінностей виявлено не було, проте тривалість захворювання РеА у носіїв HLA-B27 дещо переважала (табл. 4). У хворих на РеА, носіїв HLA-B27-антигену, спостерігалися більш виражений суглобовий синдром (p<0,05) та вірогідно частіше і виразніше проявлялися тендовагініти, ентезит (p<0,05), а також діагностувалися системні ураження: лихоманка, зниження маси тіла, лімфаденопатія (табл. 5).

Експресія антигену HLA-B27 визначає активність суглобового синдрому та впливає на системні прояви захворювання та на розвиток і ступінь тендовагініту. У групі HLA-B27(+) хворих спостерігалася також більш висока лабораторна активність захворювання, яка проявлялася вірогідно збільшенням кількості лейкоцитів (p<0,01), ШОЕ (p<0,05), вмісту в крові СРБ (p<0,05) та сіалових кислот (p<0,01). Водночас встановлено також вірогідний вплив коморбідності ХХН на перебіг РеА: наявність системних проявів у HLA-B27(+) пацієнтів 2-ї групи спостерігалася із значно вищою частотою (у межах 43,8-70,5 %), ніж у хворих 1-ї групи, а інтенсивність суглобових проявів – у межах 34-50 %. Показник суглобового індексу в пацієнтів 2-ї групи HLA-B27(+) перевищив такий у 1-й групі у 3,5 раза (p<0,05), що також свідчить про роль ХХН у патогенезі взаємообтяження РеА.

Висновки

1. Реактивний артрит найчастіше розвивається на фоні контамінації мікста урогенітальної інфекції: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealiticum, Mycoplasma hominis (55,0 %) на тлі хронічної хвороби нирок: пієлонефриту, циститу, уретриту і характеризується, за цих умов, у 90 % випадків – хронічним, а в 10 % – рецидивним перебігом захворювання.

2. Реактивний артрит у хворих на хронічний пієлонефрит у більшості випадків (85,0 %) представлений асиметричним моно- або олігоартритом суглобів верхніх і нижніх кінцівок з переважанням II-III ступеня активності та функціональної недостатності суглобів II ступеня (у 65,0 % пацієнтів).

3. Серед патології опорно-рухового апарату в пацієнтів із коморбідним перебігом реактивного артриту та хронічного пієлонефриту найчастіше виявляли ахіллобурсити, підп′яткові бурсити, підошовний фасциїт, тендовагініти, ентезопатії, п’яткові шпори, епікондиліт і навколосуглобові аміотрофії, сакроілеїт, остеопороз, а також системні прояви: лихоманку, анемію, зниження маси тіла, лімфаденопатії, кон’юнктивіт, які спостерігалися із вищою частотою, ніж у хворих без хронічного пієлонефриту (p<0,05).

4. Наявність супровідного хронічного пієлонефриту вірогідно впливає на підвищення ступеня активності реактивного артриту порівняно з ізольованим перебігом РеА і сприяє його прогресуванню за показниками запалення та реакції сполучної тканини: лейкоцитозу, підвищення швидкості осідання еритроцитів (p<0,05), вмісту в крові С-реактивного протеїну – у 2,5 раза (p<0,05), сіалових кислот (p<0,05), фібриногену (p<0,05), глобулінів (p<0,05), зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта (p<0,05).

5. Експресія антигену HLA-B27 визначає схильність до розвитку, підвищення активності реактивного артриту та прогресування функціональної недостатності суглобів у хворих на хронічний пієлонефрит у порівнянні з HLA-B27-негативними пацієнтами, розвитку системних проявів, тендовагініту, сакроілеїту.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення ефективності медикаментозних засобів протизапальної дії щодо корекції та усунення встановлених механізмів взаємообтяження реактивного артриту та ХХН: хронічногго пієлонефриту за їх коморбідного перебігу.

Література

1. Bas S. Lower level of synovial fluid interferon in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with Chlamidia trachomatis reactive arthritis / S. Bas, T.K. Kvetn, N. Buchs // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 61-467.
2. Colmegna I. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenic and clinical considerations / I. Colmegna, R. Cuchacovich, L. R. Espinozal // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 348-369.
3. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis / J. Sieper, M. Rudwaleit, M. Khan [et al.] // Best. Pract. Res. Clin. Reumatol. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 401-417.
4. Goodall J.S. Does HLA-B27 influence the monocyte inflammatory response to lipopolysaccharide? /

J.S. Goodall, E. Ellis, G.S.H. Gaston // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 232-237.
5. HLA-B27 modulates nuclear factor κB Activation in human monocytic cells exposed to lypopolysaccharide / M.A. Penttinen, C.I. Holmberg, L. Sistonen [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2172-2180.
6. Khan M. A. Remarkable polymorphism of HLA-B27: an ongoing saga / M.A. Khan // Curr. Rheumatol. Report. – 2010. – Vol. 12. – P. 337-341.
7. Kohnke S.J. Reactive Arthritis. A Clinical Approach / S.J. Kohnke // Orthopaedic Nursing. – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 274-280.
8. McMichael A. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondylarthritis / A. McMichael, P. Bowness // Arthritis Research & Therapy. – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 153-158.
9. Vähämiko S. Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27 / S. Vähämiko, M. A. Penttinen, K. Granfors // Arthritis Research & Therapy. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 136-141.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA-B27 НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ

О.В. Залявская, О.С.Хухлина, О.С.Воевидка, О.В. Каушанская

Резюме. В работе описаны особенности клинического течения реактивного артрита, изменения показателей биохимических, лабораторных, микробиологических, иммуноферментных, рентгенологических и ультразвуковых методов исследования у больных с коморбидным течением реактивного артрита и хронической болезни почек (ХБП): хронического пиелонефрита (ХП), фаза обострения, в зависимости от наличия экспрессии гена гистосовместимости HLA-B27.

Ключевые слова: реактивный артрит, хронический пиелонефрит, антиген HLA-B27, урогенитальная инфекция.

THE EFFECT OF HISTOCOMPATIBILITY ANTIGEN HLA-B27 EXPRESSION ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF REACTIVE ARTHRITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AT THE ACUTE PHASE

O.V. Zaliavska, O.S. Khuhlina, O.S. Voievidka, O.V. Kaushanska

Abstract. The study has described the peculiarities of the clinical course of reactive arthritis, changes of the biochemical, laboratory, microbiological, immunoassay, radiological and ultrasonic methods of investigation in patients with a comorbid course of reactive arthritis and chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis (CP) the exacerbation phase depending on the presence of the gene expression of histocompatibility HLA-B27.

Key words: reactive arthritis, chronic pyelonephritis, antigen HLA-B27, urogenital infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 149-153

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1]-085.22

Т.О. Ілащук

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОЇ РИТМІКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. З метою вивчення добових коливань артеріального тиску в пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця та артеріальною гіпертензією залежно від форми ішемічної хвороби, обстежено 110 пацієнтів із використанням добового моніторування артеріального тиску. Встановлено особливості добових змін артеріального тиску в осіб із гострими формами ішемічної хвороби серця та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску.

Вступ. На сьогодні встановлено, що початок інфаркту міокарда (ІМ) та інсультів має певну циклічність упродовж доби з піком у години пробудження та підйому [4, 8]. За даними [1, 6], у

пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) 39 % епізодів больової та безбольової транзиторної ішемії міокарда тривалістю 46 % всього часу ішемії на добу припадає на період з 6 до 12 години. Поряд з цим, аналіз добових кривих артеріального тиску (АТ) свідчить про його виражене зростання в ранішні години [5, 9]. Все це вказує на наявність тісного взаємозв'язку між рівнем та динамікою АТ та розвитком і прогресуванням гострих коронарних катастроф [4, 7]. Метод добового моніторування АТ (ДМАТ) широко застосовується при артеріальній гіпертензії (АГ) [3], він дозволяє вивчати середні показники АТ у денний та нічний час, добовий профіль АТ, варіабельність АТ [6], а також оцінювати ефективність антигіпертензивної терапії [4, 10]. Однак, незважаючи на досить широке використання ДМАТ у клінічній практиці, залишаються недостатньо вивченими особливості добових змін АТ у пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та АГ, залежно від форми ІХС, що вказує на необхідність проведення подальших досліджень.

Мета дослідження. Дослідити особливості добових змін АТ в умовах поєднаного перебігу ІХС та АГ, залежно від форми ІХС з використанням ДМАТ.

Матеріал і методи. Обстежено 110 хворих на гострі форми ІХС із супутньою АГ, серед яких було 71 (64,5 %) чоловік та 39 (35,5 %) жінок середнього віку 53,5±1,2 (від 37 до 73 років). У результаті комплексного клінічно-інструментального обстеження за розподілом діагнозів у 38 (34,6 %) пацієнтів встановлено діагноз НС, у 36 (32,7 %) – не-Q ІМ та у 36 (32,7 %) – Q ІМ. Всім пацієнтам проведено ДМАТ упродовж 24 годин за допомогою моніторного комплексу АВРМ-02/М ("Meditech", Венгрія). Математичний аналіз отриманих результатів проводився з оцінкою середнього значення, стандартної похибки середнього, вірогідність кількісних параметрів визначена в межах перевірки «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента з оцінкою за рівня значущості для $p<0,05$ (при використанні парного t-критерію Стьюдента для аналізу в двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів та t-критерію Вілкоксона – при ненормальному розподілі масивів; у двох незалежних вибірках при нормальному розподілі двовибіркового t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі – U-критерію Вілкоксона).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів ДМАТ у пацієнтів із гострими формами ІХС із супутньою АГ свідчить, що показник середньодобового систолічного АТ (САТ) був достовірно меншим у хворих на Q ІМ (145,04±2,31 мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами з НС (152,69±2,37 мм рт. ст., $p<0,05$) та не-Q ІМ (152,49±2,48 мм рт. ст., $p<0,05$). Аналогічна закономірність була характерною для показника середньодобового діастолічного АТ (ДАТ): 82,1±1,47 мм рт. ст., 86,91±1,55 ($p<0,05$) та 90,06±2,08 мм рт. ст. ($p<0,01$) у хворих на ІМ, СС та НС, відповідно.

Величина стандартного відхилення (СВ) САТ, яке характеризує добову варіабельність АТ, за даними ДМАТ була достовірно більшою в пацієнтів із НС (18,28±0,68 мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами із не-Q ІМ (16,01±0,56 мм рт. ст., $p<0,02$) та Q ІМ (15,46±0,65 мм рт. ст., $p<0,01$). Показник СВ САТ суттєво не розрізнявся в пацієнтів із не-Q ІМ та Q ІМ ($p>0,5$). Подібна тенденція спостерігалась і для значення СВ ДАТ. У пацієнтів із НС цей показник складав 14,69±0,43 мм рт. ст.; з не-Q ІМ – 13,1±0,49 мм рт. ст., $p<0,02$; з ІМ – 12,5±0,38 мм рт. ст., $p<0,001$.

Оцінка результатів ДМАТ у пацієнтів із гострими формами ІХС у поєднанні з АГ свідчить про найбільшу частоту виявлення двофазної добової кривої з добовим індексом (ДІ) у межах 10-20 % ("dipper") у хворих на НС (47,4±8,1 % пацієнтів). Дещо рідше такий тип добового профілю АТ траплявся при не-Q ІМ (27,8±7,5 % хворих, $p>0,1$) та достовірно рідше – в умовах Q ІМ (16,7±6,2 % пацієнтів, $p<0,01$). Монофазна добова крива з ДІ менше 10 % ("non-dipper") була домінуючим типом добового ритму у хворих на Q ІМ і реєструвалась у 63,9±8,0 % пацієнтів цієї групи. Частота виявлення такого добового профілю АТ була суттєво меншою при НС та не-Q ІМ (31,5±7,5 %, $p<0,01$ та 36,1±8,0 % хворих, $p<0,02$, відповідно). Надмірне зниження АТ у нічні години, що характерно для добового профілю "over-dipper" (ДІ більше 20%) найбільш часто відмічалося при не-Q ІМ (22,2±6,9 % хворих), дещо рідше при НС (7,9±4,4 % пацієнтів, $p>0,1$) та достовірно рідше при Q ІМ (2,7±2,7 % пацієнтів, $p<0,001$). Частота виявлення нічної гіпертензії (добовий профіль "night-peaker") суттєво не розрізнялась залежно від форми ІХС: такий тип кривої АТ реєструвався в 13,2±5,5 %, 13,9±5,8 % та 16,7±6,2 % хворих на НС, не-Q ІМ та Q ІМ, відповідно ($p>0,5$ у всіх випадках).

Аналіз даних ДМАТ дозволив виявити певні закономірності в перерозподілі добових профілів АТ серед пацієнтів із гострими формами ІХС у поєднанні з АГ залежно від стадії АГ. Двофазну добову криву з ДІ у межах 10-20 % ("dipper") найбільш часто виявляли в пацієнтів з ІХС і АГ I стадії (51,6±8,9 % випадків) порівняно з хворими на ІХС і АГ II стадії (22,2±6,9 % випадків, $p<0,01$) та з хворими на ІХС та АГ III стадії (23,3±6,4 % випадків, $p<0,02$). Добовий профіль "non-dipper" був домінуючим типом кривої АТ серед хворих на ІХС з АГ II стадії (58,3±8,2 % пацієнтів). Цей профіль АТ траплявся з дещо меншою частотою при ІХС з АГ III стадії (46,5±7,6 % випадків, $p>0,2$) та з мінімальною - при ІХС з АГ I стадії (22,6±7,5 % хворих, $p<0,01$). Спостерігалася тенденція до збільшення частоти виявлення надмірного зниження АТ у нічні години ("over-dipper") зі зростанням стадії АГ: такий тип добової кривої АТ реєструвався у 6,5±4,4 %;

8,3±4,6 %, (p>0,5); та 13,9±5,3 %, (p>0,2) хворих на ІХС із супутньою АГ I, II та III стадії, відповідно. Частота реєстрації нічної гіпертензії достовірно не розрізнялась у всіх трьох групах: 19,4±7,1 % випадків – при ІХС з АГ I стадії; 11,1±5,2 % (p>0,2) – при ІХС з АГ II стадії та 16,3±5,6 % (p>0,5) – при ІХС з АГ III стадії.

У проведеному дослідженні встановлено, що у хворих на Q ІМ із супутньою АГ спостерігалося зменшення середньодобового значення САТ та ДАТ, незважаючи на наявність високих цифр АТ в анамнезі в переважної кількості хворих (78,5 % випадків). За даними дослідників [1, 5, 10], АТ може дещо підвищуватися в перші години ІМ, а потім стає звичайним або знижується, головним чином за рахунок САТ. Ця помірна артеріальна гіпотонія нормалізується в міру активації пацієнта, але при достатньо широкому ІМ у хворого на АГ показники САТ та ДАТ можуть знижуватися досить істотно (до нормальних значень) та залишатися на цьому рівні роками, що отримало назву феномену "обезголовленої гіпертонії" при ІМ.

Оцінка середньодобового показника СВ САТ та ДАТ, що характеризує варіабельність АТ, за даними ДМАТ вказує на перевищення його нормативних значень при НС, не-Q ІМ та Q ІМ поєднаних з АГ, що, за даними [4, 10], несприятливо впливає на частоту серцево-судинних ускладнень та смертність (ефект антагоністів кальцію короткої дії). Відмічено, що серед людей з маловираженими денними коливаннями АТ часто трапляються серцево-судинні захворювання [1]. Це спостереження, скоріш за все, можна пояснити наявністю захворювання, яке змушує пацієнта обмежувати денну фізичну активність, що збігається з отриманими нами даними. Окрім повсякденної активності у формуванні варіабельності АТ важливу роль відіграють також барорецепторні рефлекси [10]. У багатьох дослідженнях [5, 9] відмічено зворотний кореляційний зв'язок між вираженістю варіабельності АТ та чутливістю барорецепторів.

На наступному етапі проаналізовано, яким чином змінювався добовий профіль АТ залежно від форми ІХС. Нами виявлено, що в процесі дестабілізації ІХС зменшується кількість пацієнтів із прогностично сприятливим профілем АТ – "dipper" та збільшується кількість осіб із прогностично несприятливими профілями АТ. Отримані нами результати збігаються з даними авторів [10], які звертають увагу на суттєво більшу частоту порушень циркадного ритму АТ у підгрупах, що досліджуються в порівнянні як із загальною популяцією, так і з популяцією пацієнтів із неускладненою есенційною гіпертонією, у яких порушення циркадного ритму реєструються з частотою 15-30 %.

Для оцінки впливу ступеня гіпертонічного навантаження на добовий профіль АТ проаналізовані результати ДМАТ у пацієнтів з ІХС, поєднаною з АГ I, II та III стадії. Встановлено, що зі зростанням стадії АГ зменшується частота реєстрації добового профілю "dipper" та зростає частота виявлення профілів "non-dipper" та "over-dipper". Результати досліджень [1, 4] довели, що при підвищеному АТ протягом ночі спостерігають більш виражене ураження органів-мішеней (гіпертрофія міокарда, серцева недостатність, гломерулосклероз та ниркова недостатність, ретинопатія та ін.).

Висновки

1. Мінімальні середньодобові значення систолічного та діастолічного артеріального тиску серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією виявлені у хворих на Q-інфаркт міокарда.

2. У процесі дестабілізації ішемічної хвороби серця та в міру зростання стадії супутньої артеріальної гіпертензії зменшується частота виявлення прогностично сприятливого профілю артеріального тиску та збільшується частота реєстрації прогностично несприятливих типів добової кривої артеріального тиску.

3. Подальше проведення аналогічних досліджень є актуальним, оскільки це дозволить індивідуалізувати призначення адекватної терапії.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування ГІМ та АГ, що сприятиме зменшенню смертності та покращанню прогнозу у хворих на ГІМ.

Література

1. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В.Дзяк, Т.В.Колесник, Ю.Н. Погорецкий // Днепропетровск, 2005. – 200 с.
2. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян [и др.] // Терапевт. арх. – 2002. – № 12. – С. 21-24.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.
4. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия: Практическое руководство/ Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко. – К., 2001. – 528 с.
5. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Ю.М. Сіренко. – К.: Моріон, 2001. – 176 с.
6. Сміла Н.В. Чи можливо вплинути на прихильність пацієнтів до лікування? / Н.В. Сміла // Ліки України. – 2007, серпень. – С. 24-26.
7. Non-invasive detection of endotelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115.
8. Clement D.L. Prognostic value of ambulatory female hypertensive blood pressure: the OVA-study. ESC Congress 2002 in Berlin / D.L.Clement. – Germany, 31 August – 4 September, 2002. – P. 1134-1136.
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
10. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101-1187.

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ РИТМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.А. Илащук

Резюме. С целью изучения суточных колебаний артериального давления у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в зависимости от формы ишемической болезни, обследовано 110 пациентов с использованием суточного мониторирования артериального давления. Установлены особенности суточных изменений артериального давления у больных с острыми формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

THE PECULIARITIES OF THE DIURNAL RHYTHMICS OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF ISCHEMIC HEART DESEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

T.O. Ilashchuk

Abstract. With the purpose of investigating the 24-hour blood pressure fluctuations in patients with acute forms of ischemic heart desease and arterial hypertension dependent on the form of ischemic heart desease, 110 patients have been examined by using of diurnal blood pressure monitoring. The specific characteristics of 24-hour blood pressure changes in patients with acute forms of ischemic heart desease and arterial hypertension have been esteblished.

Key words: myocardial infarction, ischemic heart desease, arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Тащук Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 153-156

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

УДК 616-005.4-084:616.379-008.64

А.С. Исаева

ПРОГЕСТЕРОН И УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

Резюме. В статье исследованы кардиоваскулярные эффекты прогестерона и, прежде всего, его влияние на метаболизм оксида азота у 91 женщины в периоде перименопаузы. Выявлено, что прогестерон оказывает статистически значимое влияние на уровень NO_2, при этом между уровнем гормона и NO_2+NO_3 подобной связи не обнаружено. Также на NO_2 оказывал влияние уровень общего холестерина и аполипопротеина В.

Ключевые слова: прогестерон, женщины, перименопауза, нитраты, нитриты.

Введение. В литературе хорошо описаны кардиоваскулярные эффекты эстрогенов. Проблеме их влияния на состояние сердечно-сосудистой системы посвящено много работ. При этом значительно менее изучены эффекты прогестерона. Известно, что рецепторы к прогестерону обнаружены как в миокарде, так и в гладких мышцах сосудов [1]. Добавление прогестерона к культуре кардиомиоцитов замедляет их апоптоз [2]. В небольшом количестве исследований показана антиминералкортикоидная активность естественного прогестерона и его синтетического аналога дросперинона [3]. Известно, что прогестерон может влиять на метаболизм оксида азота. Так, например, *in vitro* прогестерон способен изменять процессы реполяризации в миокарде путем модуляции синтеза оксида азота [4]. Тем не менее, в настоящий момент данных о роли естественного прогестерона в метаболизме оксида азота в литературе недостаточно.

Цель исследования. Изучить связь между уровнем естественного эндогенного прогестерона, содержанием нитратов/нитритов крови и степенью повреждения миокарда у пациенток в перименопаузе.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование с участием 91 пациентки. Основным критерием включения пациенток в

исследование было доказательство того, что женщина находится в периоде ранней постменопаузы (уровень ФСГ более 30 МЕ/л; либо имелось отсутствие менструальных циклов или изменение их продолжительности). Все включенные в исследование женщины обратились за консультативной помощью в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» накануне назначения гормональной заместительной терапии. Все женщины были обследованы у гинеколога для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения диагноза естественной менопаузы.

В исследование не включались пациентки с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС), эндокринными, либо гинекологическими причинами нарушения периодичности и длительности менструаций, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, тяжелой артериальной гипертензией, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до одного года, длительностью менопаузы более пяти лет, хирургической менопаузой. Стандартное для всех пациенток обследование включало: общее клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (липидный спектр, сахар крови, креатинин), ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию (ЭКГ).

Содержание ФСГ в сыворотке проводили иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Для диагностики менопаузы использовали уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л.

Определение метаболита NO – NO_2 в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом при помощи реакции Грисса с 1% раствором сульфонамида и 0,1% раствором N-1- нафтилендиаминхлорида. Депротеинизацию образцов плазмы проводили 55мМ $ZnSO_4$ и 75 мМ NaOH в объемном соотношении 2/5.

Для оценки состояния миокарда использовали ЭКГ индекс миокардиального повреждения (ИМП). Расчет проводили по стандартной ЭКГ, снятой в 12 отведениях после 15 минут отдыха. После измерения длины и высоты показателей QRS комплекса рассчитывалась общая сумма баллов [5].

Тяжесть симптомов климакса оценивали с помощью менопаузального индекса, предложенного Kupperman H. и соавт. и известного в нашей стране в модификации Уваровой Е.В. Оценка данного показателя проводилась совместно врачом и пациенткой.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Достоверности различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95 % и 90 % доверительного интервала. При описании результатов регрессионного анализа использованы следующие параметры: b – стандартизованный коэффициент регрессии; B – нестандартизованный регрессионный коэффициент; d – стандартная ошибка; p – уровень достоверности; T – критерий Стьюдента.

Проведение исследования было одобрено Локальной этической комиссией и все обследованные пациентки были проинформированы о цели, задачах и методах исследовании и подписали информированное согласие для участия в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст во всей группе обследованных женщин был 53,8±2,8 лет, гипертоническая болезнь была выявлена у 56 (78,8 %), курили 4 (5,6 %), общий холестерин (ОХС) 5,2±1,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 2,7±0,9 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 0,9±1,1 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) был 1,4±0,6 моль/л, индекс массы тела (ИМТ) – 29,1±3,1 кг/м^2. Средняя продолжительность постменопаузы составила 2,9±1,1 лет.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациенток в группах с различным уровнем прогестерона

Показатели	Группа 1, n=59 (Прогестерон менее 2,3)	Группа 2, n=11 (Прогестерон более 2,3)
Возраст, годы (M±m)	57,28±2,6	52,0±0,74*
САД, мм рт.ст. (M±m)	131,2±1,7	139,3±2,3
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	85,7±2,7	89,3±4,5
ЧСС, уд. в мин. (M±m)	70,1±2,1	72,1
ФВ, % (M±m)	54,2±2,9	59,8±0,75
ИМП, баллы (M±m)	8,5±2,7	14,3±1,6*
МИ, баллы (M±m)	34,8±2,7	38,0±1,7

Примітка. *p<0,05; M±m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения

Таблица 2

Показатели, оказывающие влияние на уровень нитритов (NO_2) у обследованных женщин (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	b±d	B±d	T	P
ОХС	-0,29±0,12	-0,21±0,09	-2,3	*0,01*
Прогестерон	0,25±0,11	0,23±0,12	1,8	*0,06*
АпоВ	-0,21±0,12	-0,01±0,01	-1,7	*0,08*
МИ	-0,13±0,12	-0,008±0,007	-1,0	0,2

Таблица 3

Показатели, оказывающие влияние на уровень нитратов/нитритов (NO_2+NO_3) у обследованных женщин (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	b±d	B±d	T	P
САД	0,36±0,14	0,33±0,13	2,4	*0,01*
ИМТ	-0,18±0,11	-1,0±0,7	-1,3	0,18
ЧСС	-0,20±0,12	-0,4±0,2	-1,6	0,10
МИ	0,19±0,13	0,3±0,2	1,5	0,13
ИМП	0,22±0,12	0,7±0,4	1,8	*0,07*
ФСГ	0,19±0,12	0,1±0,1	1,5	0,1
АпоВ	0,12±0,12	0,3±0,3	1,0	0,3

В зависимости от уровня прогестерона пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациентки, у которых уровень прогестерона был менее 2,3 нг/мл, во 2-ой группе прогестерон был более 2,3 нг/мл.

Группы достоверно не различались по уровню ФСГ. Так, данный показатель в группах 1 и 2 был 33,8±1,2 и 38,3±4,7 мМЕ/л, соответственно, p_{1-2} = 0,69. При этом средний возраст пациенток в группах достоверно отличался. Так, пациентки в группе 2 были моложе пациенток в группе 1 (p=0,01) (табл. 1). При этом показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографического индекса миокардиального повреждения, а также тяжести симптомов менопаузы (менопаузальный индекс (МИ)) в группах 1 и 2 достоверно не отличались.

Выявлено, что у пациенток с более высокими значениями прогестерона ИМП был выше (p=0,012).

Сравнение уровней нитритов и суммы нитратов/нитритов в группах показало, что в группе 2 уровень нитритов был достоверно выше, чем в группе 1. Так, NO_2 в группе 1 составил 1,96±0,15 мкмоль/л, тогда как в группе 2 – 1,39±0,13 мкмоль/л (p=0,02). При сравнении уровней NO_2+NO_3 достоверных различий между группами выявлено не было, но в группе 2 этот показатель был несколько выше. Так, уровень NO_2+NO_3 в группах 1 и 2 составил 27,7±3,5 и 21,7±5,1 мкмоль/л (p=0,67), соответственно.

Нами проведен регрессионный анализ для выявления тех факторов, которые влияют на уровень нитритов и нитратов/нитритов у обследованных пациенток.

Выявлено, что уровень нитритов зависел от уровня общего холестерина крови. Представленные в таблице 2 данные демонстрируют, что влияние прогестрона и АпоВ на этот показатель достаточно велико и не достигает достоверного значения для 95 % доверительного интервала, но при использовании 90 % доверительного интервала можно говорить о достоверном влиянии прогестерона на уровень нитритов крови.

Выявлено, что уровень нитратов/нитритов крови не был связан с уровнем прогестерона и на этот показатель достоверно оказывали влияние уровень систолического артериального давления. Также была выявлена высокая степень связи этого показателя с ИМП (табл. 3).

Уровень нитратов/нитритов крови является маркером эндотелиальной дисфункции, нарастающей по мере развития репродуктивного старения женщины. В ряде экспериментальных работ показано, что прогестерон может влиять на различные функции клеток сосудистого эндотелия. Так, существование рецепторов к прогестерону показано как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в эндотелиальных сосудистых клетках. При этом выявлена способность прогестерона ингибировать рост эндотелиальных клеток *in vitro* [1]. Выявлено, что прогестерон может регулировать калиевые и кальциевые каналы в миока-

рде, при этом данный эффект не связан с воздействием на геном и опосредуется через оксид азота [4]. В экспериментальных работах продемонстрирована способность прогестерона вызывать эндотелиальную дисфункцию путем снижения уровня eNOS, а также за счет увеличения потребления оксида азота супероксид анионом [5].

В это же время показано, что эндогенный прогестерон у женщин с сохраненным менструальным циклом повышает уровень eNOS, а эстрадиол снижает его. При этом пероральные контрацептивы значительно уменьшают эффект эндогенного прогестерона [6].

Следует отметить, что данные литературы о влиянии прогестерона на метаболизм оксида азота и уровень его конечных метаболитов очень ограничены и достаточно противоречивы. Как правило, авторы исследуют влияние синтетических прогестинов, входящих в состав гормональной заместительной терапии. В то же время хорошо доказано, что биологические эффекты синтетических прогестинов и естественного прогестерона могут очень сильно отличаться [7]. Целью нашей работы было изучение влияния на нитраты/нитриты крови именно эндогенного природного прогестерона у женщин в перименопаузе. Нами выявлено, что только уровень NO_2, а не NO_2+NO_3 опосредуется уровнем прогестерона. Также на этот показатель (NO_2) влияют уровень общего холестерина, и близким эффектом к статистической значимости обладает АпоВ. При этом уровень NO_2+NO_3 у обследованных пациенток был достоверно связан только с уровнем систолического артериального давления. Таким образом, наши данные подтверждают участие прогестерона в регуляции оксида азота, но, безусловно, необходимы дополнительные исследования в этой области для более глубокого понимания связи между прогестероном и состоянием эндотелия.

Выводы

1. У здоровых женщин в периоде перименопаузы прогестерон обладает рядом кардиоваскулярных эффектов, включающих его влияние на метаболизм оксида азота. Эффекты прогестерона связаны с NO_2, тогда как между уровнем гормона и NO_2+NO_3 подобной взаимосвязи не было установлено.

2. Достоверное отрицательное влияние на уровень NO_2 было выявлено для уровня общего холестерина и АпоВ, тогда как NO_2+NO_3 был достоверно связан только с уровнем систолического артериального давления.

Перспективы дальнейших исследований: необходимы дополнительные исследования о связи полученных данных с течением менопаузы и риском развития сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные позволяет повысить эффективность оценки кардиоваскулярного риска в женской популяции.

Литература

1. Progesterone Regulates Proliferation of Endothelial cells / Cells / F.V. zquez, J.C. Rodremquez-Manzaneque, J.P. Lydon [et al.] // The J. of Biol. Chemistry January. – 1999. – Vol. 22, № 274. – P. 2185-2192.
2. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes / S. Morissy, B. Xu, D. Aguilar [et al.] // Aging Cell. – 2010. – Oct. – Vol. 9 (5). – P. 799-809.
3. Progestogens with antimineralocorticoid activity / W. Losert, J. Casals-Stenzel, M. Buse // Arzneimittelforshchung. – 1985. – Vol. 35(2). – P. 459-471.
4. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study / H. Nakamura, J. Kurokawa, C.X. Bai [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 18, № 116 (25). – P. 2913-2922
5. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries / M.W. Cox, W. Fu [et al.] // J. Surg. Res. – 2005. – Mar. – Vol. 124 (1). – P. 104-111.
6. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle / P.J. Mandhane, S.E. Hanna, M.D. Inman[et al.] // Chest. – 2009. – Nov. – Vol. 136 (5). – P. 1301-1307.
7. Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone / W. Oelkers // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2000. – Dec. – Vol. 5, Suppl 3. – P. 17-24.

ПРОГЕСТЕРОН ТА РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ

Г.С. Ісаєва

Резюме. У статті досліджуються кардіоваскулярні ефекти прогестерону і, в першу чергу, його вплив на метаболізм оксиду азоту в здорових жінок у періоді перименопаузи. Дослідження проведене за участю 91 пацієнтки, які проходили обстеження перед призначенням ГЗТ. Виявлено, що достовірно ефекти прогестерону пов'язані з NO2, тоді як між рівнем гормону і NO2 + NO3 такого взаємозв'язку не встановлено. Також рівень NO2 залежав від рівня загального холестерину і АпоВ.

Ключові слова: прогестерон, жінки, перименопауза, нітрати, нітрити.

PROGESTERONE AND THE LEVEL OF NITRIC OXIDE METHABOLITES IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

G.S. Isayeva

Abstract. The cardiovascular effects of progesterone and place in the first its influence on the nitric oxide metabolism in healthy perimenopausal women have been studied in the paper. Ninety one women were enrolled in the study. All of

them underwent an examination before being prescribed hormonal replacement therapy (HRT). It has been demonstrated reliably that the effects of progesterone are associated with NO_2, whereas, such a correlation between the level of the hormone and $NO_2 + NO_3$ hasn't been established. The level of NO_2 was also dependent upon the level of total cholesterol and ApoB.

Key words: progesterone, women, perimenopause, nitrates, nitrites.

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaia of Ukraine's NAMS (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 156-160

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64

І.П. Катеренчук, О.О. Погребняк

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЮ ФУНКЦІЄЮ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИМИ І МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

ВДНЗ „Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Резюме. Визначено особливості вазорегулюючої функції судинного ендотелію та встановлені кореляційні взаємозв'язки між гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2. У хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2 порівняно з хворими без цукрового діабету виявлені достовірно вищі показники вмісту в крові фібриногену, діаметра плечової артерії після декомпресії, а також встановлені прямі кореляційні взаємозв'язки між глікемією натще і МАУ та зворотні кореляційні взаємозв'язки між ЕЗВД, глікемією натще, вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну і ліпопротеїнів дуже низької щільності.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

Вступ. Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) зумовлює зростання кількості пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та зростання захворюваності і смертності від їх ускладнень, однак часто ці ускладнення передують встановленню діагнозу ЦД [9-12]. Серед патогенетичних механізмів розвитку ССЗ розглядається вплив гіперглікемії, дисфункції ендотелію (ДЕ) [2], порушень реологічних властивостей крові, ліпідного обміну, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії (АГ) [1, 4, 7]. Тому досить важливим є вивчення особливостей ДЕ та виявлення кореляційних взаємозв'язків між ДЕ та показниками ліпідного, вуглеводного обмінів, гемодинамічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), поєднану з ЦД типу 2.

Мета дослідження. Вивчити особливості вазорегулюючої функції судинного ендотелію та встановити ймовірні кореляційні взаємозв'язки між гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2.

Матеріал і методи. Обстежено 175 хворих на ІХС: стабільна стенокардія напруги, II-III функціональний клас (ФК), віком від 34 до 87 років, середній вік 61,0±8,0 року, які проходили стаціонарне лікування в умовах кардіологічних відділень Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру та ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського.

У дослідження не включали хворих на ІХС: нестабільною стенокардією, тяжкими порушеннями серцевого ритму, гемодинамічно значущими вадами серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, ЦД типу 1, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи та сечовивідної системи в стадії загострення, печінковою або нирковою недостатністю, онкологічні та інфекційні хворі, а також ті, які були неспроможні підписати інформовану згоду або виконувати протокол дослідження.

Верифікацію діагнозу ІХС здійснювали згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ (1999) і Українського товариства кардіологів (2006). ФК стенокардії напруги верифікували згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів. Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003). Діагноз ЦД типу 2 встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999), а також критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA, 1997 і 2003).

Статистичний аналіз проведено з використанням пакета прикладних програм (ППП) STATISTICA 6.0 for Windows компанії StatSofr Inc. (США) [3, 5, 6, 8,]. Отримані дані розподіляли на дві основні групи: кількісні (числові) та якісні (категоріальні) [3,8]. Достовірність різниці при порівнянні двох груп кількісних даних визначали за параметричним методом – *t*-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. З метою дослідження взаємозв'язків (наявності, напрямку і сили зв'язків) між двома ознаками проводили кореляційний аналіз: між кількісними (числовими) даними використовували параметричний кореляційний аналіз за Пірсоном, між якісними даними – непараметричний кореляційний аналіз за Спірменом.

Результати дослідження та їх обговорення. Для з'ясування наявності і проведення оцінки кореляційних взаємозв'язків між показниками системної гемодинаміки, метаболічними параметрами та функціональним станом ендотелію при ІХС у хворих на ЦД типу 2 та без нього, обстежені були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли хворі на ІХС, а до другої групи – хворі на ІХС, поєднану з ЦД типу 2.

Серед обстежених було 96 (54,9 %) чоловіків, віком 34-79 років, середній вік 58,8±7,8 року і 79 (45,1 %) жінок, віком 46-87 років, середній вік 63,7±7,4 року (табл. 1). Дані свідчать, що групи хворих на ІХС та хворих на ІХС, поєднану з ЦД типу 2 були статистично однорідними за статевими і віковими показниками (p>0,05 в усіх випадках).

Оцінювали показники згортання крові (фібриноген, протромбіновий індекс, толерантність плазми до гепарину, час рекальцифікації), що відображають стан судинної мікроциркуляції, і основні показники ДЕ (мікроальбумінурія (МАУ), діаметр плечової артерії (ДПА), швидкість кровотоку в ПА), які наведені в табл. 2. Так, у групі хворих на ІХС із ЦД рівень фібриногену склав 3,7±0,71 г/л проти 3,2±0,65 г/л у групі хворих на ІХС без ЦД (p<0,05). ДПА через 60 с після декомпресії в групі хворих на ІХС становив 4,33±0,17 мм, а в групі хворих на ІХС із ЦД – 4,14±0,18 мм (p<0,05), відповідно і приріст ДПА – ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) у хворих на ІХС становила 6,4±0,8 %, а у хворих на ІХС із ЦД – 4,0±0,5 % (p<0,05).

Зменшення ЕЗВД у групі хворих на ІХС, поєднану із ЦД, зумовлена наявністю у них не лише загальнопопуляційних чинників атерогенезу (АГ, ожиріння, гіперліпідемія, куріння, малорухомий спосіб життя, спадкова схильність до

Таблиця 1

Вікова і статева характеристики хворих на ішемічну хворобу серця та хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2

Характеристики віку та статі	Групи обстежених осіб		P
	Хворі на ІХС	Хворі на ІХС та ЦД 2 типу	
Всього обстежених	82 (46,9 %)	93 (53,1 %)	
з них чоловіків	48 (59 %)	48 (52 %)	0,354
з них жінок	34 (41 %)	45 (48 %)	0,354
Вік обстежених:			
min – max	46-77	34-87	
M ± s	60,9±7,1	61,2±8,3	0,802

Примітка. M – середнє значення (середнє арифметичне), s – середнє квадратичне (стандартне) відхилення (СКО, SD), p – рівень статистичної значимості

Таблиця 2

Показники судинної мікроциркуляції і дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та хворих на ішемічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом типу 2

Показники згортання крові та ендотеліальної дисфункції	Хворі на ІХС (n=82)	Хворі на ІХС та ЦД типу 2 (n=93)	p
Фібриноген (г/л)	3,2±0,65	3,7±0,71	0,0048
Протромбіновий індекс (%)	82,7±10,8	84,0±6,4	0,3737
Толерантність плазми до гепарину (хв)	3,6±0,7	3,6±0,5	0,9939
Час рекальцифікації (с)	124,0±21,2	120,8±22,6	0,3701
Мікроальбумінурія (мг/ добу)	52,9±14,0	58,6±14,1	0,8662
Вихідний діаметр плечової артерії (мм)	4,07±0,19	3,98±0,21	0,5951
Вихідна швидкість кровотоку в ПА (см/с)	60,9±9,1	57,0±11,9	0,5614
ДПА через 60 с після декомпресії (мм)	4,33±0,17	4,14±0,18	0,0286
ЕЗВД (%)	6,4±0,8	4,0±0,5	0,0122

Таблиця 3

Матриця кореляційних зв'язків (r) між функціональним станом ендотелію та показниками системної гемодинаміки, обміну речовин і маси тіла при ішемічній хворобі серця у хворих на цукровий діабет типу 2

Показники системної гемодинаміки, обміну речовин і маси тіла	Показники функціонального стану ендотелію			
	МАУ	ВДПА	ВШКПА	ЕЗВД
Частота діагностування (розповсюдженість) АГ	r=0,09 p=0,6533	r=0,01 p=0,9968	r=0,03 p=0,8893	r=–0,36 p=0,0812
Частота недостатнього зниження АТ вночі (Non-dipper)	r=0,11 p=0,7656	r=0,05 p=0,8124	r=0,10 p=0,7856	r=0,18 p=0,5788
Частота діагностування повторного гострого інфаркту міокарда	r=-0,06 p=0,7794	r=0,13 p=0,5482	r=0,21 p=0,6678	r=-0,21 p=0,5682
Глікемія натще	r=0,50 p=0,0130	r=0,21 p=0,4328	r=0,13 p=0,6788	r=-0,48 p=0,0358
Глікозильований гемоглобін	r=0,62 p=0,1017	r=0,18 p=0,7688	r=0,22 p=0,5438	r=-0,42 p=0,0256
Триацилгліцероли	r=-0,43 p=0,0944	r=0,34 p=0,3456	r=0,19 p=0,4438	r=-0,22 p=0,3126
Ліпопротеїни дуже низької щільності	r=-0,43 p=0,0944	r=0,24 p=0,3858	r=0,21 p=0,4832	r=-0,46 p=0,0126
Індекс атерогенності	r=-0,35 p=0,2059	r=0,32 p=0,3868	r=0,18 p=0,7688	r=0,12 p=0,5516
Індекс маси тіла	r=0,23 p=0,2480	r=0,09 p=0,9654	r=0,11 p=0,7658	r=0,22 p=0,3954

Примітка. МАУ – мікроальбумінурія, ВДПА – вихідний діаметр плечової артерії, ВШКПА – вихідна швидкість кровообігу в плечовій артерії

ІХС), а й специфічних діабетогенних (гіперглікемія, гіперінсулінемія, прискорене тромбоутворення, МАУ) [2, 4, 7]. Слід також відмітити, що ЕЗВД була нижчою за норму в обох групах хворих.

За іншими показниками, згортання крові та ДЕ групи статистично не відрізнялись. Але при цьому простежується чітка тенденція до збільшення МАУ і зменшення вихідного ДПА та вихідної швидкості кровообігу при ІХС у хворих на ЦД. Проте ці зміни були статистично не вірогідні (p>0,05).

Таким чином, у хворих на ІХС та хворих на ІХС із ЦД 2-го типу ЕЗВД була нижчою за норму. При цьому у хворих на ІХС, поєднану із ЦД, порівняно з хворими на ІХС без ЦД, спостерігається статистично достовірне підвищення рівня фібриногену (p<0,05), що є передумовою підвищеного тромбоутворення і порушення судинної мікроциркуляції. У той же час статистично достовірне зменшення ЕЗВД (p<0,05) є незалежним фактором атерогенезу, який сприяє прогресуванню ІХС та розвитку ускладнень. Інші показники мікроциркуляції та ДЕ у них статистично не відрізняються від аналогічних показників у хворих на ІХС без ЦД 2-го типу.

Для з'ясування наявності й оцінки кореляційних взаємозв'язків між показниками функціонального стану ендотелію та гемодинаміки і метаболічними параметрами при ІХС у хворих на ЦД типу 2 досліджені рівні і напрямки кореляції між МАУ, вихідним ДПА, вихідною швидкістю кровообігу та ЕЗВД, з одного боку, і основними показниками центральної гемодинаміки (частота діагностування (розповсюдженість) АГ, частота недостатнього зниження АТ вночі (Non-dipper), частота діагностування (розповсюдженість) повторного гострого інфаркту міокарда), ліпідного (триацилгліцероли, ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), індекс атерогенності) і вуглеводного (глікемія натще, глікозильований гемоглобін) обмінів, індекс маси тіла, з іншого. Результати оцінювання наведені в табл. 3. Статистично достовірна кореляція була відмічена між глікемією натще і рівнем МАУ (r=0,50, p<0,05), ЕЗВД і глікемією натще (r=–0,48, p<0,05), ЕЗВД і глікозильованим гемоглобіном (r=–0,42, p<0,05) та ЕЗВД і ЛПДНЩ (r=–0,46, p<0,05).

Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2, виявлені достовірно вищі показники вмісту в крові фібриногену, діаметра плечової артерії після декомпресії та ендотелійзалежна вазодилатація (p<0,05), ніж у хворих без супутнього цукрового діабету типу 2.

2. Виявлені кореляційні взаємозв'язки помірної сили між глікемією натще і мікроальбумінурією у хворих на ЦД типу 2 свідчать про негативний вплив порушень вуглеводного обміну, спричинених цукровим діабетом 2-го типу, на дисфункцію ендотелію.

3. Виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки помірної сили між ендотелійзалежною вазодилатацією та глікемією натще, глікозильованим гемоглобіном і ліпопротеїнами дуже низь-

кої щільності, дають підстави припустити думку про участь гіперглікемії та гіперліпідемії в розвитку ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, поєднаній з цукровим діабетом 2-го типу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення коморбідних станів, асоційованих з ІХС (гіперурикемія, подагра, хронічна хвороба нирок та ін.), їх вплив на порушення функцій ендотелію та кардіоваскулярний ризик і, на цій підставі, розробка і впровадження профілактичних заходів та лікування за допомогою медикаментозних засобів, які зменшують ступінь кардіоваскулярного ризику.

Література

1. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения / А.А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко // Сахарный диабет. – 2005. – № 3. – С. 34-38.
2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутр. мед. – 2008. – № 2 (8). – С. 36-41.
3. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
4. Кравчун Н.А. Сахарный диабет 2-го типа: скрининг и факторы риска [Монография] / Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев. – Харьков: Новое слово, 2010. – 256 с.
5. Лопач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лопач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2002. – 640 с.
6. Лопач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лопач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
7. Майоров А.Ю. Сахарный диабет 2-го типа [Монография] / А.Ю. Майоров, Е.В. Суркова. – М., 2008. – 76 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Шестакова М.В. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Шестакова, С.А. Бутрова, О.Ю. Сухарева // Терапевт. арх. – 2007. – Т. 79, № 10. – С. 5-8.
10. Ярек-Мартынова И.Р. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова // Кардиосоматика. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 46-50.
11. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes / F.B. Hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner [et al.] // Diabet Care. – 2002. – Vol. 25, № 7. – P. 1129-1134.
12. Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues / M.I. Harris // Diabet Care. – 1993. – Vol. 16, № 4. – P. 642-652.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

И.П. Катеренчук, Е.А. Погребняк

Резюме. Изучены особенности вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия и установлены корреляционные взаимосвязи между гемодинамическими и метаболическими показателями у больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2. У больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2 в сравнении с больными без сахарного диабета выявлены достоверно выше показатели фибриногена, диаметра плечевой артерии после декомпрессии, а также установлены прямые корреляционные взаимосвязи между гликемией натощак и микроальбуминурией та обратные взаимосвязи между эндотелийзависимой вазодилатацией, гликемией натощак, гликозилированным гемоглобином и липопротеидами очень низкой плотности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция.

THE FEATURES OF INTERACTIONS BETWEEN THE VASOREGULATING FUNCTION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM AND HAEMODYNAMIC AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

I.P. Katerenchuk, E.A. Pogrebniak

Abstract. The features of the vasoregulating function of the vascular endothelium have been determined and correlations between haemodynamic and metabolic indices have been established in patients with coronary heart disease associated with type II diabetes mellitus. In patients with coronary heart disease associated with type II diabetes mellitus in comparison with patients without an association with diabetes mellitus significantly higher indices of the content of the blood fibrinogen the diameter of the brachial artery (after decompression) were observed. Direct correlations between fasting glycemia and microalbuminuria and reverse correlations with the endothelial dependent vasodilatation (EDVA), fasting glucemia, the blood content of glycosylated hemoglobin and very low density lipoproteins have been found.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, endothelial dysfunction

HSEI "Ukrainian Medical Dental Academy" (Poltava)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 160-163

Надійшла до редакції 10.06.2013 року

УДК 616-085:616.12-008.318

Л.О. М'якінькова

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

ВДНЗ „Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Резюме. Антиаритмічні препарати застосовують для лікування та запобігання розвитку аритмій. У клінічній практиці вони можуть стати джерелом розвитку нової аритмії. Статтю присвячено аналізу ефективності та безпечності основних антиаритмічних препаратів.

Ключові слова: антиаритмічні препарати, аритмогенна дія.

Вступ. Застосування антиаритмічних препаратів (ААП) у клінічній практиці зумовлене необхідністю зниження наявних та запобіганню виникненню нових, прогностично несприятливих аритмій і аритмій, що погано переносяться хворими [1, 3]. Між тим, препарати, котрі покликані запобігати аритмії, на практиці, можуть стати причиною нових аритмій, або збільшення кількості тих, що спостерігалися раніше [4, 7]. Подібний вплив ААП відомий як «проаритмогенна дія». Механізми розвитку проаритмогенної дії ААП потребують уточнення, адже відомо, що частіше вона має місце у хворих з тяжкими аритміями та вираженим структурним ураженням міокарда [10, 13, 17]. На нашу думку, аритмогенна дія ААП може бути визначена як прямий результат непередбачуваного електрофізіологічного ефекту лікарського препарату на клітини провідної системи серця і міокарда [10].

Аритмогенний ефект ААП проявляється посиленням або виникненням брадикардії, порушенням провідності, надшлуночкових та шлуночкових порушень ритму, у тому числі шлуночкової тахікардії з подовженням інтервалу QT, фібриляції шлуночків, асистолії [5, 8, 11, 12].

Відповідно до класифікації Podrid P.J. (1989) [13], типи проаритмогенної дії поділяються на:

I. Погіршення перебігу існуючої аритмії:

- збільшення числа шлуночкових екстрасистол (ШЕ), поява ШЕ або коротких епізодів шлуночкової тахікардії (ШТ);
- перехід коротких епізодів ШТ у тривалі;
- збільшення частоти тривалих епізодів ШТ або надшлуночкової тахікардії (ТК);
- збільшення тривалості стійкої ШТ або надшлуночкової ТК;
- поява аритмій, резистентних до лікування ААП.

II. Поява нових аритмій:

- надшлуночкових;
- поліморфних ШТ;
- ШТ за типом «torsade de pointes»;
- фібриляції шлуночків (ФШ).

III. Розвиток брадиаритмій:

синусової брадикардії, зупинки синусового вузла (СВ), синоатріальної (СА)-блокади;

атріовентрикулярної (AV)-блокади.

Одним із найбільш загрозливих проаритмогенних ефекрів ААП є виникнення шлуночкової тахікардії «torsade de pointes» [14]. Електрокардіографічними показниками, що запобігають появі ШТ типу «torsade de pointes», як наслідку проаритмогенної дії препаратів? є:

- тривалість інтервалу QT > 600 мс;
- збільшення інтервалу TU, наявність T-alternans (зміна конфігурації та амплітуди зубця Т);
- зміна конфігурації інтервалу TU в постекстрасистолічному комплексі;
- наявність «маленьких піруетів» [13].

Стандартним методом діагностики ефективності та безпеки застосування ААП є добовий моніторинг електрокардіограми (ЕКГ). Критеріями для визначення проаритмогенної дії препаратів при лікуванні шлуночкових порушень ритму серця, за даними добового моніторингу ЕКГ, є:

- збільшення добової кількості ШЕ≥4 рази;
- збільшення числа парних екстрасистол (ЕС) та епізодів нестійкої ШТ≥10 разів;
- поява нової, не зареєстрованої до того стійкої ШТ або ШТ нової форми;
- збільшення частоти шлуночкових скорочень наявної ШТ ≥10 % [4, 6].

У сучасній медичній практиці застосовують чотири класи антиаритмічних препаратів (за V. Williams, 1970), а також аденозин, серцеві глікозиди та препарати магнію [9, 15, 18, 19]. З огляду на це виникає питання щодо визначення дії препарату, враховуючи його електрофізіологічні ефекти.

Клас IA. Один із препаратів цієї групи, котрий призначають найчастіше – новокаїнамід (прокаїнамід). Препарат підвищує поріг ФШ, пригнічує активність синусового вузла та інших – «вислизаючих» водіїв ритму [3, 9]. Таким чином, препарат пригнічує аритмії, викликані підвищеним автоматизмом нормальних або патологічних водіїв ритму. Застосування новокаїнаміду збільшує інтервали PQ та QT без зміни тривалості комплексу QRS. Показаннями до застосування препарату є тривала ШТ, шлуночкова ЕС високих градацій за Laun, надшлуночкові порушення ритму при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW) [3, 17]. Відповідно до сучасних рекомендацій, препарат не можна застосовувати для купірування пароксизмів фібриляції передсердь (ФП), особливо на догоспітальному етапі; протипоказанням до його призначення є ШТ типу

«torsade de pointes», атріовентрикулярна (AV)-блокада II, III ступеня, гострий період інфаркту міокарда (ІМ) [20]. Застосування новокаїнаміду може викликати артеріальну гіпотензію, тому при його уведенні рекомендовано проводити моніторинг артеріального тиску та одночасно уводити мезатон. Ознакою підвищеної чутливості до новокаїнаміду може стати гостра слабкість, у разі чого застосування препарату потрібно припинити [3, 9, 17].

Сучасні рекомендації щодо застосування дизопіраміду (ритмілену) включають тахікардії (ТК) при синдромі WPW, суправентрикулярні ТК, ФП, шлуночкову ЕС. Препарат протипоказаний при синдромі слабкості синусового вузла (ССВ), синдромі подовженого QT, AV-блокаді II, III ступеня, декомпенсованій серцевій недостатності (СН), кардіогенному шоку. Побічними діями препарату можуть бути: гіпотонія, втрата свідомості, зупинка дихання. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) препарат може викликати коронароспазм та збільшення потреби міокарда в кисні. Ознакою аритмогенної дії дизопіраміду може стати поява нових або збільшенні кількості наявних ШЕ [4, 9, 20].

Клас ІВ. Найбільш вживаним препаратом цієї групи є лідокаїн. Показанням до застосування препарату є купірування ШЕ при ІМ, дигіталісній інтоксикації, ШТ, ФШ. При надшлуночкових порушеннях ритму серця препарат протипоказаний у зв'язку з його спроможністю збільшувати частоту шлуночкових скорочень. Препарат краще не застосовувати при недиференційованій тахікардії з широкими комплексами QRS. У хворих на ІМ препарат може викликати асистолію за рахунок пригнічення функції СВ, тому з метою профілактики шлуночкових порушень ритму серця лідокаїн не призначають. Побічними ефектами препарату можуть стати неврологічні порушення – парестезії, тремор, головний біль, судоми. Висока алергенність препарату зумовлена метаболітом – хіноіміном. У зв’язку з чим перше застосування препарату рекомендовано проводити після скарифікаційної проби на чутливість [3, 17, 20].

Мексилетин пригнічує швидкий натрієвий потік іонів, має мембраностабілізувальну, анальгезуючу дію. Дія препарату є подібною до лідокаїну (застосовується при шлуночкових порушеннях ритму), а побічні ефекти є значно ширшими. Сьогодні препарат не рекомендують для тривалого застосування через вірогідність (що становить 40 %) виникнення різних побічних ефектів: неврологічних розладів, порушень шлунково-кишкового тракту, серцево-судинних ускладнень [17, 20].

Клас ІС. Пропафенон пригнічує деполяризацію мембран кардіоміоцитів, має легкий анестезуючий та β-блокуючий ефекти. Це відносно безпечний препарат, котрий застосовують для купірування та профілактики надшлуночкових та шлуночкових порушень ритму серця. Рекомендований Європейською асоціацією кардіологів для профілактики пароксизмів ФП. При синдромі преекзитації, пропафенон збільшує рефрактерність додаткового шляху проведення, пригнічує провідність в антероградному та ретроградному напрямках, ефективний для профілактики пароксизмів ТК [5, 19, 21].

Препарат протипоказаний при синусовій брадикардії, синдромі ССВ, AV-блокаді II, III ступеня, хворим на ІХС та зниженою фракцією викиду серця через негативну інотропну дію. Несприятливі гемодинамічні ефекти препарату пов'язані зі збільшенням тиску в легеневій артерії та правому шлуночку, що обмежує його застосування в осіб з бронхообструктивними захворюваннями. Застереженням до застосування пропафенону є збільшення інтервалу QT. Проаритмогенна дія проявляється генерацією тріпотіння передсердь, AV-дисоціацією, надшлуночковою ТК та ін. Серед некардіальних побічних ефектів трапляються нервово-психічні (порушення сну, пам'яті, запаморочення, психоз), шлунково-кишкові, розлади кровотворення, нефротичний синдром [5, 19, 21].

Етмозин впливає переважно на шлуночкову аритмію, й на сьогодні застосовується дуже рідко тому, що має високу аритмогенну активність. Етацизин – єдиний ААП, котрий не уповільнює серцевого ритму. Призначається при ШЕ в осіб із брадикардією. Ефективний при надшлуночкових і шлуночкових порушеннях ритму серця, рефрактерних до інших ААП. Препарат протипоказаний при AV-блокаді II, III ступеня, синдромі ССВ, ІМ, кардіогенному шоку. Серед побічних ефектів виділяють розвиток гіпервентиляції, бронхоспазм, зупинку дихання, загострення ІХС з розвитком ІМ [7, 8, 17].

ААП І класу є «чистими» антиаритміками. В умовах ішемії порушується робота K^+-Na^+ насосу та, як наслідок, відновлення трансмембранного потенціалу спокою кардіоміоцитів. Застосування ААП І класу збільшує іонний дисбаланс клітин міокарда, що може провокувати виникнення аритмії. За виключенням лідокаїну та мексилетину, збільшують інтервал QT та не використовуються при шлуночковій ТК «torsade de pointes». Всі препарати І класу не можна використовувати тривало з огляду на їх високу аритмогенну активність та здатність збільшувати ризик смерті пацієнта з органічним ураженням серця [8, 17, 20].

Клас ІІ (бета-адреноблокатори). Антиаритмічна дія β-адреноблокаторів полягає у пригніченні збудливості і провідності в пейсмейкерах (СА-, AV-вузол) та ектопічної активності в міокарді шлуночків. Позитивні патогенетичні ефекти β-адреноблокаторів реалізуються за рахунок зменшення адренергічного впливу, стабілізації клітинних мембран та антиішемічної дії. Показані практично при усіх надшлуночкових ТК, ШЕ, дигіталісної інтоксикації, синдромі подовженого QT, WPW-синдромі за виключенням антидромної ТК, гіперкатехоламінемії. У хворих, що перенесли інфаркт міокарда, знижують ризик ФШ та рап-

тової смерті. Покращують виживаність хворих на СН [10, 11].

β-адреноблокатори протипоказані при AV–блокаді II, III ступеня, синдромі ССВ, гострій лівошлуночковій недостатності, кардіогенному шоку, обструктивних захворюваннях легень, брадикардії, гіпотензії. Комбінація β-адреноблокаторів з іншими ААП, особливо I класу може викликати шлуночкову бігемінію, подовження інтервалу QT, розвиток синкопального стану. Парентеральні форми β-блокаторів потребують повільного, дробового уведення [13, 16, 17].

Клас III. Основним препаратом цього класу є аміодарон. Найбільш ефективний ААП, котрий має ефекти усіх чотирьох класів, і може бути застосований без ризику в пацієнтів з органічними захворюваннями серця. Антиаритмічна дія препарату зумовлена впливом на іонні канали натрію та кальцію, інгібуванням α-, β-адренорецепторів, зниженням порогу фібриляції в міокарді шлуночків [2, 16]. Препарат високоефективний при ШТ та ФШ, збільшує тривалість рефрактерного періоду в провідниковій системі та додаткових шляхах проведення при синдромі WPW, що уможливлює його застосування як при ортодромній, так й антидромній ТК [21, 22]. Препарат застосовують для тривалої терапії. При пароксизмі ФП подовжує рефрактерний період у передсердях, відновлюючи синусовий ритм. При персистувальній формі ФП ефективніше запобігає появі рецидивів, ніж пропафенон та соталол [19, 23, 25].

Аміодарон протипоказаний при AV-блокаді II, III ступеня, синдромі ССВ, брадикардії, гіпокаліємії, подовженні інтервалу QT. Аритмогенна дія препарату пов'язана з подовженням інтервалу QT. Дуже рідко препарат може викликати пірует-тахікардію. Препарат не взаємодіє з лідокаїном. При застосуванні з іншими ААП можлива кумуляція аритмогенних ефектів. Для уникнення розвитку некардіальних побічних ефектів (пневмоніту, фіброзу легень, фотосенсибілізації, ураження шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози та нервової системи) призначають низьку підтримуючу дозу препарату [6, 15, 19].

Дофетилід та ібутилід за антиаритмічною дією та побічними ефектами схожі на аміодарон [19, 20].

Соталол належить до групи β-адреноблокаторів, а за антиаритмогенною дією – до III класу ААП. Показаннями до застосування є профілактика пароксизмів ФП, ШЕ, ШТ, тахікардія у хворих на тиреотоксикоз. Протипоказаннями до застосування препарату є AV-блокади II, III ступеня, синдром ССВ, брадикардія, гіпокаліємія, подовження інтервалу QT, обструктивні захворювання легень, важка СН, кардіогенний шок. Побічною дією соталолу є подовження інтервалу QT та пов'язана з ним пірует-тахікардія. На тлі припинення застосування препарату можуть виникати шлуночкові аритмії. З огляду на аритмогенну дію соталол є несумісним з більшістю ААП [19].

Дронедарон – новий ААП III класу, подібний за структурою та механізмом дії до аміодарону, проте, він не містить йоду. Препарат інгібує натрієві, калієві та кальцієві канали, має антиадренергічну дію. Проводилося дослідження протирецидивної ефективності препарату в осіб із ФП у порівнянні з аміодароном [19, 24]. Дронедарон має менше несприятливих ефектів з боку щитоподібної залози, нервової системи, шкіри та органів зору, але за своєю ефективністю поступається аміодарону [26, 27]. Препарат дозволено використовувати з протирецидивною метою в осіб із персистувальною формою ФП без структурних захворювань серця та в стабільних пацієнтів із серцевою патологією. Протипоказанням для призначення дронедарону є симптомна СН [28, 29, 30].

Клас IV (антагоністи кальцію). Антиаритмічна дія антагоністів кальцію полягає в блокаді повільних кальцієвих каналів СА- та AV-вузлів, що пригнічує автоматизм і провідність пейсмейкерів, уповільнює синусовий ритм, збільшує інтервал PQ, знижує частоту шлуночкових скорочень при надшлуночкових аритміях [3, 8].

Як ААП використовують препарати верапамілу і дилтіазему. Верапаміл ефективний переважно при надшлуночкових пароксизмальних ТК. При ФП уповільнює AV-проведення, зменшуючи частоту скорочень шлуночків. Ефективний при розвитку пароксизмальної надшлуночкової ТК [17]. При WPW-синдромі препарат не впливає на проведення додатковими шляхами, уповільнює AV-проведення, що може викликати парадоксальне збільшення збудження шлуночків через додаткові шляхи. При ШТ є клінічно неефективним [11]. При ІМ може бути застосований тільки за наявності протипоказань до призначення β-адреноблокаторів, проте, з обережністю, з огляду на зниження артеріального тиску та скоротливості міокарда. У комбінації з β-блокаторами підсилює брадикардитичний та AV-блокуючий ефекти. Протипоказаннями до призначення верапамілу є AV-блокади II, III ступеня, синдром ССВ, брадикардія, гіпотензія, гостра лівошлуночкова недостатність [13].

Дилтіазем блокує повільні кальцієві канали, не впливає на провідність СВ, уповільнює проведення AV-з'єднанням. Клінічні ефекти подібні до верапамілу. Препарат призначають особам із гіпертиреозом для лікування надшлуночкових і шлуночкових аритмій [18].

Препарати магнію. Магній регулює внутрішньоклітинний баланс калію, є медіатором функціонування Na^+-K^+-АТФ-азної помпи та кофактором енергетичних процесів клітини. Дефіцит іонів Mg^+ асоційований із збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), уповільненням AV- та внутрішньошлуночкової провідності, порушенням реполяризації шлуночків. У хворих з гіпомагніємією може виникати ШЕ, ШТ, ФШ. З огляду на вищесказане, уведення іонів магнію оптимізує лікування аритмій. Уведення іонів Mg^+ є ефективним при аритмії «torsade de pointes»,

збільшенні інтервалу QT, інтоксикації препаратами наперстянки. Ефективність препаратів магнію при ПТ, ШТ або ФШ є значно меншою [9]. У хворих на ІХС препарати магнію справляють не лише антиаритмічну, а й коронаролітичну, кардіопротекторну дію. Побічні дії спостерігаються у разі швидкого внутрішньовенного уведення 20% розчину сульфату магнію (брадикардія, пригнічення дихання) [13].

Аденозин. При внутрішньовенному уведенні аденозин тимчасово блокує проведення імпульсів через AV-з'єднання, таким чином, перериває механізм re-entry при пароксизмах надшлуночкової та AV-вузлової ТК. Протипоказаний препарат хворим із подовженням інтервалу QT [3]. У хворих з синдромом WPW аденозин збільшує провідність додаткового шляху проведення за рахунок пригнічення основного шляху, не застосовують його при фібриляції або тріпотінні передсердь, антидромній ТК [11]. Застосування великих доз препарату викликає зниження периферичного кровотоку, гіпотензію, а у хворих на ІМ – «синдром обкрадання» коронарних судин. Аритмогенні ефекти препарату – ШТ, ФШ. Проявами побічної дії препарату є запаморочення, порушення психіки. Великі дози аденозину можуть викликати асистолію [10].

Серцеві глікозиди. Антиаритмічна дія дигоксину пов'язана зі зменшенням швидкості проведення AV-з'єднанням та збільшенням його ефективного рефрактерного періоду. Застосування при надшлуночкових тахіаритміях (ФП, ТП) викликає зменшення частоти шлуночкових скорочень, а зниження провідності AV-з'єднанням сприяє перериванню механізмів re-entry й відновленню синусового ритму [20]. Проте сучасні рекомендації не передбачають його призначення для відновлення СР. При ФП, ТП дигоксин призначають з метою зниження ЧСС у пацієнтів із систолічною дисфункцією міокарда, у комбінації з β-блокаторами або антагоністами кальцію. В осіб із WPW-синдромом дигоксин збільшує провідність додатковим шляхом, що може викликати розвиток пароксизму ШТ, ФШ [13].

Дигоксин збільшує скоротливу здатність міокарда, чим підвищує потребу міокарда в кисні. Препарат протипоказаний при гіпертрофічній кардіоміопатії з обструкцією виносного тракту, мітральному стенозі, ІМ, ШТ, легеневому серці. Уповільнення AV-проведення дигоксином є протипоказанням для застосування препарату у хворих із синдромом ССВ, високоступеневою AV-блокадою, WPW-синдромом. Гіпокаліємія сприяє розвитку інтоксикації серцевими глікозидами в осіб із застійною СН. Призначення дигоксину потребує контролю електролітів, ЕКГ-моніторування ST-T та інтервалу QT. Серцеві глікозиди можуть спровокувати виникнення будь-яких аритмій, у тому числі декількох у одного хворого [19].

Впливаючи на електрофізіологічні властивості міокарда, ААП можуть мати як позитивні, так і негативні ефекти. Таким чином, оцінка механізму виникнення аритмій, ступеня їхньої тяжкості та потенційної небезпечності для життя пацієнта допомагають у визначенні тактики антиаритмічного лікування. Препарати першого класу за своєю дією є радше симптоматичними, а отже, не справляють сприятливої дії на етіологію аритмій – їх застосовують переважно в пацієнтів без структурних уражень серця. Препарати групи β-адреноблокаторів ефективні при тривалому лікуванні тахікардії, зумовленої кардіальними та некардіальними причинами. Їх призначення знижує аритмічну та загальну смертність хворих на ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, серцеву недостатність. Антагоністи кальцію вважають препаратами вибору для купірування пароксизмів надшлуночкових тахікардій. Аналізуючи загальну ефективність, спектр антиаритмічної активності та безпечності ААП, можна зробити висновок, що аміодарон є найбільш сприятливим препаратом вибору для купірування загрозливих для життя аритмій в осіб з ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю, WPW-синдромом [15]. З огляду на його відносну безпечність, препарат можна застосовувати в комбінації з β-адреноблокаторами, серцевими глікозидами, лідокаїном [18].

Література

1. Амбулаторне моніторування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання: Метод. посібник / [В.О. Бобров, О.Й. Жарінов, В.О. Куць та ін.]. – Львів: Медицина світу, 2004. – 68 с.
2. Безюк Н.Н. Как использовать кордарон с максимальной эффективностью? Практические рекомендации для врачей / Н.Н. Безюк // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 17-24.
3. Денисюк В.И. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов / В.И. Денисюк, Г.В. Дзяк, В.М. Мороз. – Винница: ГП ГКФ, 2005. – 640 с.
4. Діагностика та лікування екстрасистолії і парасистолії: Рекомендації Асоціації кардіологів України / [За ред. В.М. Коваленка]. – К., 2011. – 28с.
5. Зинченко Ю.В. Проаритмогенное действие пропафенона у больных с трепетанием предсердий [Електронний ресурс] / Ю.В. Зинченко // Електронна версія Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 1. – Режим доступу: http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/452
6. Киношенко Е.И. Кордарон при пароксизмальных тахикардиях: когда? зачем? сколько? / Е.И. Киношенко, В.В. Никонов // Мед. неотложных состояний. – 2007. – № 6 (13). – С. 80-83.
7. Коркушко О.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения антиаритмических средств при лечении и профилактике пароксизмальной фибрилляции предсердий / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, В.Б. Шатило // Ж. практ. лікаря. – 2002. – № 2. – С. 200-205.
8. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2004. – 672 с.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. – М.: Мед. практика, 1996. – 778 с.
10. М'якінькова М.І. Диференційна діагностика аритмій: Навчальний посібник / М.І. М'якінькова, О.М. Захарченко, Л.О. М'якінькова. – Полтава: Полтавський літератор, 2005. – 112 с.

11. Нарушения сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей / [Под ред. В.Н. Коваленко и О.С. Сычева]. – К., 2009. – 654 с.
12. Недоступ А. Лечение нарушений ритма сердца кордароном. Ответы на актуальные вопросы / А. Недоступ, О. Благова // Врач. – 2005. – № 8. – С. 20-27.
13. Никонов В.В. Осложнения антиаритмической терапии / В.В. Никонов, Е.И. Киношенко, Т.И. Грушко // Мед. неотложных состояний. – 2009. – № 1 (20). – С. 9-18.
14. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 526 с.
15. Руденко В.Г. Клиническое применение кордарона / В.Г. Руденко // Мед. неотложных состояний. – 2007. – № 4. – С. 80-82.
16. Руководство по кардиологии / [Под ред. В.Н. Коваленко]. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
17. Руководство по нарушениям ритма сердца / [Под ред. Е.И. Чазова и С.П. Голицына]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 414 с.
18. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / [За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая]. – К.: МОРІОН, 2011. – 408 с.
19. Сычов О.С. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий / О.С. Сычов // Therapia (Укр. мед. вісник). – 2007. – № 2 (12). – С. 5-12.
20. Фомина И.Г. Нарушения сердечного ритма / И.Г. Фомина. – М.: Издательский дом “Русский врач”, 2003. – 192 с.
21. Эффективность лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий препаратами пропафенона и амиодарона / Н.Н. Исакова, Ю.В. Кулаков, А.М. Кононова [и др.] // Рос. кардиол. ж. – 2006. – № 3. – С. 58-62.
22. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / V. Fuster, L.E. Rydén, D.S. Cannom [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 257-354.
23. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society / C. Blomström-Lundqvist, M.M. Scheinman, E.M. Aliot [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 8. – P. 1493-1531.
24. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter / S.J. Connolly, H.J. Crijns, C. Torp-Pedersen [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 13. – P. 1174-1180.
25. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation / J.P. Piccini, V. Hasselblad, E.D. Peterson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 12. – P. 1089-1095.
26. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter / B.N. Singh, S.J. Connolly, H.J. Crijns [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 987-999.
27. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA / S.H. Hohnloser, H. Crijns, M. van Eickels [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 14. – P. 1717-1721.
28. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation / S.H. Hohnloser, H. Crijns, M. van Eickels [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 7. – P. 668-678.
29. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure / L. Køber, C. Torp-Pedersen, McMurray [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 25. – P. 2678-2687.
30. Nieuwlaat R. Effect of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study / R. Nieuwlaat, S.H. Hohnloser, S.J. Connolly // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 618-618.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Л.А. Мьякинькова

Резюме. Антиаритмические препараты используют для лечения и предупреждения аритмий. В клинической практике они могут стать источником развития новой аритмии. Статья посвящена анализу эффективности и безопасности основных антиаритмических препаратов.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, аритмогенные эффекты.

ANTIARRYTHMIC DRUGS: PECULIARITIES OF USAGE

L.O. Miakinkova

Abstract. Antiarrhythmics are used for the treatment and prevention of arrhythmias. In clinical practice, they can become a source of the development of new arrhythmias. The paper deals with an analysis of the efficacy and safety of major antiarrhythmic drugs.

Key words: antiarrtythmics, arrhythmogenic effect.

HSEE "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

Рецензент – проф. О.С. Полянська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 164-168

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

УДК 616.1-084:616.379-008.64

А.О. Несен, В.А. Чернишов, О.Б. Тверетінов, М.М. Грунченко, В.Л. Шкапо, О.В. Чирва

ПРОВЕДЕННЯ РУТИННОЇ ОЦІНКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА РОЗРАХУНКУ ІНДЕКСУ CHARLSON ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І КОМОРБІДНОСТІ

ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України",м. Харків

Резюме. Сьогодні фахівцями в усьому світі визнано факт того, що коморбідність і мультиморбідність – кардинальні проблеми сучасної медицини. Коморбідність і мультикоморбідність можуть істотно впливати на діагностику та лікування.

Мета дослідження. Проведення на індивідуальному рівні рутинної оцінки кардіоваскулярного ризику та розрахунку індексу Charlson при цукровому діабеті та коморбідності.

Своєчасно проведений розрахунок Charlson index – comorbidity score з урахуванням кардіоваскулярного ризику дає можливість на практиці застосовувати інтегральний (мультидисциплінарний) терапевтичний підхід і переконливо аргументує важливість і необхідність на індивідуальному рівні обліку коморбідності в осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику для прогнозування виживаності та визначення ефективної терапевтичної стратегії, спрямованої на модифікацію всіх потенційних факторів ризику та неприпустимість поліпрагмазії.

ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" приступив до початкового етапу проведення популяційного дослідження поширеності коморбідності серед стаціонарних пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. Планується проведення стандартизації отриманих даних відповідно до світової стандартизації досліджень коморбідних патологій.

Ключові слова: коморбідність, індекс Чарлсона, кардіоваскулярний ризик, цукровий діабет.

Вступ. Сьогодні медичні фахівці в усьому світі визнають, що коморбідність (comorbidity) чи "мультикоморбідність" (multicomorbidity) – як співіснування двох і більше захворювань (транснозологічна), або синдромів (транссиндромальна) патогенетично взаємопов'язаних між собою – реальна найскладніша проблема сучасної медицини [1-3, 4-7, 9-11].

Спеціалісти визнають, що перебіг цукрового діабету (ЦД) практично завжди ускладнюється коморбідністю чи мультикоморбідністю. Підвищений рівень загального холестеролу (ЗХС) у крові і гіперліпопротеїнемія (ГЛП) є основними чинниками ризику (ЧР) розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), ішемічного інсульту, атеросклерозу. Досліджено, що поєднання ЦД та гіпертонічної хвороби (ГХ) надзвичайно швидко зумовлює розвиток ускладнень стосовно судин нирок, а також великих судин серця, мозку, периферійних судин нижніх кінцівок. Поєднання ЦД та ГХ у одного хворого в декілька разів підвищує ризик розвитку ІХС, інсульту та в десятки разів – повної втрати зору, уремії, гангрени нижніх кінцівок та ін. Агентом таких тяжких наслідків є ураження ендотелію судин від ефекту метаболічного та гідравлічного тиску. Клітини ендотелію за умов тривалого впливу гіперглікемії та ГЛП, а також механічного тиску внаслідок підвищеного артеріального тиску (АТ) починають генерувати фактори, які форсують атерогенез: відбувається зниження синтезу ендотеліального фактору релаксації судин (монооксиду нітрогену), підвищується секреція потужного вазоконстрикторного фактору – ендотеліну-1, активується експресія адгезивних молекул, посилюється агрегація тромбоцитів, розвивається окиснювальний стрес на тлі підвищеної активності пероксидного окиснення ліпідів, чиниться проліферація гладенькоm'язових клітин та ін. [1, 2, 5, 6]. У цій ситуації перед лікарем стоїть надскладне завдання – вибрати оптимальний підхід до лікування, що дозволяє уникнути поліпрагмазії і досягти максимальної терапевтичної ефективності.

Зважаючи на об'єктивні реалії сьогодення ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" розпочав проведення ретроспективної і проспективної оцінки динаміки і виявлення коморбідності в стаціонарних пацієнтів підвищеного кардіоваскулярного ризику (КВР) і на основі проведенного аналізу – розробку оптимальних підходів до стратифікації і корекції ЧР у цієї категорії осіб методами інтегрованої профілактики на індивідуальному і популяційному рівнях.

Мета дослідження. Провести на індивідуальному рівні рутинну оцінку кардіоваскулярного ризику та обчислити індекс Charlson при ЦД і коморбідності.

Матеріал і методи. Матеріали дослідження опрацьовано Комісією з питань медичної етики та біоетики. Відповідно до рекомендацій (ESH/ESC 2007, 2009, ESH/EAS, 2011) й Асоціації кардіологів України (2011) з діагностики та стандартів лікування серцево-судинних захворювань, а також на підставі скарг пацієнта, анамнезу захворювання, даних об'єктивного, лабораторних та інструментальних методів дослідження здійснювалась діагностика артеріальної гіпертензії (АГ), ГХ, наявності серцевої недостатності, ГЛП; діагностика хронічної хвороби нирок із визначенням стадії хронічної ниркової недостатності проведена згідно з класифікацією, прийнятою II з'їздом нефрологів України (2005), стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок, розрахованих за Cockcroft D.W. and M. Gault (1976); діагностика діабетичної нефропатії (ДН) проводилась із визначенням стадії за класифікацією C. Mogensen (1983). Визначення рівнів ЗХС, триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпо-

протеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) здійснено ферментативним методом за допомогою імуноферментного аналізатора "Humareader" (Німеччина) з використанням наборів фірми "Human" (Німеччина), з подальшим розрахунком вмісту холестеролу у складі ліпопротеїнів низької/дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ/ХС ЛПДНЩ) за формулою W.T. Friedewald (1972); визначення типу ГЛП здійснено за Fredrickson D.S (1965). Рівень КВР визначався згідно з рекомендаціями (ESC/EAS, 2011) й Асоціації кардіологів України (2012) та при обчисленні за допомогою Riskcalculator (CV-Risk and Prevention); обчислення індексу коморбідності Charlson проведено за методикою M.E. Charlson [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Слід зазначити, що у світовій практиці широко застосовуються різні системи оцінки ризику: ASSIN (оцінка серцево-судинного ризику розроблена фахівцями Великої Британії) – модель із Шотландської сітьової міжуніверситетської рекомендації, Q-Risk, PROCAM (Мюнстер, перспективні дослідження КВР); шкали Framingham та SCORE (системна оцінка КВР) – найбільш доступні та загально обговорені.

Сьогодні в Україні в медичній практиці рекомендовано [4] розрахунок КВР за допомогою Riskcalculator (CV-Risk and Prevention), розробленого компанією "Boehringer Ingelheim" (Німеччина). Riskcalculator охоплює шкали (SCORE, Framingham, PROCAM, DRS) і призначений для визначення ефективних методів профілактики і лікування пацієнтів КВР. Шкала SCORE дозволяє розрахувати розвиток фатальної кардіоваскулярної події, шкала Framingham – визначити розвиток кардіоваскулярних подій, шкала PROCAM – гострої коронарної події; шкала DRS – розвиток ЦД 2-го типу медикаментозно-залежного. Але сьогодні в Україні, на жаль, лікарі недостатньо активно застосовують на практиці відповідні шкали, що, у свою чергу, відображається і на рівні раннього виявлення пацієнтів з різними чинниками КВР. Riskcalculator призначено для визначення ефективних методів профілактики і лікування пацієнтів КВР не лише з вибором одного з п'яти встановлених варіантів ("ЦД+ДН"; "ЦД+інфаркт міокарда+інсульт"; "ГЛП"; "АГ+ожиріння", "Середній ризик"), але й самостійного ведення лікарем 14 необхідних параметрів (My patients profile).

Як наочний приклад наводимо проведену на індивідуальному рівні рутинну оцінку КВР і розрахунок індексу коморбідності Charlson-comorbidity score при ЦД (хвора К., яка перебувала на лікуванні в клініці ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України"). Досліджувані параметри були такі: вік – 42 роки; стать – жінка; окружність талії – 76 (см); зріст – 172 (см); маса тіла – 62 (кг); індекс маси тіла – 20,9 (кг/м^2); систолічний /діастолічний АТ – 160/90 (мм рт.ст.); ліпідний профіль крові (табл.); протеїнурія – 0,158 (г/л); сироватковий креатинін – 79 (ммоль/л); клубочкова фільтрація – 102 мл/хв; реабсорбція – 98,4 %; хвилинний діурез – 1,7 мл; вміст сечовини у крові – 4,3 моль/л; вміст глюкози у крові – 14,10-24,33 (ммоль/л); високий рівень глюкози крові в анамнезі; ЦД+ДН; визначено також дані щодо тютюнокуріння, маси тіла при народженні, фізичної активності; харчування, наявності гіпертрофії лівого шлуночка; серцевої недостатності; інфаркту міокарда (та в сімейному анамнезі); тромбоішемічних атак; інсульту (та повторного інсульту); деменції; медикаментозна терапія, яка проводилась раніше. При визначенні КВР за шкалою SCORE, враховуючи мультифакторний підхід при оцінці ризику згідно з (ESC/EAS, 2011 р.) – наявність ЦД, ДН, АГ, ГЛП розглядається як дуже вагомий предиктор кардіоваскулярної події (фатальної чи нефатальної), тому визначено оцінку ризику за шкалою SCORE – $\geq$ 5 % до 10 % (високий); PROCAM – 7,4 %; Framingham – 8 %. При розрахунку індексу коморбідності Charlson-comorbidity score отримані наступні дані: комбіновані стани і вікові оцінки (combined age-comorbidity score) – 5 %; за оцінками, 10-річне виживання (predicted 10-year survival) – 21 %; оцінений відносний ризик смерті (estimated relative risk of death) – 6,38 (99 % CI: 3,07-13,24).

Отже, на індивідуальному рівні рутинне визначення рівня КРВ та розрахунок індексу коморбідності Charlson-comorbidity score дозволяє встановити, що в даному випадку для реалізації терапевтичних заходів треба орієнтуватися на цільові рівні ліпідного профілю крові: ЗХС<4,5 ммоль/л, за можливості до ЗХС<4,0 ммоль/л;

Таблиця

Ліпідний профіль крові і оцінка за класифікацією АТР III

Показник	Рівень за класифікацією АТР III	Клінічний результат	Норма (N)
ЗХС, ммоль/л	гранично високий	6,11	<5,0-4,0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	високий	4,61	<2,5-3,0
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	N	0,44	0,25-0,72
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	низький	1,06	>1,3
ТГ, ммоль/л	N	0,97	<1,7
Коефіцієнт атерогенності	високий	4,76	<3
ГЛП	висока атерогенність	IIa	

ХС ЛПНЩ<2,5 ммоль/л, і навіть ХС ЛПНЩ<2,0 ммоль/л. При цьому належить проводити постійний моніторинг глікемічного профілю, АТ, швидкості клубочкової фільтрації, рівнів протеїнурії та вмісту креатиніну в крові. Інтенсивність профілактичних заходів включає: зміну стилю життя (дієта; уникнення гіподинамії та психоемоційного перенапруження); обов'язкові терапевтичні заходи щодо модифікації всіх можливих ЧР (антигіпертензивна, ренопротекторна, гіполіпідемічна, гіпоглікемічна терапія).

Висновок

Своєчасно визначений розрахунковий результат за Charlson index-comorbidity score з урахуванням кардіоваскулярного ризику дає можливість на практиці застосовувати інтегральний (мультидисциплінарний) терапевтичний підхід і аргументовано доводить важливість і необхідність на індивідуальному рівні врахування коморбідності в осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику для прогнозування виживання і визначення ефективної терапевтичної стратегії щодо модифікації всіх потенційних чинників ризику та уникнення поліпрагмазії.

Перспективи подальших досліджень. Відділ популяційних досліджень ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" розпочав проведення науково-дослідної роботи, яка затверджена Президією НАМН України на 2013-2015 рр. "Оцінити коморбідність у хворих високого кардіоваскулярного ризику та розробити шляхи рекомендацій корекції факторів ризику у цієї категорії осіб" (№ держреєстрації 0113U001142); проектується проведення ґрунтовної роботи зі створення електронного реєстру пацієнтів підвищеного КВР з коморбідністю захворювань і станів Харківського регіону; здійснюватиметься ретроспективна оцінка динаміки і виявлення в стаціонарних хворих коморбідності з проведенням стандартизування отриманих даних відповідно до світової стандартизації наукових досліджень коморбідних патологічних станів; планується розробка на цій основі рекомендацій щодо модифікації факторів КВР з урахуванням коморбідності методами інтегрованої профілактики, що значною мірою сприятиме запобіганню розвитку кардіоваскулярним ускладненням у цієї категорії осіб.

Література

1. Багрий А.Э. Особенности медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 5.
2. Беловол А.Н. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А.Н. Беловол, В.В. Школьник, В.Д. Немцова // Укр. терапевт. ж.. – 2012. – № 2. – С. 32-38.
3. Дзяк Г.В. Стратификация риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью: вопросы коморбидности / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 22-23.
4. Коваленко В.М. Калькулятор кардіоваскулярного ризику / В.М. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (тематичний номер). – С. 6.
5. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадєєнко. О.Є. Гріднєв, А.О. Несен [та ін.] // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 1. – С. 102-107.
6. Особенности коррекции дислипидемии у больных диабетической нефропатией / И.И. Топчий, П.С. Семёновых В.Ю. Гальчинская, А.А. Несен: материалы Междунар. науч.-практ. конф. [Современный взгляд на болезни внутренних органов и полиморбидность], 19-20 мая 2011 г., г. Белгород. – Белгород, 2011. – С. 87-88.
7. Семидоцкая Ж.Д. Ренальные риски у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Ж.Д. Семидоцкая, О.В. Веремеенко // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2012. – № 1 (33). – С. 49-52.
8. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
9. Comparing comorbidity measures for predicting mortality and hospitalization in three population-based cohorts [Електронний ресурс] / J.M. Quail, L.M. Lix, B.A. Osman [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2011. – Vol. 11, № 10.1186/1472-6963-11-146. – P. 146. – Режим доступу до журн.: http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/146
10. Gillian Caughey E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / Gillian E. Caughey, Elizabeth E. Roughead // J. of Comorbidity. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 8-10.
11. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population [Електронний ресурс] / S.G. Bruce, N.D. Riediger, J.M. Zacharias [et al.] // Prev. Chronic. Dis. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. A03. – Режим доступу до журн.: http: www.cdc.gov/pcd/issues/2011/

ПРОВЕДЕНИЕ РУТИННОЙ ОЦЕНКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И РАСЧЕТА ИНДЕКСА CHARLSON ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И КОМОРБИДНОСТИ

А.А. Несен, В.А. Чернышов, А.Б. Тверетинов, М.Н. Грунченко, В.Л. Шкапо, О.В. Чирва

Резюме. Сегодня специалистами во всем мире признан факт того, что коморбидность и мультиморбидность – кардинальная проблема современной медицины. Коморбидность и мультикоморбидность могут оказывать существенное влияние на диагностику и лечение.

Цель исследования. Проведение на индивидуальном уровне рутинной оценки кардиоваскулярного риска и расчета индекса Charlson при сахарном диабете и коморбидности.

Своевременно проведенный расчет Charlson index – comorbidity score с учетом кардиоваскулярного риска дает возможность на практике применять интегральный (мультидисциплинарный) терапевтический подход и убедительно аргументирует важность и необходимость на индивидуальном уровне учета коморбидности у больных повышенного кардиоваскулярного риска для прогнозирования выживаемости и определения эффективной терапевтической стратегии, направленной на модификацию всех потенциальных факторов риска и недопустимости полипрагмазии.

ГУ "Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины" приступил к начальному этапу проведения популяционного исследования распространенности коморбидности среди стационарных пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Планируется проведение стандартизации полученных данных в соответствии с мировой стандартизацией исследований коморбидных патологий.

Ключевые слова: коморбидность, индекс Чарлсона, кардиоваскулярный риск, сахарный диабет.

A ROUTINE ESTIMATION OF CARDIOVASCULAR RISK AND CHARLSON INDEX CALCULATION IN DIABETES MELLITUS AND COMORBIDITY

A.A. Nesen, V.A. Chernyshov, A.B. Tveretinov, M.N. Hrunchenko, V.L. Shcapo, O.V. Chirva

Abstract. Nowadays specialists worldwide have recognized the fact that comorbidity and multicomorbidity is a cardinal problem of modern clinical medicine. Comorbidity and multicomorbidity may exert a substantial effect on diagnostics and treatment.

The purpose of the research. A performance at an individual level of a routine estimation of a cardiovascular risk (CVR) as well as a Charlson index calculation in diabetes mellitus and comorbidity. A calculation of Charlson index – comorbidity score performed in good time with due regard for a cardiovascular risk enables to use in practice an integral (multidisciplinary) therapeutic approach and argues convincingly the importance and necessity at an individual level of the registration of comorbidity in patients of an elevated cardiovascular risk for the purpose of prognosticating the survival rate and a determination of an effective therapeutic strategy, aimed at a modification of all potential risk factors.

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine" set about the initial stage of carrying out a population investigation, dealing with the prevalence of comorbidity among in – hospital patients of high CVR. A standardization of the data obtained is planned to be performed in accordance with the world standardization of comorbid pathology investigations.

Key words: comorbidity, Charlson index, cardiovascular risk, diabetes mellitus

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine" (Kharkov)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 169-172

Надійшла до редакції 17.04.2013 року

УДК 616.12-005.4:616.366-002]-092-085

Н.Д. Павлюкович, І.В. Трефаненко, О.В. Павлюкович

БІЛКОВИЙ ТА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ: ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ КВЕРЦЕТИНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Стаття присвячена порівнянню характеру змін ліпідного та білкового спектра крові при ішемічній хворобі серця та хронічному некалькульозному холециститі в осіб зрілого та літнього віку. Встановлено можливість усунення дисбалансу ліпопротеїнів у крові за ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу осіб літнього віку шляхом включення кверцетину до схеми комплексного лікування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічний некалькульозний холецистит, кверцетин.

Вступ. Сучасне життя внаслідок його темпу та психоемоційного навантаження сприяє невпинному зростанню частоти виникнення серцево-судинних захворювань. В основі виникнення та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) лежать порушення обміну ліпідів [2]. З іншого боку, гіперхолестеринемія спричиняє зміну функціонального стану жовчного міхура [5]. Відомо, що хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) досить часто поєднується з ІХС, при цьому поєднання цих хвороб має взаємообтяжувальний характер [1]. При цьому абдомінальний біль та диспепсичні явища провокують ангінальні напади, які, у свою чергу, підсилюють попередні. Нервово-рефлекторні больові реакції та харчове навантаження при хронічному холециститі більшою мірою знижують толерантність до фізичного навантаження, ніж при ізольованій ІХС (вісцеро-вісцеральні рефлекси) [5]. Наявність ХНХ при ІХС посилює дисбаланс у системі пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, сприяє підсиленню запальних реакцій і, як наслідок, призводить до прогресування атеросклерозу з обтяженням основного захворювання [4]. Поєднання зазначених хвороб змінює класичну клінічну картину, характер перебігу, збільшує

кількість ускладнень та їх тяжкість, погіршує якість життя, обмежує можливості лікувально-діагностичного процесу, погіршує прогноз життя.

Мета дослідження. Вивчити ліпідний та білковий спектр крові за поєднаного перебігу ІХС та ХНХ в осіб різного віку та порівняти ефективність застосування кверцетину з традиційною терапією даної патології.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети проведено комплексне обстеження 62 пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС та 20 хворих на ІХС (1-ша контрольна група). Вік обстежених пацієнтів від 28 до 74 років (середній вік склав 52,0±9,8 року). У групах обстеження кількість чоловіків переважала над кількістю жінок. Другу (контрольну) групу для етапних досліджень склали 20 здорових осіб, середній вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку осіб основної групи та відповідав їм у розподілі за статтю. Висновки „здоровий" та „практично здоровий" встановлювали за критеріями ВООЗ (1978 р.). Розподіл пацієнтів за віком проводили відповідно до робочої класифікації Ленінградського симпозіуму (1962) і Міжнародного симпозіуму (1963) з геронтології.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1979 р.), рекомендаціями міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, відповідно до класифікації, яка була затверджена на VI Національному Конгресі Кардіологів України (2000 р.) та наказом МОЗ України від 14.02.2002 № 54 "Про затвердження класифікацій захворювань органів системи кровообігу". ІХС була представлена стабільною стенокардією напруги II та III функціонального класу (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 1976 р.), післяінфарктним кардіосклерозом у хворих, який був задокументований ЕКГ до моменту дослідження. Серцева недостатність відповідала IIA ст. за класифікацією Стражеска Н.Д. і Василенка В.Х. (1935 р.). Діагноз хронічного некалькульозного холециститу встановлювали на підставі рекомендацій, затверджених Наказом МОЗ України від 13.06.2005 за № 271 „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Гастроентерологія" з урахуванням міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. ХНХ у більшої частини пацієнтів був у періоді нестійкої ремісії та помірного загострення. Хворих на цукровий діабет, судинні захворювання головного мозку або стенозуючі ураження периферичних артерій у дослідження не включали.

Базисна терапія полягала у застосуванні антиагрегентів, β-адреноблокаторів, статинів, нітратів, за необхідності до лікування додавали блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, сечогінні. Пацієнтам після встановлення гіпокінетичного типу дискінезії жовчного міхура призначали прокінетики, холеретики, холекінетики. Для усунення дисфункції сфінктера Одді із больовим синдромом призначали платифілін, мебеверин.

Пацієнтам основної групи для досягнення поставленої мети призначали додатково кверцетин. Тому пацієнти з поєднаним перебігом ХНХ та ІХС були розподілені на групи залежно від отриманого лікування: I група – особи, яким призначено базисне лікування; II група – особи, яким до базисного лікування призначено кверцетин по 1 г три рази на добу через 30 хв після їжі, загальна тривалість лікування складала 20 діб, із подальшими рекомендаціями продовження прийому в амбулаторних умовах.

Визначення показників ліпідного та білкового спектра в плазмі крові проводилося за допомогою електрофорезу білків та ліпідів із використанням реактивів фірми „Beackman" [3].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою спеціальних програм та із застосуванням описової статистики, дисперсійного аналізу методом множинного порівняння (за критерієм Ньюмена-Кейлса), з використанням критерію достовірності Стьюдента та коефіцієнта кореляції Пірсона (програми BIOSTAT, Statistica 4.03 for Windows).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного дослідження за поєднаного перебігу ХНХ та ІХС в осіб зрілого віку наведені в табл. 1. Зміни ліпідного спектра крові у пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС характеризувалися достовірним збільшенням відносного вмісту ліпопротеїнів низької щільнос-

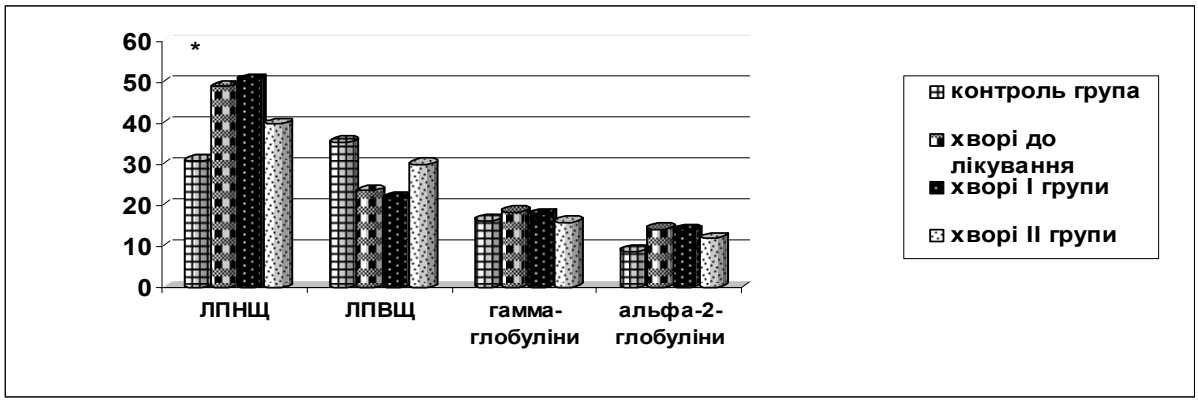

Рис. 1. Зміни ліпідного та білкового спектра крові в динаміці лікування осіб зрілого віку із поєднаним перебігом хронічного холециститу та ішемічної хвороби серця

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з аналогічним показником до лікування ($p<0,05$)

Таблиця 1

Показники ліпідного та білкового спектра крові у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного некалькульозного холециститу та ішемічної хвороби серця в осіб зрілого віку (x±S)

Показники, од. вимірювання	Умовно здорові особи (група контролю) (n=20)	Групи обстежених осіб	
		Хворі на ІХС (n=20)	Хворі на ХНХ та ІХС (n=62)
Альбуміни, %	58,9±1,7	56,8±1,2	50,1±2,0* #
Альфа-1-глобуліни, %	3,50±0,71	3,45±0,72	3,44±0,63
Альфа-2- глобуліни, %	8,91±0,62	9,15±0,78	14,3±1,2* #
Бета-глобуліни, %	12,4±0,8	13,8±0,6	13,2±1,9
Гамма-глобуліни, %	16,3±2,1	17,2±1,8	18,4±1,7
А/Г	1,43±0,70	1,26±0,86	1,03±0,41
Хіломікрони, %	0,49±0,01	0,76±0,68	0,83±0,72
Ліпопротеїни дуже низької щільності, %	19,1±1,3	22,2±8,4	25,7±11,2
Ліпопротеїни низької щільності, %	30,9±4,7	38,2±3,2	48,1±3,7 *
Ліпопротеїни високої щільності, %	35,5±2,4	29,1±4,2	23,5±2,3 *
Загальні ліпіди, од.	42,6±1,3	54,1±4,2	64,3±2,6 *
Загальний холестерол, ммоль/л	4,82±0,66	5,23±0,86	6,30±1,24

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з умовно здоровими особами (p<0,05); # - різниця вірогідна порівняно з хворими на ІХС (p<0,05)

Таблиця 2

Показники ліпідного та білкового спектра крові при поєднаному перебігу хронічного некалькульозного холециститу та ішемічної хвороби серця в осіб літнього віку (x±S)

Показники, од. вимірювання	Умовно здорові особи (n=10)	Групи обстежених осіб	
		Хворі на ІХС (n=10)	Хворі із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС (n=47)
Альбуміни, %	58,9±4,7	55,4±5,2	53,8±3,1*
Альфа-1-глобуліни, %	3,50±0,71	3,34±0,64	3,30±0,26
Альфа-2- глобуліни, %	8,91±0,64	11,15±0,68*	12,52±1,39*
Бета-глобуліни, %	12,4±0,8	13,7±0,7	13,36±4,51
Гамма- глобуліни, %	16,3±2,1	15,8±2,3	16,9±3,46
А/Г	1,41±2,7	1,26±0,86	1,23±0,14
Хіломікрони, %	0,50±0,02	0,66±0,48	0,82±0,47
Ліпротеїни дуже низької щільності, %	19,10±2,37	20,5±7,4	21,3±13,4
Ліпротеїни низької щільності, %	37,4±3,7	43,2±6,2*	55,7±7,4*
Ліпротеїни високої щільності, %	29,0±3,2	25,3±5,2*	21,6±3,5*
Загальні ліпіди, од.	44,6±1,3	49,1±5,3*	52,5±2,7*
Загальний холестерол, ммоль/л	5,12±0,65	6,43±0,91*	7,83±1,22*

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з умовно здоровими особами (p<0,05); # - різниця вірогідна порівняно з хворими на ІХС (p<0,05)

ті (ЛПНЩ) (на 55,7 %, p<0,05) та зменшенням відносної кількості ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (на 33,8 %, p<0,05) щодо контрольних показників. У пацієнтів із супровідним ХНХ рівень ЛПНЩ збільшувався на 25,9 % (p>0,05), а рівень ЛПВЩ зменшувався на 20,6 % (p>0,05) порівняно з пацієнтами без супутньої патології. Збільшення α_2-глобулінів (на 60,5 %, p<0,05) та γ-глобулінів (на 12,9 %, p>0,05) при зменшенні альбумінів (на 13,9 %, p<0,05) можуть бути пов'язані з помірними запальними змінами в жовчному міхурі. Показники загального холестеролу (ХС) та ліпідів у крові були вищими при поєднаному перебігу відповідно на 30,7 % (p>0,05) та на 50,9 % (p<0,05), ніж у пацієнтів контрольної групи та хворих на ІХС (p>0,05).

Дисперсійний аналіз показав, що диференційними критеріями в крові осіб зрілого віку із

поєднаним перебігом ХНХ та ІХС є рівень альбумінів, α_2-та γ-глобулінів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, загального ХС.

У пацієнтів літнього віку із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС спостерігаються аналогічні зміни, але слід зазначити достовірне зменшення ЛПВЩ ($p<0,05$) при збільшенні загальних ліпідів та ХС у крові ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами контрольної групи та пацієнтами з ІХС без супутньої патології, що відображено в табл. 2. Дисперсійний аналіз показав, що диференціальними критеріями в крові в пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС літнього віку є рівень α_2-глобулінів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, загальних ліпідів, ХС.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС, які отримували лише базисну терапію, відмічено незначне зростання вмісту ЛПНЩ до (50,6±11,1)% ($p>0,05$) та зменшення ЛПВЩ до (21,6±6,5)% ($p>0,05$) при незначному зменшенні α_2-глобулінів до (13,9±1,8)% ($p>0,05$), γ-глобулінів до (17,8±2,8)% ($p>0,05$). Терапія кверцетином на тлі традиційного комплексного лікування осіб зрілого віку із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС практично нормалізувала ліпідний спектр крові, що характеризувалося зменшенням у крові вмісту ЛПНЩ на 18,6 % ($p<0,05$) та підвищенням рівня ЛПВЩ на 30,6 % ($p<0,05$). Також відмічено зниження вмісту в крові α_2-глобулінів на 16 % ($p<0,05$) та γ-глобулінів на 14 % ($p<0,05$), що наблизило їх до контрольного значення.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХНХ літнього віку застосування кверцетину в комплексному лікуванні призвело до зменшення ЛПНЩ з (55,7±7,4)% до (46,5±3,6)% ($p<0,05$). Рівень ЛПНЩ у цій групі на 7,4 % ($p<0,05$) нижче за рівень ЛПНЩ у групі хворих, які отримували лише традиційне лікування (відповідно рівень ЛПНЩ склав (50,2±2,3 %). Також слід зазначити збільшення ЛПВЩ на 32,9 % (відповідно з (21,6±3,5)% до (28,7±2,1)%, $p<0,05$), що наблизило рівень до показників контрольної групи (29,0±3,2)% ($p>0,05$). Достовірних змін з боку показників протеїнограми не спостерігалось ($p>0,05$).

Висновки

1. В осіб зрілого віку при поєднаній патології серцево-судинної та біліарної систем спостерігається дисбаланс у білковому та ліпідному спектрі крові з підвищенням рівня атерогенних продуктів, а саме загального холестеролу, ліпідів, ліпопротеїнів низької щільності, α_2- та γ-глобулінів при зниженні протиатерогенних ліпідів.

2. В осіб літнього віку при поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу призначення кверцетину зменшує в крові рівень α_2-глобулінів, γ-глобулінів, усуває дисбаланс між ліпопротеїнами за рахунок зменшення вмісту в крові ліпопротеїнів низької щільності та збільшення ліпопротеїнів високої щільності.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень змін ліпідного та білкового спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічний некалькульозий холецистит дозволять поглибити уявлення щодо ланок взаємообтяження патологій у даної категорії хворих.

Література

1. Компанієць К.М. Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний некалькульозний холецистит на фоні гелікобактеріозу у сполученні з ішемічною хворобою серця / К.М. Компанієць // Перспект. мед. та біол. – 2011. – Т. III, № 2. – С. 38-40.
2. Латіф М.М. Клінічна характеристика перебігу хронічного некалькульозного холециститу у хворих на ішемічну хворобу серця / М.М. Латіф // Укр. мед. альманах. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 111-112.
3. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: [пер. с англ.] / Н. Тиц: ред. В.В. Меньшиков. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
4. Cholesterol crystal morphology in acalculous gallbladder disease / K. Landi, J. Sinard, J.M. Crawford [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 364-366.
5. Dyslipidemias and chronic gallbladder disease / L. Puccetti, F. Bruni, A.L. Pasqui [et al.] // Ital. Heart. J. – 2009. – Vol. 3, № 10. – P. 579-586.

БЕЛКОВЫЙ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПРИ СОЧЕТАНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КВЕРЦЕТИНА

Н.Д. Павлюкович, И.В. Трефаненко, А.В. Павлюкович

Резюме. Статья посвящена сравнению характера изменений липидного и белкового спектра крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим некалькулезным холециститом зрелого и пожилого возраста. Установлена возможность устранения дисбаланса липопротеинов в крови больных ишемической болезнью сердца и хроническим некалькулезным холециститом пожилого возраста путем включения кверцетина в схемы их комплексного лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хронический некалькулезный холецистит, кверцетин.

PROTEIN AND LIPID BLOOD PROFILE IN A COMBINED COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS: THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF QUERCETIN

N.D. Pavliukovych, I.V. Trefanenko, O.V. Pavliukovych

Abstract. This paper is dedicated to a comparison of changes of the lipid and protein blood profile in patients with ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis of mature and elderly age. A possibility of eliminating a

blood lipoprotein imbalance in patients with ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis of elderly age by means of a quercetin inclusion in the regimen of multimodality treatment has been established.

Key words: ischemic heart disease, chronic non calculous cholecystitis, quercetin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 172-176

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]:577.115

О.А. Петринич

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІНСУЛІНЕМІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Обстежено 116 хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, у крові яких вивчали показники вуглеводного та ліпідного обміну, інсулінорезистентності, вміст фактора некрозу пухлин-α. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на фоні абдомінального ожиріння мають місце метаболічні порушення: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіпер-С-пептидемія, дисліпідемія, зростання вмісту фактора некрозу пухлин-α. Базальна гіперінсулінемія у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється зі зростанням рівня діастолічного артеріального тиску, показника HOMA-IR, рівня триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, вмісту фактора некрозу пухлин-α та зі зниженням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. За наявності цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу залежності порушень ліпідного обміну та вмісту фактора некрозу пухлин-α від рівня базальної інсулінемії не встановлено.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, інсулінемія, фактор некрозу пухлин-α, цукровий діабет 2-го типу.

Вступ. Невипадковість поєднання підвищеного артеріального тиску (АТ) та метаболічних порушень вже не викликає сумнівів. У численних дослідженнях, до яких включали хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), показано, що дисліпідемія, ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) є супутніми до підвищення АТ [3]. Залишається відкритим питання про час і послідовність виникнення даних змін, їх взаємозв'язок та взаємозалежність [8].

Мета дослідження. Вивчити особливості показників вуглеводного, ліпідного обміну, ІР, рівня фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) залежно від рівня базальної інсулінемії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Матеріал і методи. Обстежено 116 хворих на ГХ I-II стадій, у т.ч. 60 – у поєднанні з ЦД 2-го типу. Хворі на ГХ сформували I групу обстежуваних (56 осіб), до II групи увійшли хворі на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (60 пацієнтів). Отримані результати порівнювалися з даними 24 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю (контрольна група).

Окружність талії (ОТ) вимірювали в положенні стоячи на рівні середини відстані від нижнього краю реберної дуги до гребеня здухвинної кістки, а окружність стегон (ОСт) – на рівні найбільш виступаючої їх частини. Абдомінальне ожиріння діагностували за ОТ 102 см і більше у чоловіків та 88 см і більше в жінок (NCEP ATP III, 2001). Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до росту (м) у квадраті. Також визначали співвідношення ОТ/ОСт.

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще через 12 годин після останнього прийому їжі. Концентрацію глюкози (ммоль/л) у плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень у крові інсуліну (ІРІ) та С-пептиду натще визначали з використанням стандартних наборів фірми DRG International Inc (США) методом імуноферментного аналізу. Нормальними величинами концентрації ІРІ натще вважали для чоловіків до 25 мкОд/мл, для жінок – до 23 мкОд/мл [4]. Для оцінки ступеня ІР використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – HOMA) з визначенням показника HOMA-IR.

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ТГ з використанням діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd" (м. Львів). Рівень холестеролу ЛПНЩ (ХС

ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22). Концентрацію TNF-α визначали шляхом проведення імуноферментного дослідження з використанням набору реагентів фірми „Вектор Бест".

Оцінку різниці сукупностей вибірки проводили, використовуючи t-критерій Стьюдента та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У нашому дослідженні хворі I та II груп вірогідно не різнилися за тривалістю ГХ, статевим розподілом, віком, рівнями систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ). За вищими рівнями САТ, ДАТ, частотою серцевих скорочень (ЧСС) пацієнти обох груп вірогідно відрізнялися від контрольної групи. Так, середнє значення САТ у пацієнтів I та II груп перевищувало показники контролю на 35,92 % і 36,33 %, ДАТ – на 37,59 % та 35,97 % , ЧСС – на 9,38 % та 15,64 % відповідно. У той же час, у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) спостерігалося вірогідне зростання ЧСС на 5,73 % порівняно з пацієнтами I групи ($p<0,05$), що може свідчити про вищу активність симпатичної нервової системи в даної групи хворих.

В обох групах хворих значення ІМТ, ОТ, ОТ/ОСт вірогідно перевищували аналогічні в контрольній групі. У пацієнтів I та II груп показник ІМТ становив 31,74±0,66 та 31,73±0,77 кг/м^2 відповідно, ОТ у жінок – 102,60±1,77 та 106,60±2,24 см, у чоловіків – 106,20±2,18 та 112,90±3,25 см, співвідношення ОТ/ОСт у жінок – 0,90±0,01 та 0,96±0,01, у чоловіків – 0,98±0,01 та 1,01±0,01. Пацієнти обох груп між собою різнилися лише за вищим на 6,67 % показником співвідношення ОТ/ОСт у жінок за наявності ЦД 2-го типу. Таким чином, за середніми значеннями вивчених антропометричних показників можна зробити висновок про наявність у обстежених хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го ожиріння (за ІМТ), причому його абдомінальної форми (за ОТ, ОТ/ОСт).

Концентрація ІРІ натще в I та II групах вірогідно перевищувала показники у групі контролю ($p<0,05$) у 2,7 і 2,2 раза відповідно (табл. 1). У I групі прослідковувалася тенденція до вищого рівня ІРІ (на 25,36 %) порівняно з хворими на ЦД 2-го типу (II група), що можливо свідчить про деяке виснаження функціональної активності інсулярного апарату підшлункової залози і початок формування гіпоінсулінемії. В обох групах хворих також виявлено базальну гіпер-С-пептидемію. Рівень С-пептиду у пацієнтів I групи вірогідно перевищував показник у групі контролю ($p<0,05$) у 3,1 раза, у хворих II групи – у 2,9 раза ($p<0,05$).

Індекс HOMA-IR, який корелює з більш складними методами визначення ІР, спостерігався вірогідно вищим у I та II групах хворих порівняно з контролем ($p<0,05$) у 2,9 та 4,2 раза відповідно.

Рівень глікемії натще в пацієнтів I групи був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою на 7,74 % ($p<0,05$), проте не перевищував показник норми. У хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) глікемія натще вірогідно перевищувала рівень як у групі контролю (на 98,95 %), так і в I групі (на 84,66 %), чим і пояснюється вірогідне зростання показника індексу HOMA-IR у хворих II групи порівняно з I групою за відносно нижчого рівня ІРІ натще.

ІР не лише виникає внаслідок порушення обміну ліпідів, але і є його важливою причиною. Показники ліпідного обміну в обстежуваних пацієнтів представлені в таблиці 2. У хворих на ГХ (I група) та в поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) встановлено вірогідне підвищення порівняно з контролем рівнів ЗХС (на 26,35 % та 62,07 % відповідно), ТГ (в 1,8 раза та 2,3 раза відповідно), ХС ЛПНЩ (в 1,5 раза та 2,1 раза відповідно), причому рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ у пацієнтів II групи були вірогідно вищими, ніж у хворих I групи – на 28,27 %, 28,57 % та 40,00 % відповідно. Концентрація ХС ЛПВЩ у хворих I та II груп спостерігалася вірогідно нижчою від показника контрольної групи: у жінок на 17,60 % та 35,21 %, у чоловіків – на 25,55 % та 35,04 % відповідно. В осіб жіночої статі II групи виявлено вірогідно нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з I групою на 21,37 % ($p<0,05$). Отже, наше дослідження виявило більш виражену дисліпідемію в осіб II групи, що можливо свідчить про самостійну проатерогенну дію ЦД 2-го типу.

Додатковими чинниками формування дисметаболічних порушень та прогресування АГ у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням можна вважати дисфункцію адипокінів, зокрема збільшення рівня TNF-α. У нашому дослідженні встановлено, що рівень TNF-α у пацієнтів контрольної групи становив 3,66±0,25 пг/мл, що відповідає нормі у здорових осіб. У пацієнтів I та II груп концентрація TNF-α дорівнювала 7,25±0,58 пг/мл та 5,16±0,11 пг/мл відповідно, що на 98,09 % та 40,98 % перевищувало показник у контрольній групі ($p<0,05$). Рівень TNF-α у хворих на ГХ вірогідно перевищував такий у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу на 40,50 % ($p<0,05$). Таким чином, результати нашого дослідження підтверджують дані про зростання рівня TNF-α у хворих на ГХ та за наявності ЦД 2-го типу [1, 2, 5, 7].

Щоб оцінити внесок рівня інсуліну в розвиток клінічних та метаболічних порушень у хворих на ГХ, дану групу пацієнтів розподілили на підгрупи: з нормо- (20 осіб) або гіперінсулінемією (36 осіб) натще (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, у пацієнтів з підвищеним рівнем ІРІ натще спостерігалося вірогідне зростання рівня ДАТ (на 4,61 %), показника HOMA-IR (у 3,3 раза), рівня ТГ (на 50,32 %), ХС ЛПНЩ (на 33,81 %) та зниження концентрації ХС ЛПВЩ (на 8,13 % у жінок та на 13,39 % у чоловіків) порівняно з хворими на ГХ з базальною нормоінсулінемією.

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	I група, n=56	II група, n=60
Глікемія натще, ммоль/л	4,78±0,07	5,15±0,11*	9,51±0,59*/**
IPI натще, мкОд/мл	12,53±1,28	34,35±2,67*	27,40±2,84*
С-пептид, нг/мл	1,20±0,26	3,68±0,69*	3,46±0,56*
HOMA-IR	2,67±0,27	7,77±0,85*	11,24±1,32*/**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником у I групі (p<0,05)

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	I група, n=56	II група, n=60
ЗХС, ммоль/л	4,06±0,25	5,13±0,21*	6,58±0,44*/**
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	1,96±0,21*	2,52±0,18*/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л: жінки чоловіки	 1,42±0,03 1,37±0,04	 1,17±0,02* 1,02±0,08*	 0,92±0,08*/** 0,89±0,05*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,05	3,40±0,04*	4,76±0,06*/**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником у I групі (p<0,05)

Таблиця 3

Клінічні та метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій залежно від рівня інсулінемії натще (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	Хворі на ГХ I-II стадій	
		IPI в нормі, n=20	IPI підвищений, n=36
Систолічний АТ, мм рт. ст.	119,40±5,30	163,20±3,46*	164,00±2,80*
Діастлічний АТ, мм рт. ст.	73,70±2,90	95,59±2,09*	100,00±0,86*/**
Частота серцевих скорочень, уд/хв	65,14±2,80	69,88±1,58	72,07±1,57*
Глікемія натще, ммоль/л	4,78±0,07	5,15±0,15*	5,14±0,11*
IPI натще, мкОд/мл	12,53±1,28	14,05±1,41	46,25±4,46*/**
С-пептид, нг/мл	1,20±0,26	2,57±0,71	4,29±0,49*/**
HOMA-IR	2,67±0,27	3,18±0,31	10,46±1,06*/**
ЗХС, ммоль/л	4,06±0,25	4,89±0,32*	5,30±0,31*
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	1,57±0,16*	2,36±0,05*/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л: жінки чоловіки	 1,42±0,03 1,37±0,04	 1,23±0,02* 1,12±0,07*	 1,13±0,01*/** 0,97±0,03*/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,05	2,78±0,04*	3,72±0,02*/**
TNF-α, пг/мл	3,66±0,25	6,08±0,31*	7,92±0,29*/**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ I-II стадій з нормоінсулінемією натще (p<0,05)

У міру наростання концентрації IPI, спостерігалося вірогідне збільшення інтенсивності запалення за показником TNF-α, що встановлено й іншими дослідниками [1, 6]. У нашому дослідженні, у пацієнтів із базальною гіперінсулінемією рівень TNF-α на 30,26 % перевищував аналогічний показник у хворих на ГХ з нормоінсулінемією натще. З огляду на участь TNF-α у формуванні ІР, ймовірно, що зростання вмісту останнього зумовлює ІР, компенсаторну гіперінсулінемію та, відповідно, зростання рівня IPI в крові в обстежених хворих.

При розподілі хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу залежно від рівня IPI натще, у 36 осіб (60 %) вміст IPI був нижче 25 мкОд/мл (у чоловіків) та 23 мкОд/мл (у жінок) (у середньому – 15,87±1,14 мкОд/мл), а у 24 осіб (40 %) – вище вказаних значень (42,77±3,72 мкОд/мл). При порівнянні вказаних підгруп, вірогідна різниця виявлена лише стосовно рівня С-пептиду і показника HOMA-IR, які у хворих на ГХ+ЦД з базальною гіперінсулінемією на 64,59 % та у 2,5 раза відповідно були вищими, ніж у хворих на ГХ+ЦД з нормоінсулінемією. Залежності порушень ліпідного обміну та вмісту TNF-α від рівня базальної інсулінемії у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу не встановлено.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу мають місце метаболічні порушення: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіпер-С-пептидемія; порушення ліпідного обміну, які за наявності цукрового діабету 2-го типу характеризуються більшою виразністю.

2. У крові хворих на гіпертонічну хворобу та за наявності цукрового діабету 2-го типу концентрація фактору некрозу пухлин-α вірогідно підвищується (на 98,09 % та 40,98 % відповідно).

3. Збільшення рівня базального інсуліну у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється зі зростанням рівня діастолічного артеріального тиску (на 4,61 %), показника HOMA-IR (у 3,3 раза), рівня триацилгліцеролів (на 50,32 %), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (на 33,81 %), концентрації фактора некрозу пухлин-α та зі зниженням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

4. За наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу залежності порушень ліпідного обміну та вмісту фактора некрозу пухлин-α від рівня базальної інсулінемії не встановлено.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та гемостазу залежно від рівня інсулінемії у хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу.

Література

1. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 47-54.
2. Ащеулова Т.В. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин-α та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлини-α у прогресуванні артеріальної гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 6. – С. 48-53.
3. Мангилёва Т.А. Артериальная гипертензия первой степени, гиперинсулинемия и ожирение / Т.А. Мангилёва // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 77-81.
4. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians / A.Ilercil, R.B.Devereux, M.R.Roman [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 1543-1547.
5. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients / C. Ersoy, S. Imamoglu, F. Budak [et al.] // Indian. J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120, № 5. – P. 481-488.
6. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance / L.U. Monzillo, O. Hamdy, E.S. Horton [et al.] // Obesity Research. – 2003. – Vol. 11, № 9. – P. 1048-1054.
7. Serum and gene expression profile of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in hypertensive diabetic patients: effect of amlodipine administration / J.Navarro-Gonzalez, C.Mora-Fernandez, M.Gomez-Chinchon [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 51-59.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23. – P. 469-480.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИНСУЛИНЕМИИ

О.А. Петринич

Резюме. Обследовано 116 больных на гипертоническую болезнь и в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, в крови которых изучали показатели углеродного и липидного обмена, инсулинорезистентности, содержание фактора некроза опухолей-α. Установлено, что у больных на гипертоническую болезнь и в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне абдоминального ожирения наблюдаются метаболические нарушения: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипер-С-пептидемия и дислипидемия, возростание содержания фактора некроза опухолей-α. Базальная гиперинсулинемия у больных с гипертонической болезнью ассоциируется с увеличением уровня диастолического артериального давления, показателя HOMA-IR, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, содержания фактора некроза опухолей-α и со снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. При наличии сахарного диабета 2-го типа у больных с гипертонической болез-

нью зависимости нарушений липидного обмена и содержания фактора некроза опухолей-α от уровня базальной инсулинемии не установлено.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, инсулинемия, фактор некроза опухолей-α, сахарный диабет 2-го типа.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND COMBINED WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2, DEPENDING ON INSULINEMIA LEVEL

O.A. Petrynych

Abstract. 116 patients with essential hypertension and combined with diabetes mellitus of type 2 have been examined in whose blood the indices of carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance, the content of the tumor necrosis factor-α have been studied. It has been established that metabolic disorders, such as insulin resistance, hyperinsulinemia, hyper-C-peptidemia, dyslipidemia, a decreased of the content of tumor necrosis factor-α occur against a background of abdominal obesity in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2. Basal hyperinsulinemia in patients with essential hypertension is associated with an increase in diastolic blood pressure, HOMA-index IR, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, the content of the tumor necrosis factor-α and decreased concentrations of high density lipoprotein cholesterol. In patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2, a dependence of lipid metabolic disorders and the content of the tumor necrosis factor-α on the level of basal insulinemia is not established.

Key words: essential hypertension, insulinemia, tumor necrosis factor-α, diabetes mellitus of type 2.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 176-180

Надійшла до редакції 12.04.2013 року

УДК 616.233-007.271-056.52:577.1

Г.Я. Ступницька, О.І. Федів

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ОЖИРІННЯ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. При обстеженні 61хворого на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ожирінням різного ступеня та без останнього, встановлено, що одним із механізмів прогресування захворювання є інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі порушення загальної антиоксидантної активності крові, яка сприяє накопиченню оксидативно модифікованих білків у крові. Ступінь виявлених порушень залежить від вираженості супутнього ожиріння.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантний захист.

Вступ. Активні форми кисню (АФК) продукуються організмом людини як результат нормального метаболізму клітин. При їх низьких або середніх концентраціях вони беруть участь у фізіологічних процесах, а при високих концентраціях – спричиняють несприятливу модифікацію клітинних компонентів, а саме ліпідів, білків і ДНК [2, 7]. Зсув балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» у бік оксидантів є оксидативним стресом. Оксидативний стрес призводить до багатьох патологічних станів і хвороб, зокрема раку, неврологічних розладів, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемії/реперфузії, цукрового діабету, гострого респіраторного дистрес-синдрому, ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхіальної астми [3, 4, 6].

Аеробні організми мають інтегровані антиоксидантні системи, які містять у собі ферментні і неферментні антиоксиданти, що є зазвичай ефективними в блокуванні шкідливих ефектів АФК. Однак при патологічних станах, антиоксидантні системи можуть бути перегруженими [4].

Роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в розвитку та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння залежно від ступеня вираженості останнього в доступній літературі висвітлена недостатньо.

Мета дослідження. Вивчити особливості окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю вільнорадикального окиснення ліпідів та станом захисних протирадикальних систем при хронічному обструктивному захворю-

ванні легень, поєднаному з ожирінням різного ступеня.

Матеріал і методи. Обстежено 19 хворих на ХОЗЛ без ожиріння(1-ша група),18 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням I ступеня (2-га група), 12 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням II ступеня (3-тя група), 12 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням III ступеня (4-та група) та 18практично здорових осіб (5-та група). Середній вік хворих становив 53,4±4,7 року. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Всі пацієнти були інформовані про проведення дослідження і висловили свою згоду.

Індекс маси тіла (IMT, BMI – body mass index) визначався за формулою: BMI=m/h^2, де m-маса тіла (кг), а h-зріст (м). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла – IMT 19-24,9 кг/м^2, надмірна маса тіла – IMT 25-29,9 кг/м^2, ожиріння I ступеня – IMT 30-34,9 кг/м^2, II ступеня – IMT 35-39,9 кг/м^2, III ступеня – IMT ≥40 кг/м^2. Діагноз та стадію ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.

Визначали інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові (Е.Е. Дубинина и др., 1995; І.Ф. Мещишен, 1998),вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів - ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках; дієнових кон'югатів (ДК); кетодієнів (КД) та спряжених триєнів (СТ) (И.А. Волчегорский и др., 1989), рівень малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах (Ю.А.Владимиров, А.И. Арчаков, 1972). Загальну антиоксидантну активність (ЗАА) плазми крові визначали за кількістю утвореного малонового альдегіду (І.Ф.Мещишен, В.П.Польовий, 2007). ЗАА виражали у відсотках та розраховували за формулою:

$$\text{ЗАА (в \%)} = \frac{\text{Дк} - \text{Д0}}{\text{Дк}} \times 100 \quad ,$$

де Дк-оптична густина контрольної проби, $Д_0$-оптична густина дослідної проби.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft), «Биостатистика» та «Statistica® 6.0» (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних свідчить, що при ХОЗЛ, як за відсутності, так і за наявності супутнього

Таблиця

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків, вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів в крові та загальна антиоксидантна активність крові при хронічному обструктивному захворюванні легень,поєднаному з ожирінням різного ступеня (M±m)

Показники	Групи обстежених				
	Хворі на ХОЗЛ (1-ша група) n=19	Хворі на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням I ступеня (2-га група) n=18	Хворі на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням II ступеня (3-тя група) n=12	Хворі на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням III ступеня (4-та група) n=12	Практично здорові особи (5-та група) n=18
Альдегід і кетон-динітрофенілгідразони нейтрального характеру, ммоль/г білка, 370 нм	2,21±0,14 *	2,94±0,19*/**	3,89±0,25*/**/***	5,02±0,48*/**/***	1,51±0,08
Альдегід і кетон-динітрофенілгідразони основного характеру, о.о.г./г білка, 430 нм	23,04±1,94*	27,28±1,67*	35,11±1,95 */**/***	45,82±3,52 */**/***/****	16,76±0,82
Ізольовані подвійні зв'язки, E_{220}/мл	5,21±0,33 *	6,96±0,42*	8,89±0,43 */**/***	10,22±0,50 */**/***	3,41±0,30
Дієнові кон'югати, E_{232} /мл	3,52±0,36 *	5,76±0,27*/**	7,63±0,47 */**/***	9,60±0,41 */**/***/****	2,35±0,18
Кетодієни та спряжені трієни,E_{278} /мл	2,38±0,16 *	2,92±0,16*	4,04±0,30 */**/***	5,71±0,36 */**/***/****	1,69±0,12
Малоновий альдегід у плазмі,мкмоль/л	3,21±0,17 *	3,93±0,32*	5,07±0,27 */**/***	5,99±0,46 */**/***	2,53±0,20
Малоновий альдегід в еритроцитах, мкмоль/л	6,47±0,32 *	8,62±0,44*/**	10,78±0,52 */**/***	13,01±0,53 */**/***/****	5,29±0,36
Загальна антиоксидантна активність крові, %	56,31±2,04*	49,87±2,47*	45,15±3,52 */**	34,38±3,09 */**/***/****	68,09±2,93

Примітка. * - відмінності достовірні (p<0,05) порівняно з показниками у практично здорових осіб; ** - відмінності достовірні (p<0,05) між показниками 2-ї та 1-ї, 3-ї та 1-ї груп; 4-ї та 1-ї груп; *** - відмінності достовірні (p<0,05) між показниками 3-ї та 2-ї, 4-ї та 2-ї груп; **** - відмінності достовірні (p<0,05) між показниками 4-ї та 3-ї груп

ожиріння, виявлене підвищення рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ): на 46,4% і 37,5% (p<0,05) – у 1-й групі; на 94,7% і 62,8% (p<0,001) – у 2-й групі; у 2,58 раза і в 2,09 раза (p<0,001) – у 3-й групі,у 3,32 раза і в 2,73 раза (p<0,001) – у 4-й групі порівняно з показниками у практично здорових осіб (табл.). При цьому найістотніше накопичення оксидативно модифікованих білків у крові виявлене у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням ІІІ ступеня.

Як видно з даних, наведених у таблиці, зростав також рівень ІПЗ, ДК, КД та СТ у крові відповідно на 52,8 % (p<0,05); 49,8 % (p<0,05); 40,8 % (p<0,05) – у 1-й групі; на 104,1 % (p<0,01); 145,1 % (p<0,001); 72,8 % (p<0,001) – у 2-й групі; у2,6 раза (p<0,001); 3,2 раза (p<0,001); 2,4 раза (p<0,001) – у 3-й групі;у3 рази (p<0,001); 4,1 раза (p<0,001); 3,4 раза (p<0,001) – у 4-й групі. Аналогічними були зміни вмісту малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах. Неконтрольована інтенсифікація ВРОЛ може бути однією із причин виявлених при ХОЗЛ змін ОМБ.

Інтенсифікація процесів ОМБ та ВРОЛ у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, може бути також наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Це підтверджується зниженням загальної антиоксидантної активності плазми крові в обстежених хворих 1-ї групи – на 17,3 % (p<0,05), 2-ї групи – на 26,7 % (p<0,05), 3-ї групи – на 33,7 % (p<0,01), 4-ї групи – на 49,5 % (p<0,001).

Отже, при ХОЗЛ водночас із зростанням вмісту молекулярних продуктів ВРОЛ у крові виявлене збільшення рівня білкових карбонільних похідних на тлі низької активності антиоксидантного захисту. Зазначені зміни були істотнішими при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, і залежали від ступеня вираженості останнього.

Виявлене нами підсилення ОМБ білків плазми крові у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням відображає загальний напрямок вільнорадикальних процесів, і, зокрема, окиснення білків у всьому організмі, у тому числі в бронхах і жировій тканині [2, 5]. Враховуючи різноманітне функціональне навантаження на білки в тканинах, ОМБ, на відміну від ВРОЛ, носить більш специфічний характер. Оскільки продукти ОМБ стабільніші порівняно із молекулярними продуктами ВРОЛ, окиснювальна модифікація білків є надійнішим маркером оксидативного пошкодження тканин [7]. При цьому, можливо, залежно від ступеня вираженості патологічного процесу, окиснювальній деструкції підлягають різні білки, що дає змогу розцінювати ОМБ як одну із патогенетичних ланок прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння, а також ускладнення перебігу захворювання [1, 5].

Висновки

1. Суттєвим патогенетичним фактором прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння є неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові більшою мірою за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального характеру.

2. До накопичення оксидативно модифікованих білків у крові при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з ожирінням призводить істотне підсилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі зменшення загальної антиоксидантної активності крові.

3. Вираженість оксидативного стресу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежить від ступеня наявного супутнього ожиріння.

Перспективою подальших досліджень є встановлення ролі оксидативного стресу в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень за його поєднання з метаболічним синдромом залежно від наявності тих чи інших його кластерів.

Література

1. ChungK.F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K.F. Chung, I.M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334-1356.
2. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E. Hopps, G. Caimi // Clin. Invest. Med. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. E1-E8.
3. Mak J.C.W. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance / J.C.W. Mak // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 368-374.
4. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U.M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // WAO J. – 2012. – № 5. – P. 9-19.
5. Oxidative/Nitrosative Stress and the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Pandey, U. Singhal, K.B. Gupta [et al.] // J. of Clin. and Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 580-588.
6. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / Shu-Ju Chen, Chi-Hua Yen, Yi-Chia Huang [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 45693. Doi:10.1371/journal. pone. 0045693.
7. Zhiyou Cai. Proten Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Cai Zhiyou, Yan Liang-Jun // J. Biochem. Pharmacol. Res. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ, ОЖИРЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

А.Я. Ступницкая, А.И. Федив

Резюме. При обследовании 61больного хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ожирением различной степени и без последнего, установлено, что одним из механизмов прогрессирования заболевания является интенсификация свободнорадикального окисления липидов на фоне нарушения общей антиоксидантной

активности крови, которая способствует накоплению оксидативно модифицированных белков вкрови. Степень выявленных нарушений зависит от выраженности сопутствующего ожирения.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, антиоксидантная защита.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, OBESITY AND OXIDATIVE STRESS

G.Ya. Stupnytska, O.I. Fediv

Abstract. On examining 61 patients with chronic obstractive pulmonary disease it has been ascertained that one of the mechanisms of disease progression is an intensification of free radical lipid peroxidation against a background of a dysfunction of the systems of antiradical defense that is conducive to an accumulation of oxidative modified proteins in the blood.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, lipid peroxidation, protein oxidaitive modification, antioxidant defense.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 180-183

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

УДК 618.3:616.8-009.17:618.36:612-053.2

Р.С. Теслюк

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МОНОАМІНОКСИДАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У ВАГІТНИХ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ АСТЕНІЄЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ ТА НАЯВНОСТІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

ДУ „Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України”, м. Київ

Резюме. Дослідження проведено з метою з’ясування ролі моноамінооксидази (МАО) у патогенезі різних типів нейроциркуляторної астенії (НЦА), виникненні респіраторних розладів при НЦА, перебігу та ускладнень вагітності. У хворих на НЦА усіх типів встановлено вірогідне зростання активності МАО порівняно з контролем та в динаміці вагітності. Максимальний ступінь зростання активності МАО зареєстрований у групах хворих на гіпертонічний та кардіальний типи НЦА. Вірогідними прогностичними критеріями розвитку фетоплацентарної недостатності (ФПН) у здорових вагітних є зростання активності МАО вище 40%, у хворих на НЦА усіх типів – вище 45 %.

Ключові слова: нейроциркуляторна астенія, вагітність, фетоплацентарна недостатність, моноамінооксидаза.

Вступ. Дослідження нейромедіаторних механізмів регуляції судинного тонусу, проведені в останні роки, вказують на порушення метаболізму катехоламінів (КА), зокрема послаблення дофамінергічної медіації, як основну причину виникнення судинної дистонії [1, 2, 5]. Однак практично відсутні дані досліджень ферментів метаболізму біогенних амінів мозку при НЦА у період вагітності. Вивчення фламінвміщуючих монооксигеназ (МАО) крові та плаценти людини викликає зацікавленість у зв’язку із можливою їх участю у процесі перебігу вагітності, пологів та в розвитку деяких видів патології вагітності [8]. МАО – це флавінові, тіолвміщуючі мембранозв’язані ферменти, які каталізують реакції окиснювального дезамінування біогенних моноамінів з утворенням відповідних альдегідів, аміаку та пероксиду водню [7]. Сьогодні відомо про наявність у плаценті людини МАО різних типів: МАО типу А, що метаболізує серотонін, норадреналін і адреналін, МАО типу Б, що блокується низькими концентраціями депренілу і метаболізує норадреналін, дофамін, бензиламін та β-фенілетиламін [8]. У більшості тканин МАО зосереджена в мітохондріальних мембранах і лише незначну її кількість виявляють у мікросомальній фракції [3]. Особливістю плацентарної тканини є наявність високої активності МАО у мікросомах (до 36 %) і в цитозолі [6].

Мета дослідження. З’ясувати роль МАО-Б у патогенезі різних типів НЦА, виникненні респіраторних розладів при НЦА, перебігу та ускладнень вагітності.

Матеріал і методи. Обстежено 90 вагітних, хворих на НЦА. Залежно від варіанта перебігу НЦА вагітних було розподілено таким чином: І

група – вагітні, хворі на НЦА за гіпертонічним типом (ГіперТТ) – 30 осіб, серед яких ІА підгрупа – 15 вагітних без ФПН, ІВ підгрупа – 15 вагітних, хворих на НЦА, у яких вагітність проходила з ФПН; ІІ група – вагітні, хворі на НЦА за гіпотонічним типом (ГіпоТТ) - 30 осіб, серед яких ІІА підгрупа – 18 вагітних без ФПН, ІІВ група – 12 вагітних з ФПН; ІІІ група – вагітні, хворі на НЦА за кардіальним типом (КТ) – 30 осіб, серед яких ІІІА підгрупа – 16 вагітних без ФПН, ІІІВ підгрупа – 14 вагітних з ФПН. Контрольну групу склали 30 практично здорових вагітних відповідного віку та терміну вагітності, серед яких у 11 – вагітність ускладнилася ФПН. Активність моноамінооксидази (МАО) [КФ 1.4.3.4] у крові визначали методом Г.А.Сиворакша, Ю.И.Сидельникова (1990) [4].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження активності МАО залежно від типу НЦА у динаміці вагітності (26, 32, 36 тижнів) наведено в таблиці 1. Аналіз показників активності МАО у здорових вагітних вказує на те, що вони знаходяться у межах фізіологічної норми для невагітних жінок і практично не змінюються в динаміці неускладненої вагітності (p>0,05). Водночас у здорових вагітних, у

Таблиця 1

Динаміка показників активності моноамінооксидази у вагітних, хворих на нейроциркуляторну астенію, залежно від типу захворювання, терміну вагітності та наявності ускладнення фетоплацентарною недостатністю, (M±m)

Групи обстежених	МАО, мкмоль/л за 1 год.		
	26 тижнів	32 тижні	36 тижнів
Здорові вагітні	11,09±1,465	11,19±1,187	11,27±1,035
Гіпертонічний тип НЦА	25,73±1,157*/***	30,45±1,119*/**/***	37,12±1,241*/**/***
Гіпотонічний	15,35±1,254 ****	17,92±1,164*/****	18,54±1,315*/****
Кардіальний тип НЦА	23,18±1,653*/***	29,85±1,138*/**/***	35,23±2,009*/**/***
Здорові з ФПН	13,59±1,254	15,38±1,078	15,88±1,032 #
ГіперТТ НЦА з ФПН	30,47±1,129*/***/#	35,31±1,132*/**/***/#	54,17±1,542*/**/***/#
ГіпоТТ НЦА з ФПН	19,35±1,175*/****	22,64±1,078*/****/#	27,10±1,245*/**/****/#
КТ НЦА з ФПН	28,04±1,123*/***/#	34,43±1,157*/**/*** #	52,35±1,478*/**/***#

Примітка. *- відмінності вірогідні порівняно з групою здорових вагітних (p<0,05); ** - відмінності вірогідні порівняно з показником цієї ж групи у попередній термін гестації (p<0,05); *** - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на гіпотонічний тип НЦА (p<0,05); **** - відмінності вірогідні порівняно з групою на кардіальний тип НЦА (p<0,05); # - відмінності вірогідні порівняно з показником у аналогічній групі без ФПН (p<0,05)

Таблиця 2

Показники активності моноамінооксидази у крові хворих на нейроциркуляторну астенію та здорових вагітних залежно від типу респіраторних розладів та наявності ускладнення фетоплацентарною недостатністю (ФПН) у 36 тижнів гестації, (M±m)

Групи обстежених	МАО, мкмоль/л за 1год	P
Здорові вагітні	11,27±1,035	
Обструктивний тип ФЗД	19,82±1,148	p, p2, p3<0,05
Рестриктивний тип ФЗД	32,21±1,415	p, p1, p3<0,05
Змішаний тип ФЗД	38,34±1,503	p, p1, p2<0,05
Здорові вагітні з ФПН	15,88±1,032	P4<0,05
Обструктивний тип з ФПН	28,33±1,205	p, p2, p3, p4<0,05
Рестриктивний тип ФЗД з ФПН	47,80±1,453	p, p1, p3, p4<0,05
Змішаний тип з ФПН	55,70±1,531	p, p1, p2, p4<0,05

Примітка. p – відмінності вірогідні порівняно з групою здорових вагітних; p1 – відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на обструктивний тип респіраторних розладів; p2 - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на рестриктивний тип респіраторних розладів; p3 - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на змішаний тип респіраторних розладів; p4 - відмінності вірогідні порівняно з аналогічною групою хворих без ФПН

яких перебіг вагітності ускладнився розвитком ФПН у термін гестації 36 тижнів мало місце вірогідне зростання активності МАО на 40,9 % ($p<0,05$).

У хворих на ГіперТТ НЦА показники активності МАО вірогідно перевищують норму – у 26 тижнів – у 2,32 раза ($p<0,05$), у 32 тиж. – у 2,72 раза ($p<0,05$), у 36 тиж. – у 3,29 раза ($p<0,05$) і вказують на максимальний серед груп порівняння рівень активності. У хворих на ГіпоТТ НЦА коливаються в межах фізіологічної норми ($p>0,05$), однак у термін гестації 32 та 36 тижнів вірогідно перевищують контроль у 1,60 ($p<0,05$) та 1,65 ($p<0,05$) раза відповідно. У вагітних із КТ НЦА встановлено істотне зростання активності МАО ще з другого триместру вагітності, яка у 26 тиж. перевищує контроль у 2,09 раза ($p<0,05$), у 32 тиж. – у 2,67 раза ($p<0,05$), у 36 тиж. – у 3,12 раза ($p<0,05$). У хворих на ГіперТТ та КТ встановлено вірогідне зростання активності МАО у динаміці вагітності: від 26 до 32 тиж. – на 18,3 % ($p<0,05$) та 28,8 % ($p<0,05$) відповідно, від 32 до 36 тиж. – на 21,9 % ($p<0,05$) та 18,0 % ($p<0,05$) відповідно. Аналізуючи показники активності МАО у вагітних з ФПН вдалося встановити вірогідне її зростання в усіх групах спостереження відносно контролю ($p<0,05$), однак відсоток перевищення в термін вагітності 26-32 тиж. був дещо нижчим, ніж різниця з нормою в аналогічних групах без ФПН ($p>0,05$), а в 36 тиж. – невірогідно вищим (при ГіперТТ – у 3,41 раза ($p<0,05$); при ГіпоТТ – в 1,70 раза ($p<0,05$); при КТ – у 3,30 раза ($p<0,05$)). Це можна пояснити суттєвим внеском метаболічних розладів, що зумовлюють ФПН як у здорових, так і у хворих на НЦА вагітних. Максимальний ступінь активності МАО спостерігали у хворих на ГіперТТ НЦА з ФПН, хоча при КТ показник активності був невірогідно нижчий ($p>0,05$); при ГіпоТТ з ФПН встановлено мінімальну активність МАО, однак вона вірогідно перевищує норму і у II, і у III триместрах гестації ($p<0,05$).

Істотним, на нашу думку, фактом у діагностиці ускладнення вагітності ФПН, є встановлений нами феномен вірогідного зростання активності МАО у динаміці вагітності, особливо від 32 до 36 тижня. Зокрема, у хворих на ГіперТТ та КТ НЦА з ФПН активність МАО зростала відповідно на 53,4 % ($p<0,05$) та 52,0 % ($p<0,05$), у хворих на ГіпоТТ, при якому первинно має місце дефіцит катехоламінергічної активності – активність МАО теж зросла на 19,7 % ($p<0,05$).

Однак найважливішим досягненням проведеного дослідження було встановлення вірогідних діагностичних критеріїв розвитку ФПН у здорових та хворих на НЦА вагітних. Так, дані, наведені в таблиці 1, свідчать про вірогідне зростання активності МАО у термін гестації 36 тижнів у здорових жінок, вагітність яких ускладнилася ФПН, на 40,9 % ($p<0,05$) порівняно із практично здоровими вагітними. У хворих на ГіперТТ НЦА з ФПН активність МАО перевищує показник у аналогічній групі без ФПН на 45,9 % ($p<0,05$), хворих на ГіпоТТ з ФПН – на 46,2 % ($p<0,05$), хворих на КТ НЦА з ФПН – на 48,6 % ($p<0,05$). Таким чином, активність МАО вище 40 % від належних у здорових та 45 % у хворих на НЦА можна вважати вірогідними критеріями приєднання фетоплацентарної недостатності до перебігу вагітності.

Враховуючи дані літератури та результати наших досліджень про те, що у хворих на НЦА має місце дисбаланс катехоламінергічної медіації нервових процесів, ймовірною причиною його може бути підвищена активність МАО [8]. Відомо, що зі зростанням активності МАО знижується вміст біогенних амінів у головному мозку і в крові внаслідок їх дезамінування, а також встановлена роль МАО у віковій деструкції дофамінергічних нейронів [6]. Зниження під впливом МАО рівня дофаміну, який гальмує утворення гідропероксидних сполук, призводить до неконтрольованої активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків мембран клітин, і, у першу чергу, тих, що мають найвищий індекс проліферативної активності [3, 6]. В організмі вагітної жінки, поряд із клітинами крові, найшвидше проліферують клітини плаценти. Пошкодження мембран клітин плаценти вільними радикалами та гідропероксидами призводить до метаболічних розладів, порушення процесів мікроциркуляції, кисневого забезпечення та підсилення процесів апоптозу цієї тканини, що і є патоморфологічною основою розвитку ФПН [3, 6]. Високий вміст МАО у тканині плаценти, за умов дисбалансу катехоламінів, сприяє розвитку місцевих нейродистрофічних змін, що, з одного боку, призводить до ФПН, а з іншого – при підсиленні апоптозу клітин плаценти – до виходу МАО з цитозолю та мікросом у системний кровообіг та підвищення її активності в крові [8]. Останній факт є ланкою патогенезу, що замикає порочне коло формування ФПН при НЦА. Підтвердженням взаємозв'язку між дисбалансом катехоламінів та змінами активності МАО у хворих на НЦА, їх участь у формуванні ФПН є дослідження активності МАО крові залежно від типу респіраторних розладів, результати якого наведені в таблиці 2.

Аналіз показників, наведених у таблиці, свідчить про вірогідне зростання активності МАО при усіх типах респіраторних розладів, причому при ускладненні ФПН це зростання істотніше: при обструктивному типі – в 1,78 раза ($p<0,05$) проти 1,67 раза ($p<0,05$) без ФПН, при рестриктивному типі – у 3,01 раза ($p<0,05$) проти 2,86 раза ($p<0,05$) – без ФПН, при змішаному – у 3,51 раза ($p<0,05$) проти 3,40 раза ($p<0,05$) без ФПН. Відсоток, що визначає різницю між показниками в аналогічних групах з та без ФПН, підтверджує вищенаведені діагностичні критерії і знаходиться в межах 40-50% ($p<0,05$). Слід також зазначити, що співвідношення обструктивного та рестриктивного типів респіраторних розладів, а також зазначених складових змішаного типу порушення ФЗД у хворих на НЦА вагітних із зрос-

танням активності МАО вірогідно зростає на користь рестриктивного типу ($p<0,05$).

Висновки

1. У хворих на нейроциркуляторну астенію усіх типів встановлено вірогідне зростання активності моноаміноксидази порівняно з контролем та в динаміці вагітності, що є вірогідною причиною поглиблення катехоламінового дисбалансу в цих осіб. Максимальний ступінь зростання активності моноаміноксидази зареєстрований у групах хворих на гіпертонічний та кардіальний типи нейроциркуляторної астенії із рестриктивним та змішаним типом респіраторних розладів.

2. Вірогідними прогностичними критеріями розвитку плацентарної недостатності у здорових вагітних є зростання активності моноаміноксидази вище 40 %, у хворих на нейроциркуляторну астенію усіх типів – вище 45 %.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є розробка лікувальних та реабілітаційних заходів щодо корекції активності моноаміноксидази з метою запобігання розвитку ускладнень вагітності.

Література

1. Васильев В.Н. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека / В.Н. Васильев, В.С. Чугунов. – М.: Медицина, 1985. – 272 с.
2. Войтенко Н.Н. Активность моноаминооксидазы и регуляция активности фермента на уровне транскрипции в мозге мышей С3Н/Не / Н.Н. Войтенко // Нейрохимия. – 2001. – Т. 18, № 3. – С. 186-190.
3. Волчегорский И. Сравнительный анализ возрастной динамики активности моноаминооксидазы-В, ферментов антиоксидантной защиты и устойчивости к оксидативному стрессу в различных отделах спинного мозга человека // Бюл. эксперим. биол.и мед. / И. Волчегорский, И. Телешева, В. Турыгин. – 2003. – Т. 134, № 1. – С. 49-51.
4. Сиворакша Г.А. Определение активности МАО и ДАО в одной пробе сыворотки крови / Г.А. Сиворакша, Ю.И. Сидельников // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 51-54.
5. Сравнительная характеристика мембранносвязанных и цитоплазматической моноаминооксидаз плаценты человека / А.З. Киркель, Л.А. Тищенко, Л.Н. Аксенова [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 25-28.
6. Шемяков С. Возрастная динамика активности моноаминооксидазы и содержания продуктов перекисного окисления липидов в мозге человека / С. Шемяков, И. Волчегорский, В. Турыгин // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 1. – С. 46-48.
7. Effect of an aerobic exercise program on blood pressure and catecholamines in normotensive and hypertensive subjects / R.M. Arida, N.M. Mazzacoratti, J. Scares [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1996. – Vol. 29, № 5. – P. 633-637.
8. Monoamine Oxidase: Basic and Clinical Fronteirs / H. Kuzuya, K. Murata, S. Hashimoto [et al.] / Ed. K.Kamijo. – Amsterdam, 1982. – 389 p.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МОНОАМИНОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ТИПА РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Р.С. Теслюк

Резюме. Исследование проведено з целью установления роли моноаминоксидазы (МАО) в патогенезе различных типов нейроциркуляторной астении (НЦА), возникновении респираторных нарушений при НЦА, течения и осложнений беременности. У больных НЦА всех типов установлено достоверное повышение активности МАО по сравнению с контролем и в динамике беременности. Максимальная степень активности МАО зарегистрирована в группах больных гипертоническим и кардиальным типами НЦА. Достоверными прогностическими критериями развития фетоплацентарной недостаточности у здоровых беременных женщин является повышение активности МАО вище 40 %, у больных НЦА всех типов – вище 45 %.

Ключевые слова: нейроциркуляторная астения, беременность, фетоплацентарная недостаточность, моноаминоксидаза.

PECULIARITIES OF CHANGES OF THE MONOAMINEOXIDASE ACTIVITY IN GRAVIDAS WITH NEUROCIRCULATORY ASTHENIA, DEPENDING ON THE TYPE OF RESPIRATORY DISTRESSES AND THE PRESENCE OF A PLACENTAL DYSFUNCTION

R.S. Tesliuk

Abstract. The study has been carried out to establish the role of monoamineoxidase (MAO) in the pathogenesis of various types of neurocirculatory of asthenia (NCA), the occurrence of respiratory disorders, the course and complications of pregnancy. Patients of all types NCA demonstrated a significant increase of the MAO activity compared with the control and in the course of pregnancy. The maximum degree of the MAO activity was registered in groups of patients with hypertensive and cardiac types of NCA. Reliable prognostic criteria of the development of placental disfunction in healthy pregnant women are an increase in the activity of MAO more, than 40 %, in patients with all types of NCA – more, than 45 %.

Key words: neurocirculatory asthenia, pregnancy, placental disfunction, monoamineoxidase.

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Ukraine NAMS" (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 183-186

Надійшла до редакції 15.05.2013 року

УДК 616.3-008.053.8

Г.Д. Фадеенко, А.А. Несен, О.В. Чирва

КОМОРБИДНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Резюме. В статье освещено современное состояние проблемы коморбидной патологии, этиопатогенетических факторов развития функциональных нарушений вегетативной нервной системы и органов желудочно-кишечного тракта у лиц организованной студенческой популяции. Представлены основные результаты исследования частоты встречаемости клинических вариантов сочетания нейроциркуляторной дистонии и функциональных заболеваний органов пищеварения среди молодых. Уделено внимание таким наиболее значимым триггерным факторам коморбидной функциональной патологии, как образ жизни, режим питания и психоэмоциональное состояние.

Ключевые слова: коморбидность, нейроциркуляторная дистония, функциональные заболевания органов пищеварения, частота встречаемости, триггерные факторы.

Введение. В современной медицине в виду более широкого понимания патогенетических основ патологического состояния больного особое внимание уделяется понятиям «коморбидность», «коморбидные заболевания или состояния», «мультикоморбидность» [1-3, 5]. Способность клинициста рассматривать физическое состояние пациента как интегрирующую всех процессов, учитывать физиологические аспекты взаимодействия регуляторных систем организма и оценивать факт взаимного отягощения различных патологий позволяет осуществлять комплексный подход к терапии. Актуальным является вопрос подбора медикаментозного лечения для больных сочетанной патологией. Так, Hughes L.D. et al. (2013) подчеркивают, что пациенту с пятью нетяжелыми заболеваниями назначается не менее 11 лекарственных препаратов согласно современным рекомендациям по лечению. Безусловно, риск побочных эффектов в данных условиях повышается в несколько раз [5].

Системность патологических нарушений можно объяснить с точки зрения многокомпонентности составляющих здоровья. В основе развития заболевания лежат поломки как в физическом, так и в психологическом компоненте. Исходя из этого, психосоматические заболевания, являющиеся в большинстве случаев сочетанными, требуют особого внимания. Так, у больных нейроциркуляторной дистонией (НЦД) изучаются распространенность и особенности заболеваний системы пищеварения. Установлено, что у 50 % больных НЦД наблюдаются сопутствующие заболевания системы пищеварения в период нестойкой ремиссии и обнаружен феномен взаимного отягощения течения в 7,14 % [2]. По данным разных авторов, от 70 % до 90 % пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) страдают сопутствующими психическими расстройствами, в частности депрессиями (включая дистимию), тревожными расстройствами (панические атаки), шизофренией, расстройствами эмоциональной сферы и тревожными нарушениями.

Открытое неконтролируемое клиническое исследование проведено на базе ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харькова.

Цель исследования. Изучение частоты встречаемости сочетания НЦД и функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП) среди лиц организованной студенческой популяции, установление наиболее распространенных клинических вариантов сочетания исследуемых нозологий с оценкой роли основных этиологических факторов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 113 лиц организованной студенческой популяции – 68 (60,2 %) женщин и 45 (39,8 %) мужчин, средний возраст которых составил 19,93±0,76 лет, $p<0,05$. Студенты самостоятельно заполняли анкеты образа жизни и опросники Вейна с целью установления вегетативного статуса, производились сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования. Диагноз «нейроциркуляторная дистония» устанавливался согласно стандартному протоколу (Наказ № 436 МОЗ України від 03.07.2006). Диагностика «функциональной диспепсии», «дискинезии желчевыводящих путей» и «синдрома раздраженного кишечника» проведена согласно стандартному протоколу (Наказ № 271 МОЗ України від 13.06.2005) в соответствии с диагностическими критериями Rome Criteria III (2006) и рекомендациями Всемирной Гастроэнтерологической Организации (2009), после процедуры получения информированного согласия. На основании результатов анкетирования и обследования все студенты были разделены на две группы: I – лица с установленной НЦД (кардиальная форма) и II – практически здоровые лица без признаков НЦД (группа контроля).

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования 62 % осмотренных (70 человек) были распределены в основную группу (НЦД, кардиальная форма), а именно 49 (72,1 %)

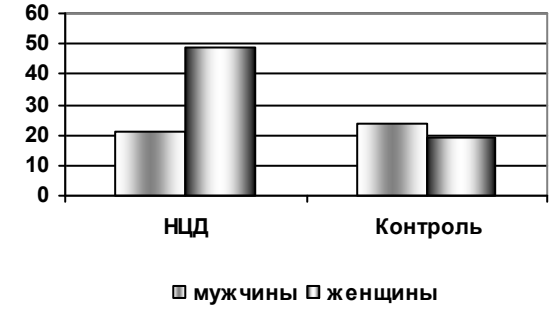

Рис. 1. Распределение обследованных студентов по полу (n=113)

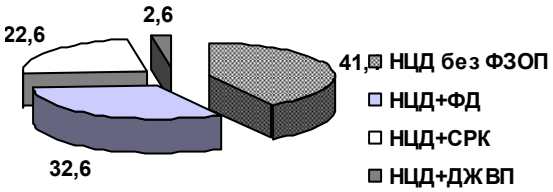

Рис. 2. Распределение больных нейроциркуляторной дистонией в зависимости от наличия функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (%)

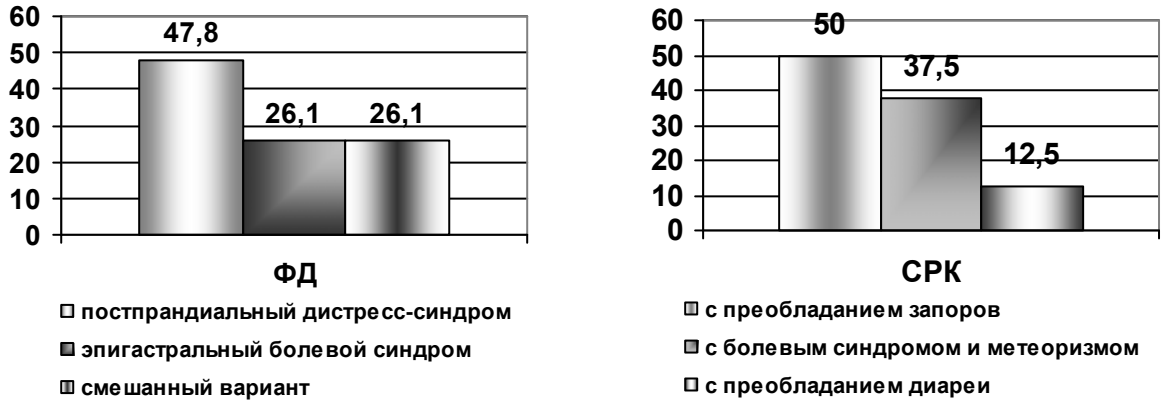

Рис. 3. Варианты функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника у обследованных пациентов с нейроциркуляторной дистонией, %

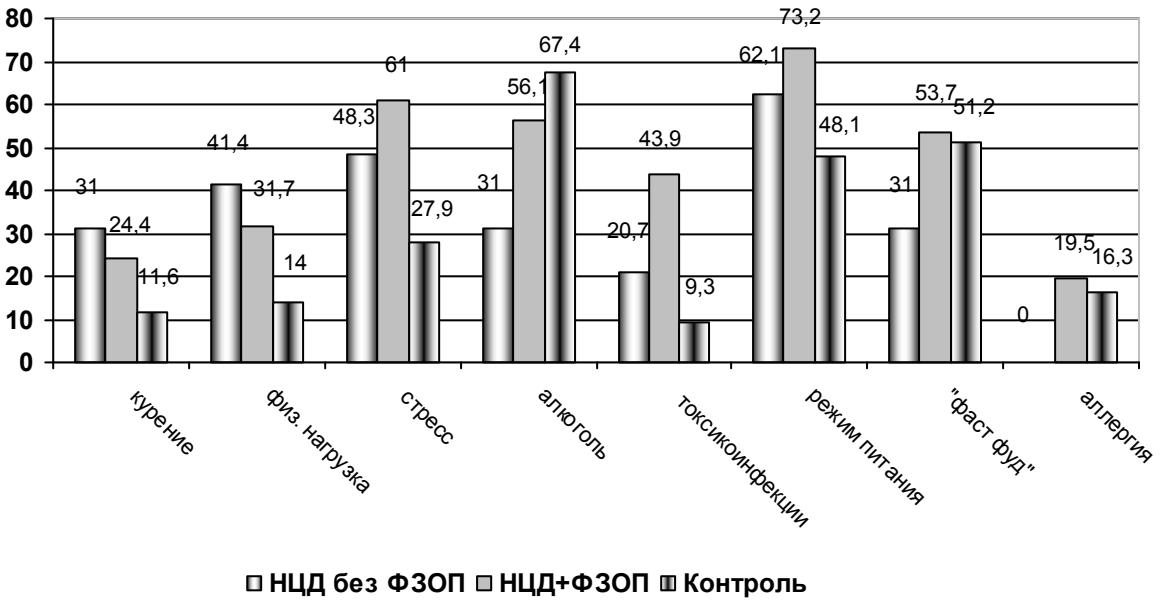

Рис. 4. Роль триггерных факторов развития функциональной патологии, %

женщин и 21 (46,7 %) мужчина из всех обследованных. Практически здоровыми оказались соответственно 43 человека (среди них – 19 (44,2 %) женщин и 24 (55,8 %) мужчины) – контрольная группа. На рис. 1 показано распределение по полу включенных в исследование лиц.

В зависимости от наличия у больных НЦД (основная группа) функциональной патологии органов пищеварения мы разделили обследуемых на несколько подгрупп: 1-ую составили пациенты с установленной ФД (НЦД+ФД), 2-ая – подгруппа больных СРК (НЦД+СРК), 3-я подгруппа

– лица с установленной дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП) (НЦД+ДЖВП) и, наконец, 4-ую – составили студенты с НЦД без сопутствующей функциональной патологии органов пищеварения (группа сравнения).

Выявлено, что наиболее частым вариантом сочетания вегетативной дисфункции и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является НЦД и ФД. Так, у 23 пациентов (56,1 %) основной группы были выявлены различные варианты ФД – эпигастральный болевой синдром (ЭБС) зарегистрирован у шести больных, постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) у 11 и смешанный вариант ФД наблюдался у шести пациентов. Более чем у трети больных НЦД был установлен диагноз СРК – (16 больных (39 %). Причем превалирующим оказался вариант СРК с преобладание запоров и на втором месте – СРК с болевым синдромом и метеоризмом (50 % и 37,5 % соответственно) согласно современной классификации. ДЖВП была выявлена у небольшого количества пациентов – всего два случая на фоне НЦД. Следует отметить, что у семи (17,1 % среди лиц с НЦД+ФЗОП) пациентов из выше охарактеризованных групп наблюдался так называемый синдром перекреста «overlap syndrome», т.е. сочетание ФЗОП. Так, у шести больных диагностированы ФД с СРК и у одного обследованного зарегистрировано сочетание СРК с ДЖВП. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями других авторов. По данным обзора Международной гастроэнтерологической ассоциации, ФД отмечается у 42–87% пациентов с СРК [3, 6], что объясняется с позиции общих патофизиологических аспектов. Suzuki H. and Hibi T. (2011), проанализировав частоту встречаемости синдрома перекреста в различных популяциях, выявили, что сочетание ФД с СРК может варьировать от 11 % до 27 % случаев, причем ФД-СРК overlap ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями [7]. При сочетании ФД и СРК у больных чаще всего отмечается дискинетический вариант ФД (ПДС) и обстипационный вариант СРК (с преобладанием запоров). При дальнейшем развитии патологии среди клинических проявлений чередуясь могут преобладать как симптомы ФД, так и симптомы СРК. У больных с СРК в сочетании с билиарной дисфункцией более выражен абдоминальный болевой синдром, выше частота и выраженность вегетативной дисфункции. Значимую роль играют генетические, средовые и психосоциальные факторы, воздействующие на функционирование центральной и вегетативной нервной системы, что в конечном итоге реализуется как развитие висцеральной гиперчувствительности и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [4].

В группу сравнения вошли 29 пациентов (41,1 %) с НЦД без сопутствующей патологии органов пищеварения. На рисунках 2, 3 продемонстрирована частота встречаемости различных клинических вариантов сочетания НЦД и ФЗОП среди обследованных.

Анализ опросников образа жизни позволил установить определенную роль некоторых триггерных факторов развития функциональной патологии у обследованных студентов. Так, в группе сравнения (НЦД без ФЗОП) курят 31 % больных, ведут малоподвижный образ жизни (физическая нагрузка менее четырех часов в неделю) 41,4 %, отмечают наличие хронического психоэмоционального стресса практически половина пациентов - 48,3 %, не соблюдают режим питания 62,1 %. Оценивая эти показатели в контрольной группе, получены следующие значения: курят – 11,6 %, оценивают физическую нагрузку как недостаточную – 14 % лиц, подвергаются хроническому стрессу 27,9 % и нерегулярное питание отмечено практически у половины здоровых студентов – 48,1 %, причем большая часть опрошенных питается «фаст фудом» (51,2 % группы контроля).

Интересные данные получены при анкетировании больных НЦД в сочетании с ФЗОП. Оказалось, наличие психоэмоционального стресса отмечает 61 % лиц, что является самым высоким показателем и подтверждает психосоматическое звено патогенеза функциональных расстройств органов пищеварения. Употребляют алкогольные напитки 56,1 % больных сочетанной функциональной патологией, по сравнению с 31 % лиц без ФЗОП. Перенесли в анамнезе (за последние два года) пищевые токсикоинфекции 43,9 % пациентов группы (НЦД+ФЗОП), 20,7 % – в группе (НЦД без ФЗОП) и в контрольной группе – всего 9,3 %. Среди студентов с сочетанием НЦД и ФЗОП 73,2 % не соблюдают режим питания, регулярно питаются «фаст фудом» 53,7 % больных. Также следует отметить, что 19,5 % пациентов основной группы отмечают в анамнезе аллергические заболевания, в то время, как в группе сравнения и группе контроля в целом данный показатель составляет 9,7 %, что подтверждает роль висцеральной гиперчувствительности и иммунного компонента в механизме развития дисмоторных проявлений функциональной патологии ЖКТ. Для большей наглядности проанализированные показатели представлены на рисунке 4.

Оценка показателей количества часов сна в сутки в исследуемых группах выявила следующие результаты: (7,07±0,54) часов в группе (НЦД без ФЗОП), (6,49±0,41) часов в группе (НЦД+ФЗОП) и (8,10±0,41) – у практически здоровых студентов, $p<0,05$. Кратность приема пищи в течение дня также достоверно отличалась: (2,83±0,34); (2,46±0,17); и (4,00±0,27) раз соответственно, $p<0,05$. Также обследуемые студенты в своих анкетах указывали количество стаканов чистой воды, выпиваемых за сутки. Полученные результаты выглядят следующим образом: (3,86±0,92) стаканов воды в группе (НЦД без ФЗОП), (2,95±0,88) стаканов в группе (НЦД+ФЗОП) и (6,00±0,83) стаканов чистой воды за сутки выпивают лица контрольной группы $p<0,05$. Таким образом, недосыпание, большие промежутки времени между приемами пищи, со-

четающиеся с нерегулярным режимом питания, а также недостаточное количество выпиваемой за сутки чистой воды являются достоверными факторами развития функциональной патологии органов пищеварения на фоне вегетативного дисбаланса у обследованных лиц молодого возраста.

Выводы

1. Среди обследованной организованной студенческой популяции достаточно высока частота встречаемости нейроциркуляторной дистонии, причем достоверно чаще развитию нейровегетативной дисфункции подвержены лица женского пола. Одним из проявлений нейроциркуляторной дистонии являются функциональные заболевания органов пищеварения. Результаты проведенного нами исследования показывают, что наиболее часто встречающимися клиническими вариантами коморбидной функциональной патологии являются нейроциркуляторная дистония и функциональная диспепсия, а также нейроциркуляторная дистония и синдром раздраженного кишечника, причем преобладают постпрандиальный дистресс-синдром функциональной диспепсии и обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника среди лиц организованной студенческой популяции. «Синдром перекреста» функциональной патологии желудочно-кишечного тракта на фоне нейроциркуляторной дистонии встречается более чем у 17 % молодых респондентов.

2. Согласно полученным результатам, наиболее значимыми этиопатогенетическими факторами в развитии нейроциркуляторной дистонии у лиц молодого возраста являются малоподвижный образ жизни, хронические стрессовые ситуации, недосыпание, беспорядочный режим питания. Формированию функциональной патологии органов пищеварения, в первую очередь, способствуют дисфункция вегетативной нервной системы, психоэмоциональное перенапряжение, употребление алкогольных напитков, неправильный режим питания, систематическое недостаточное употребление чистой питьевой воды, ежедневное питание по типу «фаст фуд», что характерно для лиц организованной студенческой популяции. Отдельное внимание в патогенезе функциональных заболеваний органов пищеварения обращают на себя склонность к аллергическим заболеваниям, а также перенесенные пищевые токсикоинфекции.

Перспективи дальнейших исследований. Детальное и широкое понимание функциональных заболеваний, что будет способствовать оптимизации методов коррекции коморбидной патологии у лиц молодого возраста.

Литература

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности // Монография; изд. 8, перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с.
2. Волошин О.І. Метаболічні та гастроентерологічні аспекти дії А-дистону у хворих на ішемічну хворобу серця та нейроциркуляторну дистонію / О.І. Волошин, В.Л. Васюк, І.В. Окіпняк // Ліки України. – 2010. – № 2. – С. 40-42.
3. Махов В.М. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения / В.М. Махов, Л.В. Ромасенко, Т.В. Турко // Рос. мед. ж.: Болезни органов пищеварения. – 2007. – № 2. – С. 37-42.
4. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта / М.Ф. Осипенко, В.И. Бут-Гусаим, Н.Б. Волошина [и др.] // Сиб. мед. ж. – 2008. – № 5. – С. 21-26.
5. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity / L.D. Hughes, D. Lloyd, McMurdo [et al.] // Age and Ageing. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 62-69.
6. Kazutoshi H. Analysis of the gastrointestinal symptoms of uninvestigated dyspepsia and irritable bowel syndrome gut and liver / H. Kazutoshi, M. Takayuki, M. Hiroto // Gut and Liver. – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 192-196.
7. Suzuki H. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - are both diseases mutually exclusive? / H. Suzuki, T. Hibi // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – Vol. 17, № 4. – 2011. – P. 360-365.

КОМОРБІДНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ І НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Г.Д. Фадєєнко, А.О. Несен, О.В. Чирва

Резюме. У статті висвітлено сучасний стан проблеми стосовно коморбідної патології, етіопатогенетичних чинників розвитку функціональних порушень вегетативної нервової системи та органів шлунково-кишкового тракту в осіб організованої студентської популяції. Представлені основні результати дослідження частоти зустрічальності клінічних варіантів поєднання нейроциркуляторної дистонії і функціональних захворювань органів травлення серед молодих. Приділено увагу таким найбільш значущим тригерним чинникам коморбідної функціональної патології, як спосіб життя, режим харчування і психоемоційний стан.

Ключові слова: коморбідність, нейроциркуляторна дистонія, функціональні захворювання органів травлення, частота зустрічальності, тригерні фактори.

COMORBIDITY OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE DIGESTIVE SYSTEM AND NEUROCIRCULATORY DYSTONIA IN THE YOUNG

G.D. Fadieienko, A.A. Nesen, O.V. Chirva

Abstract. The paper represents the current state of the problem, regarding comorbidity pathology, the etiopathogenetical factors of functional disorders of the autonomic nervous system and the gastrointestinal tract in patients of an organized

student population. The basic results of the frequency of occurrence and possible clinical variants of a combination of neurocirculatory dystonia and functional digestive diseases in the young are submitted. Attention is given to such important trigger factors of comorbid functional pathology as lifestyle, dietary pattern and psycoemotional state.

Key words: comorbidity, neurocirculatory dystonia, functional gastrointestinal disorders, frequency of occurrence, trigger factors.

SI "Institute of Therapy Named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine" (Kharkov)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 187-191

Надійшла до редакції 17.04.2013 року

УДК 616.36-003.826: 616.36.018

О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антонів

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТА ІНТЕНСИВНОСТІ ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ У ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведені дані щодо патоморфологічних змін печінки у хворих на НАСГ та ГХ ІІ стадії. У результаті отримано дані про прогресування фіброзу в печінковій тканині, який зростає зі збільшенням ступеня активності стеатогепатиту.

Ключові слова. неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, гіпертонічна хвороба, фіброз печінки.

Вступ. Сучасні досягнення гепатології сприяли визнанню провідної ролі системи сполучної тканини (СТ) у патогенезі прогресування захворювань печінки [2, 5, 6]. Фіброз печінки – це прогресуючий патологічний процес, що персистує на тлі запалення і призводить до накопичення надлишку компонентів матриксу в позаклітинному просторі [3]. Якщо цей процес супроводжується неефективною резорбцією сполучної тканини, а також надмірною регенерацією, він призводить до спотворення нормальної архітектоніки печінки, і в кінцевому результаті – до цирозу печінки [1, 4]. Активними зараз є намагання науковців щодо пошуку вірогідних біохімічних маркерів інтенсивності фіброзоутворення [3, 6, 8].

„Золотим стандартом" діагностики фіброзу сьогодні є прижиттєва біопсія печінки із морфологічним дослідженням біоптатів та оцінкою стадій фіброзу за одною із запропонованих шкал (R.Knodell, Ishak, V.J.Desmet, METAVIR, E.Brunt) [3, 7]. Широко впроваджуються в практику неінвазивні методи дослідження: фіброеластографія печінки, а також біохімічний фібротест, запатентований T. Poynard [7]. Незважаючи на високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння, цукрового діабету типу 2 (ЦД) [5, 8], особливості фіброзоутворення в печінковій тканині та його метаболічні передумови при НАСГ за коморбідності з гіпертонічною хворобою (ГХ) вивчені недостатньо.

Мета дослідження. Встановити особливості морфологічних та біохімічних маркерів фіброзу печінки при НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння І-ІІ ступеня та ГХ ІІ стадії.

Матеріал і методи. Обстежено 80 хворих на НАСГ на тлі ожиріння І-ІІ ступеня, у тому числі: 40 хворих на НАСГ (1-ша група) (20 хворих на НАСГ м'якої активності (1-ша група), 20 хворих на НАСГ помірної активності (1б група)); 40 хворих на НАСГ із коморбідною ГХ ІІ ст. (2-га група) (20 хворих на НАСГ м'якої активності (2а група), 20 хворих на НАСГ помірної активності (2б група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Біопсія печінки виконана 20 хворим на НАСГ із супровідною ГХ ІІ ст., 20 хворим на НАСГ із нормальним АТ. Біоптати печінки отримували шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Свіжий матеріал фіксували протягом 22 годин у нейтральному забуференому 10 % водному розчині формаліну, після чого здійснювали зневоднювання у висхідній батареї етанолу і заливку в парафін. Із парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли зрізи товщиною 6-7 мкм. Парафінові зрізи завтовшки 5 мкм монтували на неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus (Germany). Морфометричні дослідження виконували з використанням програмного забезпечення «Інтеграл-

2МТ» (м. Київ) на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету [7]. Визначали площу незмінених гепатоцитів (ПГ, мкмІ), площу сполучної тканини (ПСТ, мкмІ) та стромально-паренхіматозне співвідношення (СПС). Стадію фіброзу визначали за морфологічною класифікацією E.Brunt (2000) із обчисленням індексу фіброзу (ІФ). Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за методом С.С.Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за методом М.С.Осадчука (1979), гексозамінів (ГА) за методом О.Г.Архіпової (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ), за допомогою наборів фірми „Danush Ltd" (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом Ревіна (1976), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА): за інтенсивністю лізису азоколу; екскрецією ВОП, а також за показниками сумарного фібротесту (T.Pounard) методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона) на PC AMD Athlon 64 за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) та SPSS 10.0.5. Standart Version.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з отриманими результатами, серед обстежених хворих на НАСГ 1а групи нульова стадія фіброзу (F0) виявлялася у 60 % пацієнтів, водночас у 40 % пацієнтів реєстрували вірогідні фібротичні зміни (F1) у печінковій тканині. У хворих на НАСГ 1б групи F0 стадію було зареєстровано у 75 % осіб, F1 – у 40 %. Таким чином, у хворих на НАСГ на 20 % частіше спостерігалася F1 стадія фіброзу.

У групі хворих на НАСГ 2а та 2б груп F0 стадія фіброзу спостерігалася в 10 % осіб. F1 стадія зареєстрована у співвідношенні 50 % до 55 %, F2 – відповідно 20 % та 20 %, F3 стадія зареєстрована відповідно у 20 % осіб 2а та 15 % осіб 2б групи. F4 стадії у цього контингенту осіб не виявлено. Порівняльний аналіз розподілу обстежених хворих за стадіями фіброзу при НАСГ 2б групи показав максимальну частоту F2 та F3 (50 % та 20 %).

Аналізуючи структуру фібротичних змін у печінці, а саме їх локалізацію та поширеність у печінковій тканині, встановлено наявність усіх видів фіброзу, притаманних хронічним дифузним захворюванням печінки: перицелюлярний, перисинусоїдальний, центролобулярний та портальний з елементами септального, однак вони траплялися з різною частотою та ступенем вираженості. Так, у хворих на НАСГ 1а групи найчастіше спостерігався перицелюлярний фіброз (у 100 % випадків), дещо рідше траплялися фіброз перисинусоїдального типу (40 %) та центролобулярний (25 %). У хворих на НАСГ 1б групи переважали перицелюлярний фіброз (у 100 % випадків), фіброз перисинусоїдально типу (20 %) та центролобулярний (15 %). У 2а та 2б групах перицелюлярний фіброз спостерігався в 100 % випадків, значний відсоток займали перисинусоїдальний та перивенулярний фіброз 3-ї зони (75 %), а також фіброз портального та/або перипортального типу з поодинокими септами (40 %).

Таким чином, у хворих на НАСГ із ГХ ІІ стадії встановлено фіброз змішаного типу із переважанням перицелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного та фокального чи екстенсивного портального фіброзу 3-ї зони із слабковираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакції. У 25 % випадків зареєстровано розширені, склерозовані портальні тракти з вогнищевим гіалінозом сполучної тканини. У портальних трактах – вогнищеві лімфоїдногістіоцитарні інфільтрати, які не розповсюджувались у печінкові часточки.

Середній показник сумарного біохімічного фібротесту у хворих на НАСГ 1а групи перевищив показник у ПЗО в 1,5 раза ($p<0,05$), 1б групи – в 1,3 раза ($p<0,05$), 2а групи – у 2,5 раза ($p<0,05$) та у хворих 2б групи – в 1,9 раза ($p<0,05$), що збігається з даними морфологічного дослідження (табл. 1).

Отже, у хворих на НАСГ встановлено наявність фібротичних змін у печінковій тканині, інтенсивність яких зростає за мірою збільшення ступеня активності неалкогольного стеатогепатиту, а також із приєднанням коморбідної ГХ ІІ стадії. Ступінь розвитку та розповсюдження (площа) фібротичних змін у хворих на НАСГ із коморбідною ГХ ІІ стадії та ожирінням перевищує такі в репрезентативних групах хворих на НАСГ без коморбідної ГХ.

З метою встановлення ймовірних факторів ризику прогресування фіброзу печінки та додаткових біохімічних маркерів інтенсивності фіброзувальних реакцій нами проведений кореляційний аналіз між біохімічним індексом фіброзу (БІФ) та маркерами основних біохімічних синдромів НАСГ, який встановив наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку між БІФ та активністю АЛТ ($r=0,65$, $p<0,05$), активністю ЛФ ($r=0,70$, $p<0,05$), вмістом у крові жовчних кислот ($r=0,71$, $p<0,05$). Наведені дані свідчать про те, що інтенсивність фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння, залежить від активності цитолітичного синдрому та холестазу. Із прогресуванням стадії фіброзу знижується детоксикаційна функція печінки (із активністю аргінази ($r=-0,67$, $p<0,05$)).

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, залежно від активності вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у пацієнтів 1а групи – в 1,6 раза порівняно з ПЗО ($p<0,05$), пацієнтів 1б групи – в 1,3 раза ($p<0,05$), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену в цього контингенту осіб. Водночас показник вмісту в крові ВОП (табл.), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на НАСГ 1-ї групи не відрізнялися від ПЗО ($p>0,05$). Тобто, у хворих на

Таблиця

Показники обміну сполучної тканини у хворих на нелкогольний стетогепатит, ожиріння I-II ступеня та за коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії залежно від ступеня активності цитолітичного синдрому (M±m)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих				
	ПЗО	НАСГ п.а.	НАСГ м.а.	НАСГ п.а. з ГХ	НАСГ м.а. з ГХ
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	0,29±0,02*	0,25±0,01*	0,45±0,01 */**/***	0,36±0,02 */***/#
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,709	65,57±2,931*	53,72±3,428*/**	84,85±3,227 */**/***	68,58±3,129 */**/***/#
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,030	10,63±0,517	11,25±0,831	17,68±0,573 */**/***	14,93±0,951 */**/***/#
ГА, ммоль/л	5,54±0,025	6,54±0,129*	5,85±0,145 **	8,51±0,239 */**/***	7,53±0,243 */**/***/#
СК, ммоль/л	1,92±0,016	2,45±0,032*	2,27±0,019*/**	2,83±0,031 */**/***	2,55±0,027 */***/#
ФНБ, мкмоль/л	37,42±5,79	64,22±5,318*	51,74±3,517*/**	91,29±3,817 */**/***	77,11±4,782 */***
КЛА, у.о.	0,84±0,016	0,88±0,015	0,62±0,018*/**	0,97±0,013 */**/***	0,73±0,011 */**/***/#
Церулоплазмін, ммоль/л	12,63±0,142	15,93±0,512*	13,35±0,151*/**	23,95±1,123 */**/***	17,54±0,628 */**/***/#
Фібронектин, мкг/мл	334,94±12,042	389,21±11,543*	345,37±10,526 **	541,32±25,101 */**/***	437,37±11,598 */**/***/#
α_2-МГ, ммоль/л	2,31±0,140	3,93±0,123*	3,45±0,019 */**	6,69±0,134 */**/***	5,42±0,127 */**/***/#
ФРФ, нмоль/л	17,9±1,07	36,1±2,52 *	25,2±1,37 */**	54,0±2,29 */**/***	45,7±2,13 */**/***/#

НАСГ спостерігається інтенсифікація процесів колагеноутворення на тлі зниження процесів резорбції (КЛА) новоутвореного колагену – на 26,2% (p<0,05).

У хворих на НАСГ, що розвинувся на основі ГХ, ми спостерігали вірогідне зростання вмісту в крові маркерів анаболізму колагену, що за інтенсивністю переважали такі в ПЗО – у 2,0 та 1,7 раза (p<0,05), та у хворих на НАСГ 1-ї групи (табл.). Водночас інтенсивність процесів катаболізму колагену у хворих на НАСГ (вміст ВОП) була вірогідно вищою як у порівнянні з показником у ПЗО – на 42,6 % (p<0,05) у пацієнтів 2а групи, на 20,4 % (p<0,05) у пацієнтів 2б групи, так і в порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05) (табл.). У пацієнтів 2-ї групи встановлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої в осіб 2а групи перевищила показник у ПЗО на 15,5 % (p<0,05), у пацієнтів 2б групи – на 36,9 % (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Нами встановлено вірогідне зростання вмісту в крові α_2-МГ за мірою збільшення активності цитолітичного синдрому (табл.) та із приєднанням коморбідності ГХ. Взаємозалежність вищезазначених змін підтверджує наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками вмісту в крові ВОП та α2-МГ (r=-0,53, p<0,05), вмістом БЗОП та КЛА (r=-0,50, p<0,05); а також прямого зв'язку між вмістом ВОП та КЛА (r=0,62, p<0,05).

Аналіз змін показників вмісту в крові інших елементів ПКМ білкового походження, зокрема, церулоплазміну, вказує на вірогідне його підвищення у хворих на стеатогепатит усіх груп спостереження (p<0,05) із вірогідним переважанням у хворих на НАСГ 2а групи (p<0,05). Вміст церулоплазміну в крові хворих на НАСГ зростав із збільшенням активності цитолітичного синдрому і в прямій залежності корелював із показниками його активності: з АЛТ (r=0,62, p<0,05), АСТ (r=0,68, p<0,05). Нами встановлений тісний прямий кореляційний зв'язок між показниками вмісту в крові церулоплазміну та вмістом жовчних кислот (r=0,65, p<0,05), вмістом церулоплазміну та активністю ЛФ (r=0,71, p<0,05). Зростання вмісту в крові гострофазових білків, що підтримують якість запалення, і активуються за умов холестазу, зокрема жовчними кислотами, є одним із важливих факторів прогресування фіброзоутворення в печінці. Аналіз змін іншого важливого компонента ПКМ білкового походження – фібронектину, що належить до молекул клітинної адгезії, вказує на вірогідне зростання (на 30-61,3 %) його вмісту у крові хворих на НАСГ із ГХ (p<0,05), у той час, як при НАСГ 1-ї групи його вміст був нижчим від показника у хворих на НАСГ 2-ї групи (p<0,05), хоча і перевищував показник у ПЗО.

Щодо показників обміну глікозаміногліканів та глікопротеїнових компонентів сполучної тканини у хворих на стеатогепатит, слід вказати на неоднозначність результатів дослідження. Зокрема, вміст СК у крові хворих на НАСГ 1а групи перевищував контрольні показники в 1,3 раза (p<0,05); ГА – на 18,9% (p<0,05), хворих 1б групи – відповідно в 1,2 раза (p<0,05), зміни вмісту ГА були не вірогідні. Водночас у хворих на НАСГ 2а та 2б груп зазначені показники зроста-

ли більш інтенсивно: відповідно СК та ГА - в 1,5 та 1,3 раза (p<0,05) (табл.). Однак незалежно від етіології стеатогепатиту, вміст ГА та СК у прямій сильній залежності корелював із показниками активності запального процесу в печінці та цитолізу: між вмістом у крові ГА та активністю АЛТ (r=0,62, p<0,05), вмістом ГА та активністю АСТ (r=0,64, p<0,05), вмістом СК та активністю АЛТ (r=0,71, p<0,05), а також вмістом ГА та рівнем γ-глобулінів (r=0,64, p<0,05). Показники вмісту ФНБ, у хворих на НАСГ 2-ї групи також вірогідно зростали в міру збільшення активності цитолізу і перевищували за інтенсивністю зростання показники у хворих на НАСГ 1-ї групи (p<0,05).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові при НАСГ м.ак., що виник внаслідок активації інгібіторів протеїназ (α2-МГ), істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини, що, особливо за умов супровідної ГХ, призводить до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

Висновки

1. При неалкогольному стеатогепатиті, що розвивається на тлі ожиріння та гіпертонічної хвороби II стадії, встановлено наявність фібротичних змін у печінковій тканині, які за біохімічним індексом фіброзу перевищують такі у хворих на неалкогольний стеатогепатит із нормальним артеріальним тиском, та зростають із збільшенням ступеня активності стеатогепатиту. При неалкогольному стеатогепатиті в осіб із нормальним артеріальним тиском встановлено прояви F0-F1 стадій фіброзу печінки, при неалкогольному стеатогепатиті із супровідною гіпертонічною хворобою II стадії переважали F1-F2 стадії фіброзу печінкової тканини.

2. У 100 % хворих на неалкогольний стеатогепатит м'якої активності на тлі ожиріння встановлено перицелюлярний фіброз, рідше трапляється фіброз перисинусоїдального типу (40 %) та центролобулярний (25 %). У хворих на неалкогольний стеатогепатит помірної активності переважали перицелюлярний фіброз (у 100 % випадків), фіброз перисинусоїдально типу (20 %) та центролобулярний (15 %). У хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідною гіпертонічною хворобою II стадії перицелюлярний фіброз спостерігався у 100 % випадків, значний відсоток займали перисинусоїдальний та перивенулярний фіброз 3-ї зони (75 %), а також фіброз портального та/або перипортального типу з поодинокими септами (40 %).

3. У хворих на неалкогольний стеатогепатит, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові при неалкогольному стеатогепатиті м.ак., що виник внаслідок активації інгібіторів протеїназ (α_2-МГ), істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини, що поглиблюються за умов супровідної гіпертонічної хвороби і призводять до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

Перспективи подальших досліджень. Розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при нелкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння та супровідної ГХ II стадії.

Література

1. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – № 1. – С. 3-9.
2. Патогенетическое обоснование применения препарата „Гепадиф" у больных неалкогольным стеатогепатитом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко [и др.] // Сучасна гастроентерол. – 2011. – № 6 (62). – С. 66-71.
3. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.Ю. Коломоєць. – Чернівці, 2008. – 318 с.
4. Chakraborty J.B. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis / J.B. Chakraborty, F. Oakley, M.J. Walsh // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 648-915.
5. Concurrence of Histologic Features of Steatohepatitis with Other Forms of Chronic Liver Disease / E.M.Brunt, S.Ramrakhiani, B.G.Cordes [et al.] // Modern Pathology. – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 49-56.
6. Fujii H. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis / H. Fujii, N. Kawada // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 215-225.
7. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications / G.C. Farrell, D. van Rooyen, L. Gan [et al.] // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 149-171.
8. Pagadala M.R. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis / M.R. Pagadala, A.J. McCullough // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 487-504.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ИНТЕНСИВНОСТИ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ В ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ КОМОРБИДНОМ ХОДЕ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

О.С. Хухлина, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антонив

Резюме. В статье приведены данные относительно патоморфологических изменений печени у больных НАСГ и ГБ II стадии. В результате получены данные о прогрессе фиброза в печеночной ткани, который растет с увеличе-

нием степени активности стеатогепатита.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, гипертоническая болезнь, фиброз печени.

FEATURES OF PATHOMORPHOLOGIC CHANGES AND THE INTENSITY OF LIVER FIBROGENESIS OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH A COMORBID COURSE AND THE 2ND STAGE OF ESSENTIAL HYPERTENSION

O.S. Khukhlina, A.Ye. Mandryk, V.S. Haidychuk, A.A. Antoniv

Abstract: The paper presents the findings pertaining to pathomorphologic changes of the liver in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and essential hypertension (EH) of stage 2. As a result, the authors have obtained data, dealing with a progression of fibrosis in the hepatic tissue which aggravates with an increased degree of the activity of steatohepatitis.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, hypertension, liver fibrosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 191-195

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

УДК 616.33/.34:616.379-008.64-085.275

О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Воєвідка

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ГАСТРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Стаття присвячена вивченню ефективності ліпофлавону та ребаміпіду в лікуванні та профілактиці прогресування метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 із діабетичною гастропатією. Застосування ліпофлавону та ребаміпіду у хворих на цукровий діабет вірогідно зменшує клінічні, ендоскопічні та функціональні прояви діабетичної гастропатії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична гастропатія.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини. Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при ЦД – недостатньо вивчена галузь гастроентерології, зокрема, до кінця не з'ясований механізм виникнення та прогресування порушень ШКТ [9]. Проте проблеми, пов'язані з травленням, поширені серед хворих на ЦД [10]. Наявність скарг на дискомфорт, тяжкість в епігастрії після їжі, нудоту, біль у животі у хворих на ЦД визначається у 60-80 % [4]. Відносно нещодавно у практику був впроваджений термін „діабетична гастропатія" (ДГ), який є збірним поняттям, що включає розлади моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ) різного ступеня аж до гастропарезу та низку морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ), зумовлених розладами іннервації (діабетична нейропатія, „автоваготомія"), кровопостачання, мікроциркуляції та репарації епітелію СОШ [1, 8]. Дисфункція ендотелію при ЦД лежить в основі ранніх змін судин, що призводить до порушення мікроциркуляції [3, 6]. ЦД впливає на природні механізми захисту ендотелію, внаслідок чого порушується співвідношення між вазодилатуючими та вазоконстрикторними механізмами, активується згортальна система та пригнічується фібриноліз, активується тромбоцитарна ланка гемостазу, що забезпечує підвищення судинної проникності, продукцію цитокінів, експресію лейкоцитарних та тромбоцитарних молекул адгезії [5, 7].

Мета дослідження. Вивчити ефективність ліпофлавону та ребаміпіду в лікуванні та профілактиці прогресування метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 із діабетичною гастропатією.

Матеріал і методи. Обстежено 105 хворих на ЦД-1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Контрольна група (К) складалася з 20 хворих на ЦД з ДГ 1-го типу (К1) та 20 хворих на ЦД із ДГ 2-го типу (К2). Пацієнти групи К1 отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, вітамін В6 (5 % розчин по 2мл в/м упродовж 14 днів). Пацієнти К2 групи отримували дієтичне харчування № 9, для корекції глікемічного профілю крові: метформін (у таблетках по 500 мг 2 рази на день), вітамін В6 (5 % розчин по 2 мл в/м упродовж 14 днів), метоклопрамід (по 10 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів).

Основна група (О) складалася з 20 хворих на ЦД із ДГ типу 1 (О1) та 20 хворих на ЦД із ДГ типу 2 (О2). Особи групи О1 отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, ліпофлавон (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10. Особи групи О2 отримували дієтичне харчування № 9, для корекції глікемічного профілю крові: метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день, ліпофлавон (лецитин – 550 мг, кверцетин – 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10. Пацієнти групи О3 (20 осіб) на ДГ з явищами хронічного ерозивного неатрофічного гастриту у фазі загострення та фоновим ЦД-1 за умови підвищеного вмісту в крові NO та прискорення швидкості евакуації шлунка (ШЕШ) отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, ліпофлавон (лецитин – 550 мг, кверцетин – 15 мг), розчинений у 20мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10 у комбінації з ребаміпідом (мукогеном) у таблетках по 100 мг 3 рази на день упродовж місяця.

Хворі на Helicobacter pylori-асоційований гастрит як контрольної, так і основних груп отримували антигелікобактерну терапію впродовж семи днів згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу III (2005): за допомогою 3-компонентної терапії (амоксицилін – по 1г 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу та рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу).

Оцінювалась ефективність зазначеного комплексу на клінічні симптоми ДГ, ендоскопічні, патогістологічні показники СОШ, ступінь контамінації H. pylori, кислототвірну функцію шлунка, активність протеїназо-інгібіторної системи крові.

Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації: репрезентативність груп із однорідністю за віком (x^2 між 1-ю та 2-ю групами – 0,003 (p=0,959)), статтю (x^2 між 1-ю та 2-ю групами – 0,357 (p=0,612)), ступенем компенсації ЦД (x^2- 0,391 (p=0,735)). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу [2].

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів О1 та О2 групи під впливом ліпофлавону та антигелікобактерної терапії спостерігалося покращання самопочуття, відновлення апетиту, зменшення дискомфорту та болю в надчеревній ділянці з 7-го дня від початку лікування, тоді, як в осіб групи К1 та К2 – лише з 15-го дня лікування. Так, у 65,0 % (13 осіб) О1 групи диспепсичний синдром зник на 7-й день лікування, диспепсичні прояви зменшилися у 25,0 % (п'ять осіб), не змінилися – у 10,0 % (дві особи). У пацієнтів О2 групи динаміка була менш виразною: диспепсія зникла у 55,0 % випадків (11 осіб), зменшилася – у 20,0 % (чотири особи) та залишилася без змін – у 25,0 % (п’ять осіб). Водночас в осіб контрольної групи (К1 та К2) диспепсія не зникла в жодного пацієнта, зменшилася лише наприкінці лікування в 45,0 % та 35,0 % пацієнтів відповідно.

Упродовж перших семи днів лікування осіб О1 групи у 70 % (14 осіб) біль у надчеревній ділянці зник, у 20,0 % (чотири особи) – зменшився, лише в 10,0 % (дві особи) залишився без змін. У пацієнтв О2 групи біль у надчеревний ділянці зник у 85,0 % (17 осіб), зменшився – у 15,0 % (три особи). Водночас у пацієнтів контрольної групи (К1 та К2) біль у надчеревній ділянці зменшився наприкінці лікування у 40,0 % та 50,0 % осіб відповідно. Зникнення або значне зменшення клінічних проявів ДГ наприкінці лікування в осіб О1 групи сягало 70,0 %, в осіб О2 групи – 85,0 %, у той час як у пацієнтів К1 та К2 груп сягало 45,0 % та 50,0 % випадків відповідно. За результатами ЕГФДС у пацієнтів О1 групи після закінчення лікування нормалізацію стану СОШ (зникнення явищ гіперемії, епітелізація ерозій) було досягнуто у 65,0 % (13 осіб), у пацієнтів О2 групи – у 85,0 % (17 осіб), у той час, як у пацієнтів К1 та К2 групи змін майже не спостерігалося.

Під час ендоскопічного дослідження СОШ антрального відділу в пацієнтів О1 групи після лікування відсутність запальної інфільтрації виявлено в семи осіб (35 %), слабку запальну інфільтрацію виявлено у дев’яти осіб (45,0 %), помір-

Таблиця 1

Характеристика клінічних ознак діабетичної гастропатії із супровідним цукровим діабетом типу 1 та 2 (в балах) у динаміці лікування ліпофлавоном, (M±m)

Клінічні симптоми	Основна група	Контрольна група
Дискомфорт у верхній половині живота	-3,7±0,12*	-2,4±0,23
Відчуття раннього насичення	-3,5±0,05*	-3,6±0,07
Ниючий біль у надчеревній ділянці	-3,9±0,13*	-3,1±0,05
Відчуття переповнення після їжі	-3,9±0,17*	-2,9±0,08
Апетит	+4,0±0,09*	+3,3±0,11
Болючість в епігастрії під час пальпації	-3,7±0,03*	-2,9±0,04

Примітка. Шкала оцінювання в балах: 1 бал – ефект негативний; 2 бали – ефект відсутній; 3 бали – задовільно; 4 бали – добре; 5 балів – дуже добре; * – відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою

Таблиця 2

Показники інтенсивності протеолізу плазми крові та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на діабетичну гастропатію із супровідним цукровим діабетом типу 1 у динаміці лікування ліпофлавоном (О1) та комбінацією ліпофлавону та ребаміпіду (О3), (M±m)

	Показники	Група О1 (n=20)	Група О3(n=20)
ПЗО	Лізис АА	2,41±0,018	
	Лізис АК	2,16±0,012	
	Лізис азоколу	0,84±0,016	
	СМП	0,24±0,002	
До лікування	Лізис АА	3,86±0,022*	3,88±0,014*
	Лізис АК	4,41±0,046*	4,40±0,032*
	Лізис азоколу	1,15±0,012*	1,14±0,011*
	СМП	0,35±0,007 *	0,36±0,005 *
Після лікування	Лізис АА	3,13±0,042 */**	2,58±0,027 */**/ #
	Лізис Ак	3,71±0,037 */**	2,53±0,025 */**/ #
	Лізис азоколу	0,99±0,009 */**	0,82±0,007 **/ #
	СМП	0,32±0,031 *	0,25±0,023 **/ #
Через 1 місяць після лікування	Лізис АА	2,98±0,036 */**	2,52±0,032 */**/ #
	Лізис Ак	3,75±0,034 **	2,57±0,029 */**/ #
	Лізис азоколу	0,92±0,010 */**	0,86±0,009 */**/ #
	СМП	0,32±0,012 *	0,24±0,011 **/ #

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих О1 групи (p<0,05)

ну – у трьох осіб (15,0 %). У пацієнтів О2 групи відсутність запальної інфільтрації виявлено у 12 осіб (60,0 %), слабку запальну інфільтрацію СОШ антрального відділу виявлено в п'яти осіб (25,0 %), помірну – в однієї особи (5,0 %), виразної – не виявлено. У той же час, у пацієнтів групи контролю виражена запальна інфільтрація СОШ антрального відділу – в 14 осіб К1 групи (70,0 %) та в 10 осіб К2 групи (50,0 %), помірна – у п'яти осіб К1 (25,0 %) та в шести осіб К2 (30,0 %), слабка – у двох осіб К1 групи (10,0 %) та в чотирьох осіб К2 групи (20,0 %). Отримані результати вказують на вищу ефективність запропонованого лікування пацієнтів основної групи за рахунок зменшення клінічних та ендоскопічних проявів ДГ, від групи контролю. Водночас відсоток позитивних результатів лікування хворих на ДГ на тлі ЦД-1 (табл. 1) вимагає підвищення ефективності лікування, ймовірно за рахунок призначення гастроцитопротекторів, препаратів, що стимулюють синтез захисного слизу, процеси репарації СОШ мають протизапальну дію.

Дослідження впливу комплексної терапії ДГ на рівень плазмового протеолізу наведено в табл. 2.

Згідно з отриманими даними, терапія з ізольованим призначенням ліпофлавону недостатньо коригує інтенсивність лізису низько- та високомолекулярних білків плазми крові, що призводить до прогресування захворювання і є причиною персистування запальних та ерозивних змін у СОШ. Водночас призначення комбінованої терапії, що містить ліпофлавон та ребаміпід, було вірогідно ефективнішим, оскільки призвело до гальмування активності плазмових протеїназ із фактичною стабільною нормалізацією після проведеного курсу лікування (табл. 2). Застосування мукогену також призвело до зниження інтенсивності колагенолізу, що сприяло швидшому загоєнню ерозій СОШ, ніж у пацієнтів групи контролю внаслідок підсилення біосинтезу фукоглікопротеїнів СОШ, тобто потужності факторів захисту та зменшення впливу факторів агресії. Зниження кислототвірної функції шлунка під впливом антисекреторних засобів ерадикаційної терапії в комбінації з ліпофлавоном та ребаміпідом призвело до нормалізації ШЕШ у пацієнтів О3 групи. Наслідком вищезазначених впливів призначеної терапії також було істотне зниження інтенсивності синдрому інтоксикації: вміст у крові СМП знизився у групі О3 на 30,6 % проти 8,6 % (p<0,05) у О1 групі, де зміни були невірогідні.

Висновки

1. Застосування ліпофлавону у хворих на цукровий діабет обох типів вірогідно зменшує клінічні, ендоскопічні та функціональні прояви діабетичної гастропатії, призводить до відновлення балансу оксидантно-протиоксидантної системи.

2. Комплексна терапія діабетичної гастропатії на тлі цукрового діабету 1-го типу за допомогою комбінації ліпофлавону та ребаміпіду має вірогідно вищу ефективність за рахунок швидшого зменшення клінічних та ендоскопічних проявів діабетичної гастропатії, вищого ступеня ера-

дикації H.pylori (95 % проти 70 % у контролі), гальмування неконтрольованих процесів протеолізу та колагенолізу плазми крові та зниження ступеня інтоксикаційного синдрому**.**

Література

1. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия / Ю.В. Васильев // Леч. врач. – 2007. – № 1. – С. 50-54.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Дослідження впливу системи L-аргінін/NO на вміст основних білків мембран еритроцитів в нормі та за умов стрептозотоцинового діабету / Т.В. Буслик, А.В. Похила, Н.І. Климишин [та ін.] // Лаб. діагност. – 2009. – № 2 (48). – С. 35-39.
4. Кривоносова О.М. Клініко-патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастродуоденальної системи у хворих на цукровий діабет: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук із спеціальності 14.01.02 – "Внутрішні хвороби." – Харків, 2007. – 22 с.
5. Пат. № 40486, UA. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / О.О. Погребняк, І.П. Катеренчук № u 200813310; Заявл. 17.11.2008; Опубл. 10.04.2009, Бюл. №4.
6. Слободський В.А. Вплив ендотеліопротекторного засобу (L-аргініну у поєднанні з інозином) на динаміку маркерів оксидантного стресу у хворих з ішемічною хворобою серця та факторами її ризику / В.А. Слободський // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 4. – С. 45-48.
7. Шупер С.В. Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / С.В. Шупер, Л.М. Іванова // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 4 (48). – С. 73-76.
8. Functional dyspepsia: validation and results of a novel survey instrument to evaluate patient knowledge and perceptions / A.T. Kennedy, K.T. Weiser, M.D. Crowell [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43, № 10. – P. 933-940.
9. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus / H. Pendleton, R. Ekman, R. Olsson [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 654-659.
10. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus / J. Zhao, J.B. Frøkjaer, A.M. Drewes [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 18. – P. 2846-2857.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГАСТРОПАТИИ

О.С. Хухлина, Ж.А. Нечипай, О.С. Воевидка

Резюме. Статья посвящена изучению эффективности применения липофлавона и ребамипида в лечении и профилактике прогрессирования метаболических расстройств у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 с диабетической гастропатией. Применение липофлавона и ребамипида у больных сахарным диабетом достоверно уменьшает клинические, эндоскопические и функциональные проявления диабетической гастропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая гастропатия.

PATHOGENETIC BASIS OF COMPLEX TREATMENT OF DIABETES GASTROPATHY

O.S. Khukhlina, Zh.A. Nechipai, O.S. Voievidka

Abstract. The paper is dedicated to a research of the efficacy of lipoflavon and rebamipid in treating and preventing the progression of metabolic disorder in patients with diabetes mellitus of types 1 and 2 and diabetic gastropathy. The use of lipoflavon and rebamipid in patients with diabetes mellitus considerably diminished the clinical endoscopic and functional manifestation of diabetic gastropathies.

Key words: diabetes mellitus, diabetic gastropathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 195-198

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

УДК 616.12-008.46-036.12-058:616.61.61-036.12

В.А. Чернишов, А.О. Несен

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ТА ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: ВІКОВІ АСПЕКТИ

ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків

Резюме. Мета роботи – уточнення вікових особливостей коморбідного взаємозв'язку між зниженням функції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) та фібриляцію передсердь (ФП). Проаналізовані 229 історій хвороб пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику (113 чоловіків і 116 жінок) віком від 30 до 70 років [середній вік (57,6+3,7) років] з гіпертонічною хворобою II-III стадії, 2-3-го ступеня, з яких у 103 (44,9 %) осіб виявлена хронічна хвороба нирок (ХХН) I-II стадії.

На підставі аналізу результатів стаціонарного обстеження пацієнтів встановлено, що при ХСН порушення функції нирок трапляється серед 41,7 % осіб літнього віку [середній вік (68,7+2,9) років]. Серед осіб із ХСН, асоційованою із ХХН, у літньому віці переважають жінки, у той час як при ХСН із збереженою функцією нирок – чоловіки. Наявність у пацієнта ХХН обтяжує клінічний перебіг ХСН у літньому віці, що підтверджується існуванням зворотного кореляційного зв'язку між ШКФ та віком (r=-0,4; p<0,001), а також ФК ХСН (r=-0,39; p<0,001). До особливостей клінічного перебігу ХСН, асоційованої з ХХН в осіб літнього віку, слід віднести частіше виникнення МР і ФП на тлі протеїнурії.

Зроблено висновок про те, що в пацієнтів літнього віку ХХН повинна розглядатися як стан, що загрожує виникненню ФП.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, фібриляція передсердь, мітральна регургітація, коморбідність.

Вступ. Загальновідомо, що вже на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається збільшення рівня серцево-судинного ризику й вірогідності смертності [7]. З віком ризик смерті хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 60 мл/хв/1,73 м^2 співвідносний до ризику летальності хворих на цукровий діабет (ЦД) або пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) [12]. За наявності ХХН погіршується клінічний перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності (ХСН), а хворі потребують більш частого й тривалого стаціонарного лікування. Одним із чинників погіршення клінічного перебігу і прогнозу при ХСН може бути фібриляція передсердь (ФП), розповсюдженість якої серед хворих на ХСН коливається від 4 % при I функціональному класі (ФК) до 50 % при IV ФК ХСН. Як відомо, ФП передують дилатація лівого передсердя (ЛП) та зміни його міокарда. Збільшення об'єму ЛП нерідко спостерігається при діастолічній дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), котра виступає чинником ризику розвитку ХСН у більшості пацієнтів з ХХН. Іншою характерною особливістю серця в пацієнтів із ХХН є наявність фіброзу міокарда, водночас фіброз передсердь – часта знахідка при ФП [9].

На підставі вищевикладеного можна передбачити, що з віком особливості ремоделювання серця при ХХН сприяють виникненню ФП.

Мета дослідження. З'ясувати вікові особливості коморбідного взаємозв'язку між зниженням функції нирок у хворих на ХСН і ФП.

Матеріал і методи. Проаналізовано 229 історій хвороб пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику (КВР) (113 чоловіків і 116 жінок) віком від 30 до 70 років [середній вік (57,6±3,7) років], які перебували на обстеженні і лікуванні в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Матеріали дослідження опрацьовано Комісією з питань медичної етики та біоетики, від кожного учасника отримана добровільна згода на обстеження. У всіх пацієнтів діагностовано гіпертонічну хворобу (ГХ) II-III стадії 2-3-го ступеня за рекомендаціями Української Асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) [4]. У 149 (65,1 %) пацієнтів спостерігалося поєднання ГХ із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) у вигляді стабільної стенокардії напруження II-III ФК. 38 (16,6 %) хворих на ІХС перенесли в анамнезі ІМ з давністю постінфарктного кардіосклерозу від 7 до 16 років [у середньому (13,3±2,8) років]. Діагностика ІХС здійснювалася за рекомендаціями Української Асоціації кардіологів, робочої групи з атеросклерозу та хронічних форм ІХС (2011) [5]. ХСН діагностувалася за рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2009) [3]. 42 (18,3 %) пацієнти, за даними анамнезу, страждали на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Діагностика ХХН з визначенням стадії ХНН проведена згідно з класифікацією, прийнятої II з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків), стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок, розрахованих за формулою Cockcroft D.W. and M. Gault (1976).

ХХН I-II стадії діагностовано в 103 (44,9 %) пацієнтів. Протеїнурією вважався вміст білка в ранковій порції сечі від 0,033 г/л і більше. Клінічну характеристику осіб за даними історій хвороб наведено в таблиці. Для уточнення наявності анемії в пацієнтів ураховувався рівень гемоглобіну із клінічного аналізу крові. Анемію діагностували при рівні гемоглобіну нижче 120 г/л.

Всім пацієнтам у стані спокою реєстрували артеріальний тиск (АТ) за методом С.М. Коротков з визначенням рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ відповідно), електрокардіограму у 12 відведеннях, про-

водили ехокардіографію (ЕхоКГ) у М-режимі в положенні хворого на лівому боці, за рекомендаціями американського ехокардіографічного товариства. Аналізувалися наступні показники: діаметр ЛП, наявність мітральної регургітації (МР), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Систолічна функція ЛШ вважалася збереженою при ФВ >45 %.

Діагностику діастолічної дисфункції ЛШ здійснювали за величиною співвідношення Е/А<1,0 (де Е – пік швидкості наповнення ЛШ у ранню діастолу (м/с) і А – пік швидкості скорочення ЛШ у пізню діастолу (м/с)) та часом ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT<100 мс).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм "SPSS 13,0 for Windows" на основі створеної нами електронної бази даних. Перед статистичною обробкою оцінювали відповідність отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин. У разі невідповідності закону нормального або Гауссівського розподілу використовували непараметричні критерії. Для груп обчислювали середні значення показників та їхні стандартні похибки ((M±m), де M – середня величина, m – її стандартна похибка). Для порівняння середніх величин використовували непараметричний критерій Манна-Уітні для незалежних вибірок. Для порівняння груп за частотою виявлення ознак використовували критерій Фішера (ц). Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних величин (предикторів) на залежну змінну величину (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз з обчисленням коефіцієнта регресії R^2. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості (p) не перевищував 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Як свідчать дані таблиці, ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м^2 і протеїнурія частіше траплялися серед хворих на ХСН і ХХН ніж у пацієнтів із ХСН без ХХН (p<0,001). Середній вік пацієнтів із зазначеними порушеннями за наявності ХХН був більшим, ніж за її відсутності – (67,8±2,9) років проти (55,1±3,7) років; p<0,01.

Пацієнти із ХСН і ХХН частіше мали ШФК ХСН порівняно з хворими на ХСН без ХХН (p<0,001). Якщо в цілому серед обстежених осіб кількості чоловіків і жінок суттєво не відрізнялися (113 і 116 відповідно), то серед осіб із ХСН, яка асоціювалася з ХХН, переважали жінки (62,1 % проти 41,3 % без ХХН; p<0,02). Перевага

Таблиця

Клінічна характеристика пацієнтів за даними історій хвороб

Показник		ХСН і ХХН (n=103)	ХСН без ХХН (n=126)	P
Середній вік, роки		63,4±3,1	51,9±4,3	<0,005
Кількість чоловіків		39 (37,9)	74 (58,7)	<0,02
Кількість жінок		64 (62,1)	52 (41,3)	<0,02
Хворі на ГХ		36 (34,9)	44 (34,9)	=0,4
Пацієнти з поєднанням ІХС і ГХ		67 (65,0)	82 (65,1)	=0,6
ФК ХСН	I	19 (18,4)	27 (21,4)	=0,5
	II	33 (32,0)	75 (59,2)	<0,03
	III	51 (49,5)	24 (19,0)	<0,001
Хворі на ЦД 2-го типу		29 (28,1)	13 (10,3)	<0,01
Хворі з перенесеним ІМ в анамнезі		23 (22,3)	15 (11,9)	<0,02
ФП	пароксизмальна	7 (6,8)	4 (3,2)	<0,04
	персистувальна	10 (9,7)	9 (7,1)	=0,1
	постійна	19 (18,4)	11 (8,7)	<0,03
Протеїнурія		38 (36,9)	13 (10,3)	<0,001
ШКФ	≥90 мл/хв/1,73 м^2	60 (58,2)	108 (85,7	<0,001
	60-89 мл/хв/1,73 м^2	43 (41,7)	18 (14,3)	<0,001
ФВ ЛШ <45%		11 (10,7)	7 (5,5)	<0,02
Діаметр ЛП (см)		3,97±0,09	3,63±0,11	<0,05
Наявність МР		39 (37,9)	28 (22,2)	<0,03
Рівень гемоглобіну (г/л)		132,3±11,8	139,8±17,3	>0,05
САТ, мм рт. ст.		155,9±19,4	151,7±16,8	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.		93,4±12,2	94,6±13,9	>0,05

Примітка. У дужках наведено відсоток від загальної кількості пацієнтів у групі; p – вірогідність відмінностей між двома групами хворих (відмінності вірогідні при p<0,05)

жінок над чоловіками спостерігалася в підгрупі осіб із ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м^2 (67,4 %; p<0,003). За даними кореляційного аналізу виявлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між ШКФ і віком пацієнтів (r=-0,41; p<0,001), а також ФК ХСН (r=-0,39; p<0,001). Більш високий ФК ХСН спостерігався серед осіб зі зниженням ШКФ до 60-89 мл/хв/1,73 м^2 (84,3 % проти 75 % без ХХН; p=0,04).

У хворих на ХСН, що асоціюється з ХХН, ЦД 2-го типу спостерігали частіше порівняно з пацієнтами із ХСН, але без ХХН (28,1 % проти 10,3 %; p<0,01).

Більшість пацієнтів мали ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ становила в середньому 57,9±11,5 %). ФВ ЛШ була дещо меншою у хворих на ХХН (54,3±9,9 % проти 61,5±13,1 % без ХХН відповідно; p=0,03). У пацієнтів із ХХН порівняно з особами без ХХН був більшим діаметр ЛП (3,97±0,09 см проти 3,63±0,11 см; p<0,05). Частота виявлення МР при ЕхоКГ у хворих на ХСН також була вище при асоціації ХСН з ХХН (37,9 % проти 22,2 %; p<0,03).

Отже, отримані дані дозволяють дійти висновку, що ризик виникнення хронічної ниркової недостатності (ХНН) збільшується з віком (ШКФ зворотно корелює з віком хворих), а асоціація ХХН із ХСН погіршує клінічний перебіг останньої, що підтверджується збільшенням її ФК і зворотним кореляційним зв'язком між ФК ХСН та ШКФ. Результати проведеного дослідження свідчать, що серед хворих на ХСН зі ШКФ >90 мл/хв/1,73 м^2 переважають чоловіки, а при порушенні функції нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м^2) – жінки. Аналогічну закономірність відмічено й іншими дослідниками [8]. Причини цього недостатньо з'ясовані і потребують подальшого вивчення. Можливо, це пов'язано з тим, що жінки більше обізнані про наявність у них ХХН, частіше й акуратніше відповідають на анкети і рідше уникають відвідувань лікаря.

Відомо, що перебіг ХСН у осіб старше 60 років має певні особливості, зумовлені морфологічними і функціональними змінами, властивими процесу старіння. Перш за все, мова йде про зміни судинної стінки та ендотеліальну дисфункцію. Ці зміни призводять як до ішемії міокарда, так і до підвищення постнавантаження, що, у свою чергу, сприяє розвитку гіпертрофії міокарда, розвитку спочатку діастолічної, а потім і систолічної серцевої недостатності. Стан погіршується зі зменшенням реактивності адренорецепторів і за підвищення рівня катехоламінів, наслідком чого є підвищення ризику ішемічних уражень органів і систем організму [6].

З віком при ХХН простежується вплив як традиційних, так і нетрадиційних, асоційованих із ХХН, факторів ризику серцево-судинної патології, у результаті чого патологія серця і судин стає провідною причиною смерті хворих на ХХН [10]. Необхідно відмітити, що з віком збільшується кількість осіб із коморбідністю патологій, у тому числі з поєднанням із ГХ, ІХС та ЦД. У зв'язку з цим не дивно, що більшість пацієнтів у нашому дослідженні (65,1 %) мали поєднання ГХ і ІХС, при цьому більш ніж у 60 % пацієнтів встановлено ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ. У більшості досліджень інших авторів спостерігалося підвищення частоти діастолічної ХСН із збільшенням віку хворих [6]. У нашому дослідженні отримані аналогічні дані, які свідчать, що в основі ХСН у пацієнтів як із ХХН, так і без неї лежить частіше діастолічна дисфункція ЛШ. Так, у групі пацієнтів із поєднанням ХСН і ХХН частота випадків систолічної дисфункції ЛШ становила 10,7 %, а в групі без ХХН – 5,5 % (p<0,02). В умовах діастолічної ХСН нерідко спостерігається збільшення діаметра ЛП за рахунок МР, що також підтверджують отримані нами дані.

Діастолічна дисфункція внаслідок пов'язаних з нею змін ЛП сприяє виникненню ФП – однієї з найбільш частих аритмій, що реєструються у 10-30 % хворих на ХСН, досягаючи при IV ФК ХСН 50 % [10].

У нашому дослідженні, як свідчать дані таблиці, ФП виявлено у 34,9 % осіб старше 60 років [середній вік (63,4±3,1) років] з ХХН. Рідше (з частотою 19 %; p<0,03) ФП траплялася серед хворих на ХСН із середнім віком (51,9±4,3) років без ХХН. Частота виявлення МР у хворих на ХСН також була вище при асоціації останньої з ХХН (p<0,03). ШКФ була нижча в пацієнтів із ХСН і ФП [(85,7±14,7) мл/хв/1,73 м^2], ніж у пацієнтів без ФП [(108,5±15,3) мл/хв/1,73 м^2; p<0,05]. У той же час не спостерігалося статистично значущих відмінностей за ШКФ у групах хворих із пароксизмальною, персистувальною і постійною формами ФП ((84,9±11,3) мл/хв/1,73 м^2, (88,5±12,7) мл/хв/1,73 м^2 і (83,7±10,8) мл/хв/1,73 м^2 відповідно; p>0,05). Дані кореляційного аналізу свідчать, що в осіб старше 60 років частота ФП збільшувалася зі зменшенням ШКФ (r=-0,33; p<0,05), як і частота МР (r=-0,31; p<0,05). Як МР, так і ФП частіше спостерігалися в пацієнтів з протеїнурією. За наявності протеїнурії (n=51) частота МР становила 56,9 %, а ФП – 50,1 %, тоді як за її відсутності (n=178) – 23 % (p<0,01) і 17,4 % (p<0,002) відповідно.

Не виявлено відмінностей за частотою випадків ФП серед хворих на ГХ або ІХС (23,7 % і 27,5 % відповідно; p>0,05). Дані багатофакторного регресійного аналізу, в якому як незалежні змінні виступали стать, вік, ФК ХСН, ШКФ, свідчать про незалежний характер взаємозв'язку ФП з ФК ХСН (R^2=0,19; p=0,03) та зі ШКФ (R^2=0,13; p=0,04). Аналогічно, багатофакторний регресійний аналіз, в якому як незалежні змінні було обрано стать, вік, ШКФ, ФВ ЛШ, виявив незалежний характер взаємозв'язку МР з віком (R^2=0,23; p<0,05) і ШКФ (R^2=0,27; p<0,03).

Обговорюючи патогенетичні взаємозв'язки між ФП, дилатацією ЛП, МР та діастолічною дисфункцією ЛШ, зазначимо, що в пацієнтів із

ФП при морфологічному дослідженні часто знаходять фіброз передсердь, пусковим механізмом розвитку якого може бути дилатація передсердь, котра індукує утворення фактору росту сполучної тканини (CTGF) [1]. За наявності ХХН в обстежених нами хворих на ХСН діаметр ЛП був більше, крім того, у хворих на ХХН частіше спостерігалася МР, котра за рахунок перевантаження об'ємом сприяє збільшенню розмірів ЛП. Діастолічна дисфункція ЛШ веде до збільшення ЛП і, ймовірно, за рахунок цього сприяє розвитку ФП [6]. МР може спостерігатися у хворих на ХСН, яка не зумовлена клапанним ураженням серця [11] й існувати навіть при помірному зниженні функції нирок на тлі атеросклерозу, запалення, гіперпаратиреозу, кальцинозу стулок мітрального клапана або навколо клапанних структур [1]. Результати проведеного нами дослідження свідчать про збільшення частоти випадків МР у хворих на ХСН, асоційовану з помірним зниженням функції нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 $м^2$), що також погоджується з результатами інших дослідників [2]. Дегенеративні зміни стулок мітрального клапана можуть служити однією із причин ремоделювання серця в осіб літнього і старечого віку [1]. У нашому дослідженні, за даними аналізу історій хвороб, середній вік пацієнтів із ХХН складав (63,4±3,1) років, однак результати регресійного аналізу свідчать про наявність незалежного від віку зв'язку між ФП і ХХН, а також між МР і ХХН.

Як відомо, з віком підвищується частота анемії, становлячи в пацієнтів вікової групи старше 65 років 11 % серед чоловіків і 10,2 % серед жінок [12]. Причини анемії в літніх осіб різноманітні: недостатнє надходження заліза й вітаміну B_{12}, хронічне запалення, ХХН, пухлинні ураження, недостатня продукція еритропоетину у відповідь на зниження рівня гемоглобіну. Приблизно в третини осіб генез анемії уточнити не вдається. У нашому дослідженні відмінностей у показниках САТ і ДАТ, рівнів гемоглобіну між групами пацієнтів із ХСН залежно від наявності ХХН не виявлено (табл.). Однак у групі осіб із наявністю ХХН спостерігалася тенденція до зниження вмісту гемоглобіну в крові. У той же час рівень гемоглобіну у хворих на ХСН із ФП не мав вірогідних відмінностей від пацієнтів із синусовим ритмом [(143,4±17,7) г/л та (140,1±16,8) г/л відповідно; p=0,71].

Отже, результати проведеного нами дослідження свідчать про наявність особливостей перебігу в літньому віці ХСН, що асоціюється з ХХН, а саме – порушення функції нирок призводить до більш частого виникнення МР і ФП – чинників, що пояснюють погіршення прогнозу у хворих на ХСН, асоційовану з ХХН.

Висновки

1. При хронічній серцевій недостатності порушення функції нирок переважно спостерігається серед 41,7 % осіб літнього віку [середній вік (68,7±2,9) років].

2. Серед хворих на хронічну серцеву недостатність, асоційовану з хронічною хворобою нирок, у літньому віці переважають жінки, у той час як при хронічній серцевій недостатності зі збереженою функцією нирок – чоловіки.

3. Наявність у хворого хронічної хвороби нирок обтяжує клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності в літньому віці, що підтверджується існуванням зворотного кореляційного зв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації і віком (r=-0,41; p<0,001), а також функціональним класом хронічної серцевої недостатності (r=-0,39; p<0,001).

4. Особливостями клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності, асоційованої з хронічною хворобою нирок в осіб літнього віку, є більш часте виникнення фібриляції передсердь і мітральної регургітації на тлі протеїнурії.

5. В осіб літнього віку хронічна хвороба нирок повинна розглядатися як стан, що загрожує виникненню фібриляції передсердь.

Перспективи подальших досліджень. Наявність коморбідності патологій значно ускладнює діагностичний процес і зумовлює необхідність проведення глибокого скрупульозного дослідження. Поєднання патологій обов'язково повинно враховуватися при розробці алгоритму діагностики та лікування. У подальшому планується розробка раціональних підходів до діагностики й лікування осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику з коморбідною патологією на індивідуальному та популяційному рівнях.

Література

1. Волков М.М. Факторы, связанные с кальцинацией клапанов сердца у пациентов на хроническом гемодиализе / М.М. Волков, О.А. Дегтярева, Е.В. Шевякова // Нефрология. – 2007. – Т. 3, № 11. – С. 57-63.
2. Нарушение функции почек и митральная регургитация у больных хронической сердечной недостаточностью / А.М. Шутов, Е.В. Курзина, В.А. Серов [и др.] // Клин.мед. – 2008. – № 9. – С. 32-35.
3. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих (2009). – К., 2010. – 48 с.
4. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ППВМБ, 2008. – 80 с.
5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка. – К., 2011. – 96 с.
6. Bursi F. Systolic and diastolic heart failure in the community / F. Bursi, S.A. Weston, M.M. Redfield // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 18. – P. 2209-2216.
7. Damman K. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis / K. Damman, G. Navis, A.A. Voors // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13, № 8. – P. 599-608.
8. Grabysa R. Predictors of chronic kidney disease in hypertensive patients / R. Grabysa, M. Cholewa // Pol. Merkur. Lek. – 2008. – Vol. 25, № 145. – P. 9-4.
9. Hayashi S.Y. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging / S.Y. Hayashi, M. Rohani, B. Lind-

holm // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 125-132.
10. Kaisar M.L. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. A clinical review / M.L. Kaisar, N. Isbel, D.W. Johnson // Minerva Urol. Nephrol. – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 281-297.
11. Pu M. The frequency, impact, and management of mitral regurgitation in patients with heart failure / M. Pu // Curr. Cardiol. Rep. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 226-231.
12. Rashidi A. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years / A. Rashidi, A.R. Sehgal, M. Rahman // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 1668-1673.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

В.А. Чернышов, А.А. Несен

Резюме. Цель работы – уточнение возрастных особенностей коморбидной взаимосвязи между снижением функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Проанализированы 229 историй болезни пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (113 мужчин и 116 женщин) в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст (57,6±3,7) лет) с гипертонической болезнью II-III стадии, 2-3-ей степени, из которых у 103 (44,9 %) человек выявлена хроническая болезнь почек (ХБП) I-II стадии.

На основании анализа результатов стационарного обследования пациентов установлено, что при ХСН нарушение функции почек встречается среди 41,7 % больных пожилого возраста [средний возраст (68,7±2,9) лет]. Среди лиц с ХСН, ассоциированной с ХБП, в пожилом возрасте преобладают женщины, в то время как при ХСН с сохраненной функцией почек – мужчины. Наличие у пациента ХБП отягощает клиническое течение ХСН в пожилом возрасте, что подтверждается существованием обратной корреляционной связи между СКФ и возрастом (r=-0,41; p<0,001), а также ФК ХСН (r=-0,39; p<0,001). К особенностям клинического течения ХСН, ассоциированной с ХБП у лиц пожилого возраста, следует отнести более частое возникновение МР и ФП на фоне протеинурии.

Сделан вывод о том, что у пациентов пожилого возраста ХБП должна рассматриваться как состояние, угрожающее возникновению ФП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, митральная регургитация, коморбидность.

ATRIAL FIBRILLATION IN COMORBIDITY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE: AGE-RELATED ASPECTS

V.A. Chernyshov, A.A. Nesen

Abstract. The object of the research is specifying the age-related characteristics of the comorbid interrelation between a disease of the renal function in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF). The authors have analyzed 229 case histories of patients of high and very high cardiovascular risk (113 men and 116 women), age from 30 – 70 years. The average age (57,6+3,7 years) with essential hypertension of stages II – III of degrees 2-3, chronic kidney disease (CKF) of stages I – II having been detected in 103 (44,9 %) persons out of the overall numbers.

It has been established on the basis of an analysis of the outcomes of an inpatient examination of the patient that have renal dysfunction in case of CHF occurred among 41,7 % of patients of elderly age (the average age (68,7+/-2,9) years).

Women predominate among persons of elderly age with CHF associated with CKD, whereas with CHF with the preserved renal function men predominate. The presence of CKD in a patient aggregates the clinical course of CHF in elderly age that is confirmed by the existence of a correlation feedback between the glomerular filtration rate (GFR) and the age (r=-0,4, p<0,001 and also the functional class FC of CHF(r=-0,39, p<0,001)) a more frequent occurrences of mitral regurgitation (MR) and AF with underlying proteinuria should be referred to the specific features of the clinical course of CHF associated with CKD in persons of elderly age.

A conclusion has been arrived at the effect that CKD in elderly patients should be regarded condition that threatens the onset of AF.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, atrial fibrillation, mitral regurgitation, comorbidity.

SI "Institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 199-203

Надійшла до редакції 17.04.2013 року

УДК 539.16.07:612.087.1+340.624.411

М.В. Шаплавський, Т.М. Бойчук, О.В. Гуцул, В.З. Слободян, В.В. Буждиган

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ЕЛЕКТРОМАГНЕТИЗМУ КРОВІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено аналіз фізичної взаємодії факторів електромагнетизму крові, зміни параметрів якого розглядаються як функціональні, спрямовані на регуляцію мікроциркуляції за умов норми та патології.

Ключові слова: електромагнетизм, заряд та магнітний потік еритроцитів, в'язкість, мікроциркуляція крові.

Елементи теорії біоінертизації. Як зазначалось, формування молекулярних сил відштовхування в контактуючих складових, зокрема, крові з капілярами є наріжною умовою руху без опору [6]. Водночас формування зони від'ємного гіперзаряду, наприклад, між еритроцитами і ендотелієм капілярів, між гідратованими складовими крові і глікокаліксом клітин, що утворюють міжклітинні канали, створює умови ефективного обміну енергії і маси. Від'ємний гіперзаряд, що формується делокалізованими електронами є ідеальним середовищем, здатним до передачі струмових потоків, мезомерного та індуктивного електронних ефектів за вектором, перпендикулярним до потоку рухомих фаз. Зрештою, враховуючи хвильові властивості електронів, за згаданим вектором неминуче здійснюється резонансне квантування контактуючих біологічних об'єктів, наприклад, між гормонами і молекулярними мішенями глікопротеїдів глікокаліксу. Такі селективні квантовані ефекти біоінформаційного змісту сягають носіїв вільної енергії клітин (наприклад, аденілатциклазний процес), що індукують певні метаболічні перетворення. Останні, що називаються біохімічними, є не що інше, як каскади квантованої динаміки енергії і маси біологічного спрямування.

Слід зауважити, що окремі зазначені тут положення (наприклад, вірогідність взаємного квантування) висувались іншими авторами, але для спрощення розуміння суті теорії біоінертизації ми не торкалися порівняльного чи критичного аналізу таких робіт, що є фрагментарні і не стосуються біологічної логіки зазначеної теорії.

Отже, біоінертизація в жодному разі не містить аспекту інактивації. Ця наріжна біологічна функція є основою, як не парадоксально, біоактивації функцій транспорту енергії і маси в динаміці біологічної системи, функцій, що базуються на фізиці електромагнетизму. Висвітлена тут біологічна логіка теорії біоінертизації постульована на сучасних досягненнях молекулярної біології, аргументована нашими попередніми теоретичними та експериментальними дослідженнями.

Взаємозв'язок параметрів електромагнетизму в контексті теорії біоінертизації в теоретичному та експериментальному аспектах свідчить про те, що механізми електромагнетизму в мікроциркуляції здійснюються в умовах дисипативної структури, тобто, без енерговитрат. Так функціонує механізм газообміну в контакті еритроцит – капіляр – міжклітинні комунікації, що є багатовекторною системою електричного та магнітного полів, схожих за принципом функціонування розподілу діа- і парамагнетиків, зокрема, газообміну з роботою транзистора, де базою виступає електричний потік цугів $Na\,HCO_3$ [4].

Розглядаючи механізм участі в кровообігу наріжного реологічного фактора – в'язкості ми виявили, що цей параметр (η) є регульованим за рахунок зміни поверхневого заряду еритроцитів (Z). З його зростанням в'язкість падає :

$$\eta \sim \frac{1}{Z}.$$

За фізичним змістом емпіричний термін - в'язкість є проявом сил дії градієнта потенціалу ($\Delta\varphi/\Delta x$), що створюється електричними полями від'ємно заряджених білків крові та еритроцитів. За збільшення заряду еритроцитів, що контролюється гормонами [3], швидкість мікроциркуляції зростає і, відповідно, за рахунок зростання сил взаємного відштовхування, зменшується внутрішня в'язкість. При цьому за фізіологічних флуктуацій кровообігу і стану крові зміни в'язкості її рідкокристалічної системи очевидно не впливають на кровообіг у зв'язку з відсутністю ньютонівського тертя. Іншими словами, в'язкість не регулює кровообігу. Напевно, вона може суттєво впливати на нього лише за умов патологічних змін ряду компонентів крові, які можуть чинити опір у численних біфуркаціях артерій до капілярів.

Виявлені нами раніше відмінності параметрів в'язкості плазми в генетично детермінованих групах нативної крові та її плазми (1) вказують на складність взаємодії градієнтів потенціалу плазми крові та еритроцитів (максимальна в'язкість плазми спостерігалась у крові, де наявність еритроцитів зумовила мінімальні показники цього параметра – група B(III)). Продовження дослідження таких наслідків електромагнетизму має за мету розкрити біофізичний механізм формування в'язкості генетичного змісту, в якому, напевно, задіяні не лише заряд еритроцитів, а й пара- та діамагнітні їх властивості. Той факт, що серце до капілярів втрачає майже всю механічну енергію, наштовхує на думку, що вона трансформується в

механічний – коливальний та обертовий (квантовані) види руху молекулярних компартментів крові [1, 6]. Не виключено, що такі процеси спрямовані на перехід ряду органічних речовин у квантований метастабільний стан (відомі люмінесцентні властивості ряду складових крові). Такі процеси неминуче викликають градації в'язкості, зміни, функціональне значення яких ще потребує подальшого розшифрування. Повірити в те, що серце втрачає енергію на так званий периферійний (макромеханічний) опір судин, означає визнання ірраціональності облаштування системи кровообігу, що втрачала б енергію шляхом тепловтрат, якими неминуче закінчується тертя. Зрештою, таке поняття периферійного опору існує всупереч фундаментальній теоремі термодинаміки біологічних систем Пригожина.

Не можна, також, нехтувати виявленим нами фактом паралельних змін показників системи згортання крові та в'язкості, що виявлені нами раніше. Із зменшенням в'язкості спостерігалося подовження часу імпульсу тромбоутворення ($\Delta\tau$) [5]. Отже, треба думати, система згортання крові не стоїть осторонь від її електромагнетизму, проявляючи себе лише в кровотечах та тромбоутворенні. Його флуктуації, у принципі, здатні втрутитися до знову ж таки квантованих прямих і зворотних функціональних зв'язків чисельних складових системи згортання крові, наслідком чого можливі утворення, наприклад, мікроагрегатів еритроцитів (мікротромбів).

Що стосується генерування магнітної індукції та магнітного потоку (Ф) еритроцитів, то вони зумовлені обертовим рухом еритроцитів, що несуть морфологічно фіксований від'ємний заряд ($|e|Z_{ep}$). Тобто:

$$\Phi = f(|e|Z_{ep}).$$

Його джерелом є магнітний момент еритроцитів (M_{ep}), зумовлений їх циклічною частотою обертання (ω), тобто, $M_{ep} = 1/2|e|Z_{ep\omega}r^2_{ep}$, де r_{ep} – радіус еритроцита.

В одній із останніх робіт ми достатньо висвітлили біологічний зміст електромагнетизму еритроцитів [2]. У свою чергу, заряд еритроцитів знаходиться в тісному функціональному зв'язку із зарядом рухливих катіонів, що задіяні в його формуванні:

$$|e|Z_{ep} = - [s_{kp} - (1 - k)s_{пл}] / n_{ep} m^+ ,$$

де $|e|Z_{ep}$ – абсолютний заряд еритроцита в Кулонах; s_{kp} – електропровідність крові за добротністю; $s_{пл}$ – електропровідність плазми за добротністю; k – показник гематокриту; n_{ep} – вміст еритроцитів; m^+ - рухливість катіонів плазми (7). Це свідчить про те, що захворювання, здатні викликати патологічні зміни водно-сольового обміну, неминуче втручаються у здійснення, як мінімум, мікроциркуляторних функцій еритроцитів.

Зрештою, слід зауважити, що зовнішнє до крові змінне магнітне поле має діяти на кровообіг, оскільки сам розрахунок магнітного потоку еритроцитів ($\Phi_{рез}$) здійснений за умов резонансу первинного соленоїда вимірювального комплексу з капілярним соленоїдом (7), де L – індуктивність першого соленоїда, а $I_{рез}$ – струм за умов резонансу капілярного соленоїда:

$$\Phi_{рез} = L \cdot I_{рез} .$$

Тобто, магнітне поле еритроцитів виступає сенсором зовнішніх змінних магнітних полів, при цьому вирішальним фактором адаптивного змісту, що може протистояти негативній дії останніх, є активність K^+, Na^+ АТФ-ази, що регулює мембранний потенціал еритроцитів, а з ним і їх заряд, за умов фізіологічних флуктуацій еритроцитарного ресурсу АТФ та водно-сольового обміну.

На жаль, кілька конгресів із квантової медицини покищо розглядають фрагменти біологічних функцій, переважно біохімічного змісту, але з розвитком цього напрямку досліджень науковий пошук сягне вияснення механізму квантованих енергетичних процесів, що є основою термодинамічних систем живої природи.

Практичне значення досліджень. Концептуальні положення біоінертизації, що лягли в основу технічного рішення вимірювального комплексу електромагнітних властивостей крові [7], знайшли своє підтвердження в клінічній апробації. Так, зокрема, вдалося провести вимірювання заряду еритроцитів в умовах моделі, близької до умов in vivo, що вперше виявився динамічним і регульованим, задіяним у ґенезі адаптивних змін за перебігу астми. При цьому захворюванні також виявлені закономірні інтенсивні зміни в'язкості крові тощо.

Зважаючи на те, що механізми фізіологічного та патологічного змісту, які здатні до змін мікроциркуляції, здійснюються, зрештою, лише на рівні вищезазначених взаємозв'язків. Можна дійти висновку, що параметри електромагнетизму є ефективним засобом діагностики і прогнозування перебігу захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Плануються технічні рішення вимірювальної апаратури в схемі експериментів, що мають за мету вивчення фізіології кровообігу та патогенезу захворювань на засадах електромагнетизму, їх фармакологічної корекції.

Література

1. Апробація безелектродного аналізу в'язкості крові / В.В. Буждиган, О.В. Слободян, М.В. Шаплавський // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 140-142.
2. Біофізична природа магнітного поля еритроцитів / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.З. Слободян [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 16-20.
3. Вимірювання добротності в біометрії крові / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.М. Коновчук [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 4 (60). – С. 129-132.
4. Генерація гідрат-аніонів HCO_3^- як базовий фізико-хімічний процес дисипативної структури контакту еритроцит – капіляр / М.В. Шаплавський, І.К. Владковський, В.П. Пішак [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 181-185.
5. Оптичний аналіз тромбоутворення в контексті адаптивних реакцій мікроциркуляції крові / М.В. Шаплав-

ський, В.П. Пішак, В.В. Буждиган [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 170-172.
6. Парадокси гемодинаміки у світлі теорії біоінертизації / М.В. Шаплавський, В.П. Пішак, М.Ю. Коломоєць [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 148-150.
7. A charge of the erythrocyte test by automated method / O.V. Gutsul, M.V. Shaplavs'kyi, V.V. Buzhdygan [et al.] // J. Biomedical Science and Engineering. – 2012. – № 5. – P. 190-193.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМАГНЕТИЗМА КРОВИ

Н.В. Шаплавский, Т.Н. Бойчук, О.В. Гуцул, В.З. Слободян, В.В. Буждыган

Резюме. Осуществлен анализ физического взаимодействия факторов электромагнетизма крови, изменения которого рассматриваются как функциональные, направленные на регуляцию микроциркуляции в условиях нормы и патологии.

Ключевые слова: электромагнетизм, заряд и магнитный поток эритроцитов, вязкость, микроциркуляция крови.

FUNCTIONAL INTERRELATION BETWEEN THE PARAMETERS OF BLOOD ELECTROMAGNETISM

M.V. Shaplavskyi, T.M. Boichuk, O.V. Gutsul, V.Z. Slobodian, V.V. Buzhdygan

Abstract. An analysis of a physical interaction of the blood electromagnetism parameters has been made. Electromagnetic changes of the parameters are considered as functional factors directed at regulating of blood microcirculation in health and disease.

Key words: electromagnetism, electrical charge and magnetic flux of erythrocytes, blood viscosity and microcirculation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 204-206

Надійшла до редакції 15.05.2013 року

УДК 616.61-085.38-073.27:616.13/14-089

І.М. Шіфріс

ВПЛИВ ТИПУ СУДИННОГО ДОСТУПУ НА КОМОРБІДНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТАДІЇ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті представлені результати дослідження взаємозв'язку захворюваності пацієнтів із хронічною хворобою нирок V Д ст., які отримують лікування гемодіалізом із типом судинного доступу в початковому (ввідному) періоді лікування цим методом замісної ниркової терапії.

Ключові слова: гемодіаліз, пацієнти, інфекційні ускладнення, серцево-судинні захворювання, судинний доступ.

Вступ. Значна розповсюдженість ускладнень замісної ниркової терапії (ЗНТ), зокрема гемодіалізу (ГД), залишається актуальною проблемою сучасної клінічної нефрології. Інфекційні стани є однією з основних причин госпіталізацій та зумовлюють біля 30 % загальної тривалості перебування ГД пацієнтів в умовах стаціонару. На тлі зниження загального показника госпіталізації, рівень госпіталізацій з приводу бактеріємії серед ГД популяції США у 2008 році на 31 % перевищував показник 1993 року. Значна кількість бактеріальних інфекцій представлена сепсисом, джерелом якого, перш за все, є судинний доступ (СД). Від 48 % до 73 % усіх бактеріальних ускладнень пов′язані з використанням катетерів як СД [5, 9].

Смертність від сепсису серед пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН)V Д ст., які лікуються програмним гемодіалізом (ПГД), у 50 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Результати досліджень Arduino M.J. та співавторів констатували, що сепсисом зумовлено біля 11% летальності серед зазначених контингентів хворих США [5, 8, 3]. Серед ГД пацієнтів України у 2010 та 2011 роках цей показник становив 3,6 % та 0,9 % відповідно [1, 2].

При лікуванні ГД ідеальним СД визнається такий, який забезпечує відповідність швидкості потоку крові призначеній дозі діалізу, функціонує довготривало і як можна рідше ускладнюється інфекцією, стенозом та тромбозом. Серед типів СД виділяють постійні (артеріовенозна фістула (АВФ), судинний артеріовенозний протез) і тимчасові (катетери та венозний порт, що імплантується). Золотим стандартом є своєчасне формування АВФ. Незважаючи на безперечні переваги формування постійного СД (ПСД) частота його використання залишається різною серед ГД популяцій країн світу. Дослідження міжнародних тенденцій проведене на підставі даних DOPPS III констатувало, що АВФ, як ПСД, протягом 2005-2007 років застосовувалась у 47 % пацієнтів діалізних центрів США, 50-59 % ГД пацієнтів Бельгії, Швеції, Канади, 67-91 % – Японії, Італії, Іспанії, Німеччини, Франції, Великобританії та Австралії [8, 4, 6,]. У 2010-2011 роках АВФ, як СД, серед гемодіалізної популяції України використовувалася в понад 97 % випадків [1, 2].

Необхідність у тимчасовому судинному доступі варіює від декількох годин до декількох місяців. Тимчасовий доступ формується шляхом імплантації центрального венозного катетера (ЦВК). Використання ЦВК доцільно при неможливості формування АВФ, необхідності часу для дозрівання АВФ, ускладненнях ПСД. У періоді ведення в лікування ГД ЦВК використовуються в понад 60 % ГД пацієнтів США та 31 % – Європейських країн [8, 6]. Дані щодо застосування ЦВК на початку лікування ГД серед зазначених контингентів України відсутні. Як вже зазначалось, інфікування, пов'язане з використанням ЦВК, є провідною причиною інтеркурентної захворюваності та летальності ГД хворих. Як у загальній, так і ГД популяції, доведений взаємозв'язок між бактеріальними інфекціями та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). A. Ishani зі співавторами констатували, що у ГД хворих сепсис і бактеріємія пов'язані з подальшими фатальними і не фатальними подіями, такими, як смерть, інфаркт міокарда та серцева недостатність [7].

Мета дослідження. Вивчити фактори, що впливають на інтеркурентну коморбідність (інфекційну та серцево-судинну) ГД пацієнтів.

Матеріал і методи. Було проведено проспективне рандомізоване епідеміологічне дослідження, тривалістю 18 місяців. У дослідженні взяли участь 79 ГД пацієнтів, які отримували лікування в Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу. Критеріями включення були: вік більше 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, лікування ГД понад три місяці, застосування АВФ як судинний доступ, відсутність ознак бактеріальної інфекції та нестабільності гемодинаміки, відсутність інформації щодо проведення йому протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування ЦВК як судинний доступ, лихоманка, перенесені протягом року гострого інфаркту міокарда, наявність ознак серцевої недостатності, психічні розлади. Аналіз проводився з урахуванням гендерних і демографічних ознак, причини ХХН V Д ст., модальності СД у початковому періоді лікування ГД. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи залежно від типу судинного доступу на момент початку лікування ГД: до першої групи (n=47) увійшли пацієнти зі сформованою АВФ, хворі, у яких при ініціації ГД застосовувався ЦВК склали другу (n=32) групу.

Кінцевими точками були: загальна кількість випадків смерті, госпіталізації внаслідок бактеріальних інфекцій, сепсису, нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда. За типом ураження нирок виділяли гломерулярні недіабетогенні, негломерулярні та діабетичні. Дослідження було проведено згідно із Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Вік пацієнтів надано у вигляді середнього і стандартного відхилення (M±δ). При цьому використовувалися загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Стьюдента, χ^2. Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм STATISTIKA for Windows 6,0.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік пацієнтів, які брали участь у дослідженні, склав 48,4±4,63 року; жінок було 35 (43,3 %), чоловіків – 44 (55,7 %). У структурі ХХН V Д ст. пацієнти з гломерулонефритом склали 59,5 % (47 осіб), з негломерулярними і діабетичними ураженнями по 20,25 % (по 16 осіб). На час уведення в дослідження групи були репрезентативні за клінічними, демографічними, гендерними показниками та нозологічними формами захворювань (всі p>0,05).

Сумарно за період, що підлягав аналізу, констатовано сім випадків смерті: серед осіб жіночої статі 4 (57,14±24,7 %) епізоди, чоловічої – 3 (42,86±28,6 %). Померлих серед пацієнтів першої групи було 3 (6,38%) особи, другої – 4 (12,5 %). Питома вага померлих серед пацієнтів другої групи майже вдвічі перевищує аналогічний показник першої, проте p=0,348.

Протягом терміну спостереження зареєстровано 14 випадків госпіталізації внаслідок бактеріальних інфекцій (пневмоній – 11, бак. ендокардит – 2 та остеомієліт – 1) та 10 з приводу ССЗ (інфаркту міокарда – 6, та нестабільної стенокардії – 4). Аналіз випадків госпіталізації не дозволив встановити статистично значимої залежності від статі, віку та основного захворювання. Разом з тим, констатовано достовірне збільшення випадків госпіталізацій з приводу інфекційної коморбідності серед пацієнтів другої групи порів-

няно з першою (4/8,5 % проти 8/25 %, p = 0,045). Аналогічний результат отримано і при аналізі ССЗ: серед пацієнтів з історією застосування ЦВК мали місце сім епізодів госпіталізації (21,88 %) порівняно з 3 (6,38 %) в осіб, які розпочинали лікування ГД зі сформованим постійним судинним доступом (p=0,047).

Висновки

1.Отримані дані свідчать, що частота випадків бактеріальних та серцево-судинних ускладнень втричі більша серед пацієнтів з анамнезом застосування центрального венозного катетера, ніж у пацієнтів із наявною артеріовенозною фістулою.

2.Ініціація гемодіалізної терапії потребує своєчасного формування постійного судинного доступу.

3.Використання центрального венозного катетера є незалежним фактором збільшення рівня інфекційної та серцево-судинної коморбідності пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом.

Література

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2011. – 89 с.
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2011 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2012. – 89 с.
3. Arduino M.J. Why is an infection control program needed in the hemodialysis setting? / M.J. Arduino, J.I.Tokars // Nephrol News Issues. ─ 2005. ─ Vol. 19 (7). ─ P. 44, 46-49.
4. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates, Vascular Access http: // www.kidney.org/ professionals/kdogi/.
5. Excerpts from USRDS 1999 annual data report. Causes of death. // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 34 [Suppl 1]. – P. 87-94.
6. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: An instrumental variable analysis / R.L. Pisoni [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53. – P. 475-491.
7. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS wave 2 study / A. Ishani [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68. – P. 311-318.
8. Technical Problems in Patients on Hemodialysis Нефрология / Edited by Prof. Maria Goretti Penido. – Publisher InTech, 2012. – 312 p.
9. United States Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease and End- Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases http://www.usrds.org = 2008.

ВЛИЯНИЕ ТИПА СОСУДИСТОГО ДОСТУПА НА КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V Д СТАДИИ, КОТОРЫЕ НАХОДЯТСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

И.М. Шифрис

Резюме. В статье представлены результаты исследования взаимосвязи заболеваемости пациентов с хронической болезнью почек V Д ст., находящихся на гемодиализе с типом сосудистого доступа в начальном (вводном) периоде лечения этим методом заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: гемодиализ, пациенты, инфекционные осложнения, кардиоваскулярные заболевания, сосудистый доступ.

THE INFLUENCE OF VASCULAR ACCESS TYPE ON COMORBIDITY OF THE PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE OF STAGE V Д, UNDERGOINY HEMODIALYSIS TREATMENT

I.M. Shifris

Abstract. The paper presents the results of a research of the interrelation of patients morbidity with chronic renal disease of stage V Д undergoind a course of treatment with hemodialysis with the type of vascular access at the initial stage of treatment, with the method of replasement renal therapy.

Key words: hemodialysis, patients, infectious complications, cardiovascular diseases, vascular access.

SI “Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine” (Kyiv)

Рецензенти: проф. Л.О. Зуб,
проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 206-208

Надійшла до редакції 10.06.2013 року

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-07-085

Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.В. Андрусяк

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: ТЕРАПЕВТИЧНА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Метою проведеного дослідження було встановлення впливу еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу та раміприлу на індекс маси міокарда та відносну товщину стінок лівого шлуночка, а також вивчення фармакоекономічного ефекту кардіопротекції. Для реалізації даної мети обстежено 293 хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу, використані загальноклінічні методи та методи фармакоекономічного аналізу. Встановлено, що зазначені інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту впливають на параметри ремоделювання лівого шлуночка, але мають різну клінічну ефективність. Відносно індексу маси міокарда найбільш вираженим був вплив квінаприлу та раміприлу. Найоптимальнішим препаратом із позиції вартість/ефективність при тривалому лікуванні виявився раміприл.

Ключові слова: інгібітори АПФ, гіпертрофія лівого шлуночка, фармакоекономічна ефективність.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є головним фактором ризику, який пришвидшує розвиток атеросклерозу і збільшує ймовірність інфаркту міокарда (ІМ) та цереброваскулярних ускладнень. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є сильним предиктором серцево-судинної захворюваності і загальної смертності в пацієнтів із гіпертензією. Антигіпертензивне лікування, яке викликає регрес ГЛШ, знижує частоту серцево-судинних ускладнень і поліпшує показники виживання, причому це відбувається незалежно від того, наскільки знизилися показники артеріального тиску (АТ). Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за останні 20 років стали незамінними в лікуванні серцево-судинних захворювань. Головною якістю, що робить інгібітори АПФ унікальними препаратами, є їх здатність знижувати смертність і продовжувати життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за рахунок органопротекторних властисвостей (кардіо-, нефро-, ангіо- та церебропротекції) [2, 5]. Результати досліджень засвідчили рівнозначну ефективність інгібіторів АПФ щодо впливу на серцево-судинні захворювання і спричинену ними смертність порівняно зі старими ефективними антигіпертензивними засобами першого ряду – діуретиками та β-адреноблокаторами (CAPPP, STOP-2, ALLHAT). Тривала терапія інгібіторами АПФ зменшувала частоту виникнення нових випадків цукрового діабету (CAPPP, HOPE) [5].

Окрім того, за останні роки значно зросла увага до проблем економічної оцінки ефективності лікування гіпертонічної хвороби. Проведення фармакоекономічних досліджень дозволяє виявити клінічно ефективні та, одночасно, найбільш економічно доцільні схеми фармакотерапії, що в подальшому використовується у вигляді базису для складання стандартів лікування [4].

Мета дослідження. Виявити клінічно ефективний та економічно доцільний спосіб фармакотерапії інгібіторами АПФ хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал і методи. У період з 2006 по 2008 рр. у дослідження включено 293 пацієнти з артеріальною гіпертензією II стадії, наявною серцевою недостатністю IIA стадії та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Робота проводилася на базі обласного кардіологічного диспансеру м. Чернівці (Україна). З них 25 пацієнтам як антигіпертензивний засіб призначено раміприл («Раміприл», 5мг, Microlabs), 151 хворому – еналаприл («Енап», 10мг, KRKA), 96 – лізиноприл («Лізиноприл-ратіофарм», 10мг, Teva), 21 – квінаприл («Аккупро», 10 мг, Pfizer). Об'єктивізація стадії артеріальної гіпертензії та клінічного перебігу цукрового діабету проводилася згідно із загальноприйнятими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету [6, 7]. Ехокардіографічне дослідження виконували за стандартною методикою. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП, см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) (ТЗСЛШд, см) та міжшлуночкової перегородки (ТМШПд, см) у діастолу, розмір правого шлуночка (ПШ, см), відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММ) та індекс маси міокарда (ІММ) визначали за формулою R. Devereux та N. Reicheck у модифікації ASE (American Society of Echocardiography): ММ= 0.8*{1.04* ([КДР + ТЗСЛШд + ТМШПд]3- [КДР]3)}+ 0,6 (г) [8].

Фармакоекономічний аналіз проведений за методом «витрати-ефективність» (cost effectiveness analysis, CEA), де за одиницю «ефективності» (Ef) прийнято частоту регресу гіпертрофії лівого шлуночка: CER (cost effectiveness ratio) = DC/ Ef, де DC - прямі витрати на лікування за період спостереження (730 днів). Ефективність терапії по кожному показнику розраховувалася на одного хворого з подальшим підрахунком коефіцієнта ефективності витрат. Середня вартість лікування препаратом оцінювалась, виходячи з даних, доступних пацієнтам в аптечній мережі м. Чернівці. Розрахунок представлено у гро-

шових одиницях [3]. Для статистичного аналізу використовували пакет Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США) та Microsoft Excel-2007 [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Упродовж 2-річного спостереження зниження маси міокарда, індексу маси міокарда та ТЗСЛШд було вірогідним для всіх хворих, які приймали інгібітори АПФ, що включені в дослідження (еналаприл, квінаприл, лізиноприл та раміприл, p<0,05). Зменшення відносної товщини стінок лівого шлуночка спостерігалось у групах пацієнтів, які приймали квінаприл та раміприл (p<0,05), проте не відмічено достовірної динаміки ТМШПд у жодній із наведених груп (p>0,05). Зменшення розміру лівого передсердя відмічено в пацієнтів, що приймали еналаприл та квінаприл (p<0,05), а зменшення розміру правого шлуночка – у пацієнтів, яким призначався лізиноприл та раміприл (p<0,05). Дані представлені в таблиці 1.

При оцінці ефективності терапії слід враховувати не лише середні зміни показників пролікованих осіб. Важливим є також вивчення показників ефективності лікування, які відображають кількість пацієнтів, що досягли мети фармакотерапії при лікуванні кожним із досліджуваних препаратів. У нашому дослідженні такими цільовими показниками були індекс маси міокарда та відносна товщина стінок лівого шлуночка.

Встановлено, що найбільший абсолютний ефект (Ef, %) щодо ІММЛШ спостерігається в групах, де призначалися квінаприл (66,7 %) та раміприл (64,0 %), дещо менший у групі лізиноприлу (47,9 %) та найнижчий серед осіб, яким призначався еналаприл (39,0 %). Відносно ВТСЛШ максимальну клінічну ефективність (Ef, %) продемонстровано при призначенні раміприлу (52,0 %), дещо нижчу – для лізиноприлу (49,0 %), та найменшу – у квінаприлу (38,1 %) та еналаприлу (31,1 %) (табл. 2.).

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники в динаміці лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту

	Еналаприл n=151		Лізиноприл n=96		Квінаприл n=21		Раміприл n=25	
	1	2	1	2	1	2	1	2
ЛП (см)	4,64± 0,56	4,28± 0,61 p<0,05	4,30± 0,59	4,29± 0,68 p>0,05	4,40± 0,29	4,25± 0,24 p<0,05	4,35± 0,47	4,35± 0,21 p>0,05
ТЗСЛШд (см)	1,27± 0,19	1,22± 0,17 p<0,05	1,23± 0,10	1,20± 0,11 p<0,05	1,37± 0,09	1,25± 0,12 p<0,05	1,34± 0,11	1,21± 0,17 p<0,05
ТМШПд (см)	1,22± 0,15	1,22± 0,21 p>0,05	1,23± 0,15	1,23± 0,12 p>0,05	1,24± 0,16	1,23± 0,19 p>0,05	1,23± 0,14	1,22± 0,10 p>0,05
ММ (г)	241,9± 54,7	231,2± 45,8 p<0,05	244,7± 35,3	238,2± 36,4 p>0,05	257,3± 40,0	247,6± 45,2 p>0,05	256,3± 31,7	236,9± 42,0 p<0,05
ІММ (г/м^2)	127,6± 35,6	114,8± 31,2 p<0,05	124,5± 20,1	118,7± 19,2 p<0,05	138,4± 21,4	120,5± 17,4 p<0,05	129,8± 15,4	113,6± 16,9 p<0,05
ВТСЛШ	0,51± 0,13	0,50± 0,08 p>0,05	0,51± 0,08	0,50± 0,09 p>0,05	0,55± 0,05	0,50± 0,05 p<0,05	0,53± 0,09	0,48± 0,05 p<0,05
ПШ, см	2,59± 0,48	2,55± 0,54 p>0,05	2,80± 0,50	2,51± 0,39 p<0,05	2,90± 0,83	2,47± 0,24 p>0,05	2,83± 0,38	2,63± 0,39 p<0,05

Примітка. p – ступінь вірогідності показників

Таблиця 2

Терапевтична ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту відносно параметрів ремоделювання лівого шлуночка

Препарат	Ef % (ІММ)	Ef % (ВТСЛШ)
Еналаприл	39,0%	31,1%
Лізиноприл	47,9%	49,0%
Квінаприл	66,7%	38,1%
Раміприл	64,0%	52,0%

Таблиця 3

Середня вартість лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту

Препарат	Форми випуску	Середня вартість упаковки	Вартість 1 таблетки	Схема прийому	Середня вартість лікування
«Енап», 10мг, KRKA	табл. №20	20,0 грн	1,0 грн	5 мг х 2 р/д	730 грн
«Лізиноприл-ратіофарм», 10мг, Teva	табл. №30	39,0 грн	1,3 грн	10 мг х 1 р/д	949 грн
«Аккупро», 10 мг, Pfizer	табл. №30	63,0 грн	2,1 грн	10 мг х 1 р/д	1533 грн
«Раміприл», 5мг, Microlabs	табл. №30	42,0 грн	1,4 грн	5 мг х 1 р/д	1022 грн

Таблиця 4

Коефіцієнт ефективності витрат для еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу та раміприлу за параметрами ремоделювання лівого шлуночка

Препарат	Ef лікування одного хворого для ІММ	CER (грн) для ІММ	Ef лікування одного хворого для ВТСЛШ	CER (грн) для ВТСЛШ
Еналаприл	0,390	1871,8	0,311	2347,3
Лізиноприл	0,479	1981,2	0,490	1936,7
Квінаприл	0,667	2298,3	0,381	4023,6
Раміприл	0,640	1596,8	0,520	1965,4

Отже, за кількістю пацієнтів, в яких досягнуто позитивного клінічного ефекту щодо регресу гіпертрофії лівого шлуночка, найбільш ефективними лікарськими засобами, що вивчалися, є квінаприл та раміприл, але за параметрами ремоделювання (ВТСЛШ) виявлено більшу абсолютну ефективність при прийомі лізиноприлу та раміприлу.

За аналізу фармакоекономічних показників встановлено, що середня вартість курсу лікування квінаприлом перевищує вартість лікування еналаприлом у 2,1 раза, лізиноприлом – в 1,61 раза, раміприлом – в 1,5 раза (табл.3). При розрахунку фармакоекономічних витрат у групі, що лікувалась еналаприлом, навпаки, отримані найменші величини. Відповідно найбільшими були витрати в групі, яким призначався квінаприл (табл. 3).

При розрахунку показника «витрати-ефективність» відносно ІММЛШ у групі, що лікувалася раміприлом, були отримані найменші питомі величини. Відповідно найбільшими на одиницю ефективності були питомі витрати в групі осіб, яким призначався квінаприл. Відносно ВТСЛШ показник «витрати-ефективність» був найменшим та практично не відрізнявся при прийомі лізиноприлу та раміприлу, найбільшим – у квінаприлу. Враховуючи низьку клінічну ефективність еналаприлу порівняно з іншими інгібіторами АПФ, що включені в дослідження, його питома вага коефіцієнта фармакоекономічної ефективності досить висока, хоча вартість курсу лікування – найнижча (табл. 4).

Виходячи з проведеного дослідження, можна сказати, що при односпрямованих змінах параметрів ремоделювання лівого шлуночка на тлі призначення різних інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при тривалому спостереженні за хворими на артеріальну гіпертензією і цукровий діабет, отримані різні показники клінічної та фармакоекономічної ефективності. За даними клінічної ефективності щодо ІММ ЛШ у власному дослідженні, інгібітори АПФ можна розташувати у такому порядку: Ef квінаприл>Ef раміприл>Ef лізиноприл>Ef еналаприл. Відносно ВТСЛШ: Ef раміприл>Ef лізиноприл>Ef квінаприл>Ef еналаприл. За даними фармакоекономічного аналізу, можна зробити такі висновки: при схожій собівартості лікування раміприл є ефективнішим за квінаприл відносно ІММ ЛШ (CER раміприл > CER квінаприл). Щодо порівняння еналаприлу з лізиноприлом, то показники CER лізиноприлу перевищують аналогічні еналаприлу.

Висновки

1. Еналаприл, лізиноприл, квінаприл та раміприл є ефективними засобами щодо регресу гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із цукровим діабетом 2-го типу.

2. Незважаючи на вірогідну динаміку середніх показників, інгібітори АПФ мають відмінності у клінічній ефективності щодо параметрів ремоделювання лівого шлуночка: відносно індексу маси міокарда найкращий ефект встановлений у раміприлу та квінаприлу, а щодо відносної товщини стінок лівого шлуночка – у раміприлу та лізиноприлу.

3. Економічно найбільш доцільним для тривалого застосування з метою кардіопротекції у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу є призначення раміприлу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є оцінка ефек-

тивності використання інгібіторів АПФ відносно їх впливу та витрат у досягненні прогностично зумовлених результатів лікування, особливо таких жорстких «кінцевих точок», як загальна та серцево-судинна смертність, прогресування та виникнення ускладнень гіпертонічної хвороби.

Література

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312 с.
2. Тащук В.К. Вплив тривалої терапії раміприлом та лосартаном на структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.К. Тащук, Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 4. – С. 63-67.
3. Фармакоэкономика / [Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Герасимова О.А. и др.], под ред. Л.В. Яковлевой. – Харьков: Изд-во НФаУ, 2007. – 108 с.
4. Шоріков Є.І. Антигіпертензивна активність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та показники фармакоекономічної ефективності / Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.В. Гарвасюк // Арх. клін. мед. – 2009. – № 2 (15). – С. 78-80.
5. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Cardiovascular Disease (Expert Consensus Document) / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryde´n, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 88-136.
8. Murilo F. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy / F. Murilo, B.B. Duncan, E.P. Luis // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Е.И. Шориков, Д.В. Шорикова, А.В. Андрусяк

Резюме. Целью проведенного исследования было определение влияния эналаприла, лизиноприла, квинаприла и рамиприла на индекс массы миокарда и относительную толщину стенок левого желудочка, а также изучение фармакоэкономического эффекта кардиопротекции. Для реализации данной цели было обследовано 293 больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа, использованы общеклинические методы и методики фармакоэкономического анализа. Установлено, что изучаемые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента влияют на параметры ремоделирования левого желудочка, но имеют различную клиническую эффективность. Наиболее выраженным было влияние квинаприла и рамиприла на индекс массы миокарда. Наиболее оптимальным препаратом с позиции стоимость/эффективность при длительном лечении оказался рамиприл.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, гипертрофия левого желудочка, фармакоэкономическая эффективность.

INFLUENCE OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ON THE ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2: THERAPEUTIC AND PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY

E.I. Shorikov, D.V. Shorikova, O.V. Adrusiak

Abstract. The purpose of the research carried by the authors was to establish the influence of enalapril, lizinopril, quinapril and ramipril on myocardial mass index, relative thickness of the wall of the left ventricle as well as a study of the pharmacoeconomic effect of cardioprotection. To realize this goal 293 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of type 2 were examined, clinical methods and the methods of a pharmacoeconomic analysis were used. It has been established that the mentioned inhibitors of the angiotensin converting enzyme influence on the parameters of remodelling of the left ventricle, but they have different clinical effectiveness. In relation to the index of the myocardial mass the effect of quinapril and ramipril was the most marked one. The most optimal agent from the point of view of the cost/effectiveness with a prolonged treatment turned out to be ramipril.

Key words: ACE-inhibitors, left ventricle hypertrophy, pharmacoeconomic efficacy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 209-212

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

УДК 616.248-085.234:577.122

Г.І. Шумко

ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА СИСТЕМА ГЛУТАТІОНУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ФАКОВІТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчали вплив факовіту (Ф) на інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та систему глутатіону. Встановлено, що в осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму (БА), після застосування факовіту упродовж місяця на тлі базисної терапії спостерігалося значне зниження інтенсивності ОМБ плазми крові, особливо за рахунок зниження вмісту у крові альдегідо- та кетонопохідних динітрофенілгідразонів (АКДФГ) основного характеру (ОХ), підвищився в еритроцитах вміст відновленого глутатіону (ВГ), а також знизилась активність глутатіонзалежних ферментів. Після проведення лише базисної терапії досліджувані показники достовірно не змінювалися, що свідчить про доцільність включення факовіту в комплекс лікування хворих на БА.

Ключові слова: бронхіальна астма, молодий вік, окиснювальна модифікація білків, глутатіонова система, факовіт.

Вступ. Останніми роками в роботах вітчизняних та зарубіжних учених отримані чисельні дані про важливу роль ОМБ у розвитку багатьох захворювань, зокрема БА [2, 3, 5, 6]. Захист від пошкоджувальної дії активних форм кисню (АФК) та вільних радикалів забезпечують протирадикальні захисні системи. Особливе місце в цій системі посідає глутатіон та ферменти його обміну, які відіграють важливу роль у функціонуванні всіх ланок системи детоксикації та захисті клітин від окиснювального стресу [1]. Тому, на сучасному етапі досить актуальним є включення до комплексу лікування БА препаратів з антиоксидантними властивостями, зокрема факовіту. Факовіт – це препарат, який складається з двох типів таблеток. Перший тип – це шлунковорозчинна таблетка, яка містить у своєму складі наступні інгредієнти: глутамінової кислоти – 0,2 г; гліцину – 0,1 г; піридоксину гідрохлориду – 0,025 г та допоміжні речовини. Другий тип – це кишковорозчинна таблетка, яка містить L-цистеїну – 0,2 г; аскорбінової кислоти – 0,175 г та допоміжні речовини. Фармакологічна активність даного препарату зумовлена його антиоксидантними властивостями і нормалізуючим впливом на глутатіон- і піридоксальзалежні процеси в організмі.

Мета дослідження. Вивчити вплив факовіту на окиснювальну модифікацію білків та глутатіонову систему в осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму.

Матеріал і методи. Дослідження проведені в 74 осіб хворих на БА атопічну та змішану з переважанням атопії у період легкого загострення, віком від 15 до 21 року. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку, в яких на момент обстеження не спостерігалося гострих та загострення хронічних захворювань, алергологічний анамнез не був обтяженим. Обстежені хворі, залежно від діагнозу, розподілені на групи: I група (36 осіб) – хворі на БА з інтермітуючим перебігом, II група (38 осіб) – хворі на БА з персистувальним легким перебігом.

Ступінь ОМБ оцінювали за рівнем альдегідо- та кетонопохідних динітрофенілгідразонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) (E_{370}, нм), а також вмісту АКДНФГ ОХ (E_{430}, нм) у плазмі крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мещишена (1998) [4]. Вміст у плазмі крові ВГ визначали за методом О.В. Травіної (1955) у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983). Активність глутатіонредуктази (КФ 1.6.4.2.) (ГР) та глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9.) (ГП) плазми крові вивчали за методом І.Ф. Мещишена (1982) та розраховували на 1г гемоглобіну (Hb).

Дослідження, проведені з використанням методу "випадок-контроль", відповідають біоетичним аспектам медичних досліджень. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента (у динаміці лікування – з поправкою Бонферроні) з використанням програми Excel, Statistica. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних даних приймати за $p<0,05$ (у динаміці лікування – $p<0,008$).

Залежно від проведеної терапії, пацієнтів розподілено на підгрупи: підгрупа "а" (19 осіб), які отримували базисну терапію (БТ) (інгаляційні b_2-адреноміметики короткої дії (сальбутамол) за необхідності, інгаляційні протизапальні препарати (кромони) при БА I ступеня – курсом 15 днів, при БА II ступеня – інгаляційні глюкокортикоїди на постійній основі (будесонід)) та підгрупа "б" (19 осіб), які на тлі БТ отримували Ф. До комплексу традиційного лікування осіб молодого віку, хворих на БА I ступеня включали Ф по 1 кишковорозчинній та 1 шлунковорозчинній таблетці 2 рази на день під час їжі упродовж 15 днів, а хворим на БА II ступеня – упродовж 20 днів.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів дослідження свід-

Таблиця 1

Показники окиснювальної модифікації білків та глутатіонової системи у практично здорових та хворих на БА I ступеня осіб молодого віку в динаміці лікування (M±m)

Показники, од. вимірювання	Практично здорові (n=14)	Групи обстежених осіб			
		Підгрупа "а" до лікування (n=9)	Підгрупа "а" після лікування (n=9)	Підгрупа "б" до лікування (n=9)	Підгрупа "б" після лікування (n=9)
АКДНФГ ОХ,о.о.а./г білка	14,8±0,62	17,44±0,52 p<0,008	16,31±0,64 p>0,05 p_1>0,05	17,52±0,22 p<0,001	15,37±0,07 p>0,05 p_1<0,001 p_2>0,05
АКДНФГ НХ,ммоль/г білка	1,72±0,02	2,41±0,08 p<0,001	2,26±0,11 p<0,001 p_1>0,05	2,48±0,05 p<0,001	1,97±0,03 p<0,001 p_1<0,001 p_2>0,01
ВГммоль/л	0,99±0,03	0,67±0,01 p<0,001	0,71±0,01 p<0,001 p_1>0,01	0,7±0,01 p<0,001	0,95±0,01 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,001
ГП, нмоль ВГ за 1хв на 1г Hb	152,22±1,46	176,01±6,52 p<0,008	170,63±2,19 p<0,001 p_1>0,05	173,76±3,75 p<0,001	157,29±3,43 p>0,05 p_1<0,008 p_2<0,008
ГР, мкмоль НАДФH_2 за 1хв на 1г Hb	2,07±0,03	2,29±0,04 p<0,001	2,26±0,04 p<0,008 p_1>0,05	2,29±0,03 p<0,001	2,09±0,03 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,008

Примітка. 1. p – вірогідність різниці показників порівняно з групою практично здорових осіб; 2. p_1 – вірогідність різниці показників до та після лікування у відповідних підгрупах; 3. p_2 – вірогідність різниці показників порівняно з хворими після базисної терапії

Таблиця 2

Показники окиснювальної модифікації білків та глутатіонової системи у практично здорових та хворих на БА II ступеня осіб молодого віку в динаміці лікування (M±m)

Показники, од. вимірювання	Практично здорові (n=14)	Групи обстежених осіб			
		Підгрупа "а" до лікування (n=10)	Підгрупа "а" після лікування (n=10)	Підгрупа "б" до лікування(n=10)	Підгрупа "б" після лікування (n=10)
АКДНФГ ОХ,о.о.а./г білка	14,8±0,62	18,58±0,37 p<0,001	17,69±0,46 p<0,008 p_1>0,05	18,67±0,96 p<0,008	15,49±0,08 p>0,05 p_1<0,008 p_2<0,001
АКДНФГ НХ,ммоль/г білка	1,72±0,02	2,6±0,1 p<0,001	2,47±0,06 p<0,001 p_1>0,05	2,63±0,11 p<0,001	2,07±0,04 p<0,001 p_1<0,001 p_2< 0,001
ВГммоль/л	0,99±0,03	0,65±0,01 p<0,001	0,68±0,01 p<0,001 p_1>0,01	0,65±0,01 p<0,001	0,85±0,02 p<0,008 p_1<0,001 p_2< 0,001
ГП, нмоль ВГ за 1хв на 1г Hb	152,22±1,46	181,19±3,06 p<0,001	176,89±3,21 p<0,001 p_1>0,05	184,51±4,85 p<0,001	163,36±2,44 p<0,008 p_1<0,008 p_2<0,008
ГР, мкмоль НАДФH_2 за 1хв на 1г Hb	2,07±0,03	2,34±0,03 p<0,001	2,3±0,04 p<0,001 p_1>0,05	2,32±0,03 p<0,001	2,16±0,03 p>0,01 p_1<0,008 p_2>0,01

Примітка. 1. p – вірогідність різниці показників порівняно з групою практично здорових осіб; 2. p_1 – вірогідність різниці показників до та після лікування у відповідних підгрупах; 3. p_2 – вірогідність різниці показників порівняно з хворими після базисної терапії

чить, що у всіх обстежених пацієнтів показники вмісту продуктів ОМБ у плазмі крові значно перевищують показники в ПЗО цього ж віку (табл. 1, 2). Так, рівень АКДНФГ НХ у пацієнтів I та II груп був вірогідно вищим, ніж у ПЗО відповідно на 41,3 % та 48,8 % ($p<0,001$). Рівень АКДНФГ ОХ у пацієнтів I та II груп також був вірогідно вищим порівняно з групою ПЗО відповідно на 18,3 % та 26,6 % ($p<0,001$). Зростання вмісту в крові продуктів ОМБ у хворих на БА може бути раннім критерієм пошкодження тканин, зокрема плазматичних мембран клітин, АФК [2, 5].

Поряд із підвищенням ОМБ у наших пацієнтів відбувалося пригнічення глутатіонової ланки антиоксидантної системи захисту (див. табл. 1, 2). На це вказує вірогідно нижчий вміст ВГ у крові хворих всіх груп обстежених: відповідно на 30,3 % та 33,3 % ($p<0,001$) у I та II групах відносно показників у ПЗО. Також встановлено підвищення активності окремих глутатіонзалежних ферментів: ГП та ГР у пацієнтів II групи – відповідно на 20,3 % та 13,04 % ($p<0,001$) порівняно з ПЗО. В осіб I групи активність ГП та ГР була більшою за вікову норму на 13,5 % ($p<0,01$) та 11,1 % ($p<0,001$) відповідно.

Встановлено, що у хворих на БА молодого віку в процесі запропонованого нами лікування спостерігалося вірогідне пригнічення процесів ОМБ та покращання функціонування системи ВГ. Аналіз показників ОМБ та глутатіонової системи в осіб молодого віку, хворих на БА I ступеня, у динаміці лікування наведено в таблиці 1, а у хворих на БА II ступеня – у таблиці 2.

В осіб I групи вміст у крові АКДНФГ ОХ у всіх підгрупах вірогідно не відрізнявся від нормальних величин у динаміці лікування. Так, у підгрупі “б” даний показник знизився на 12,3 % ($p<0,001$) у динаміці лікування, що на 5,8 % ($p>0,05$) істотніше порівняно з БТ, після проведення якої даний показник хоча вірогідно не відрізнявся від нормальних величин, але ще перевищував їх на 10,2 % ($p>0,05$). Рівень АКДНФГ НХ вірогідно знижувався на 20,6 % ($p<0,001$) у динаміці лікування підгрупи “б”. При застосуванні тільки БТ даний показник знизився лише на 6,2 % ($p>0,05$).

Дещо нижчу ефективність лікування можна було спостерігати в II групі обстежених пацієнтів. Так, рівень АКДНФГ НХ у даній групі не досяг нормальних величин ні в одній із підгруп, хоча встановлено вірогідне зниження даного показника в осіб підгрупи “б” на 21,3 % ($p<0,001$) у динаміці лікування, що на 16,3 % ($p<0,001$) ефективніше порівняно з проведеною БТ. Рівень АКДНФГ ОХ у динаміці лікування вірогідно не відрізнявся від нормальних величин у даній групі підгрупи “б”, де відбулося вірогідне зниження показника на 17,0 % ($p<0,005$), що на 12,2 % ($p<0,001$) істотніше, порівняно з БТ.

Рівень ВГ після проведеної БТ хоча дещо підвищився, але відрізнявся від норми в I та II групах пацієнтів відповідно на 28,3 % та 31,3 % ($p<0,001$). Найкращий лікувальний ефект спостерігався в осіб I групи підгрупи “б”, де рівень ВГ вірогідно підвищився в динаміці лікування на 29,7 % ($p<0,001$) істотніше порівняно з БТ і не відрізнявся від вікової норми. У II групі осіб підгруп “б” рівень ВГ хоча вірогідно зріс у динаміці лікування на 30,8 % ($p<0,001$), але ще був нижчим за вікову норму на 14,1 % ($p<0,001$).

Щодо глутатіонзалежних ферментів, то в I групі обстежених активність ГП та ГР знизилася в динаміці лікування та вірогідно не відрізнялася від вікової норми в підгрупі “б” ($p>0,05$). У підгрупі “а” після проведення лише БТ вірогідного зниження активностей ферментів не відбулося.

У II групі обстежених ефект від проведеного лікування був дещо меншим. Так, активність ГП у динаміці лікування хоча і вірогідно знизилася в підгрупі “б” на 11,5 % ($p<0,005$), але ще відрізнялася від вікової норми. Разом з тим лікування, проведене в підгрупі “б”, на 9,1 % ($p<0,005$) краще знижувало активність ГП порівняно з БТ, після проведення якої даний показник перевищував вікову норму на 16,2 % ($p<0,001$).

Висновки

1. В осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму, спостерігається значне підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків плазми крові, особливо за рахунок альдегідо- та кетонопохідних динітрофенілгідразонів основного характеру.

2. Включення до комплексної терапії осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму, факовіту забезпечує кращий лікувальний ефект, знижуючи інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків у плазмі крові та покращуючи функціонування системи глутатіону.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше розширення досліджень щодо особливостей функціонування різних патогенетичних ланок БА під впливом антиоксидантів, що дозволить виявити нові механізми дії даної групи препаратів та є цікавим у плані підвищення ефективності базисного лікування.

Література

1. Бессонова Л.О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // Сибир. мед. ж. (г. Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 19-21.
2. Горячкина Н.М. Значение показателей оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / Н.М. Горячкина, С.Д. Чжоу, Ц. Ли // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2010. – № 38. – С. 12-15.
3. Колпакова А.Ф. Особенности окислительно-восстановительного статуса больных различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы и начальной стадией хронической обструктивной болезни легких / А.Ф. Колпакова, А.Н. Латышева, Н.Г. Максимов // Сибир. мед. обозрение. – 2010. – Т. 61, № 1. – С. 19-22.
4. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Бук.мед.вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.

5. Activities of antioxidant enzymes in relation to oxidative and nitrosative challenges in childhood asthma / E. Fabian, P. Pölöskey, L. Kósa [et al.] // J. Asthma. – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 351-357.
6. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma / A.J. Dozor // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1203. – P. 133-137.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ И СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ФАКОВИТОМ

Г.И. Шумко

Резюме. Изучалось влияние факовита на окислительную модификацию белков и глутатионовую систему. Установлено, что у лиц молодого возраста, больных бронхиальной астмой, после применения на фоне базисной терапии факовита наблюдается значительное снижение интенсивности окислительной модификации белков плазмы крови, особенно за счет альдегидо- и кетонопроизводных динитрофенилгидразонов основного характера, повышается содержание востановленого глутатиона, а также снижается активность глутатионзависимых ферментов. После проведения только базисной терапии исследуемые показатели достоверно не изменялись, это говорит о целесообразности включения факовита в комплекс лечения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, молодой возраст, окислительная модификация белков, глутатионовая система, факовит.

THE EFFECT OF FAKOVIT ON THE OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND GLUTATIONE SYSTEM OF PERSONS OF YOUNG AGE AFFLICTED WITH BRONCHIAL ASTHMA

G.I. Shumko

Abstract. The effect of Fakovit on the oxidative modification of proteins and the glutathione system has been studied. It has been established that a considerable derease of the intensity of the oxidative modification of blood plasma proteins is observed following the use of Fakovit against a background of basic therapy, especially at the expense of aldehydo- and ketone-derivative dinitrophenilhydrazons (AKDPH) of the basic character (BC) in persons of young age afflicted with bronchial asthma, the content of reduced glutathione (RG) has increased in the erythrocytes and the activity of glutathione – dependent enzymes has decreased. Upon carrying out only basic therapy the parameters under study did not change significantly, being indicative of the expediency of including Fakovit in a treatment complex of patients with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, young age, oxidative protein modification, glutathione system, Fakovit.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 213-216

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

УДК 616.12-008.331.1:159.9.07

О.О. Яковлєва, О.В. Кириченко

ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА ЯК ПРЕДИКТОР КОГНІТИВНОГО ЗНИЖЕННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. У статті викладені результати дослідження швидкості реакції за методикою Шульте при різних стадіях гіпертонічної хвороби та їх порівняння з даними групи контролю. Встановлене вірогідне уповільнення швидкості реакції в гіпертензивних пацієнтів.

Ключові слова: стадії гіпертонічної хвороби, таблиці Шульте, швидкість реакції.

Вступ. Патогенез ураження головного мозку при гіпертонічній хворобі (ГХ) є складним та багатогранним і носить судинно-опосередкований характер. ГХ негативно впливає на судинно-мозкову авторегуляцію, яка є особливістю артеріол головного мозку і дозволяє підтримувати стабільну мозкову перфузію при коливаннях системного тиску від 60 до 150 мм рт. ст. [9]. ГХ зміщує ці межі в бік більш високого тиску, роблячи головний мозок (ГМ) більш уразливим до зниження перфузійного тиску [8].

В артеріальних судинах головного мозку ГХ індукує процеси гіпертрофії та ремоделювання, які характеризуються зменшенням внутрішнього

діаметра судин [8]. При цьому виникає комплекс деструктивних, адаптивних і репаративних реакцій, які залучають судини різного калібру [3, 6].

Ремоделювання серцево-судинної системи є незмінним атрибутом ГХ, будучи, з одного боку, ускладненням АГ, а з іншого, – важливим механізмом, відповідальним за зміну судинного резерву та авторегуляції церебрального кровообігу, за розвиток атеросклерозу [6].

При ішемічних і гіпоксичних ураженнях мозку відбуваються комплексні функціонально-метаболічні порушення, в яких провідну роль відіграє зниження енергетичного забезпечення нейронів [2, 5, 7].

Таким чином, структурні та функціональні зміни стінки церебральних судин, що виникають у відповідь на стійке підвищення артеріального тиску, сприяють, з одного боку, адаптації судинного русла до нових умов кровообігу, а з іншого, – підтримують формування стійких патологічних зв'язків, сприяючи додатковому пошкодженню тканини ГМ [6, 7].

Мета дослідження. Вивчити вплив ГХ на когнітивні функції, як інтегральний показник роботи головного мозку, при використанні нейропсихологічного тестування за методикою таблиці Шульте.

Матеріал і методи. Проспективне рандомізоване відкрите дослідження проведено на базі кардіологічної клініки Вінницького медичного клінічного центру Центрального регіону протягом 2010-2012 рр. У дослідження включені хворі на ГХ I-III стадій, віком 40-65 років, з наявністю інформованої згоди. Критеріями виключення із дослідження були вторинні гіпертензії, психічні захворювання, гостра та підгостра фаза порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність IIБ стадії, тяжкий цукровий діабет, онкологічні захворювання, тяжка соматична патологія.

Діагноз ГХ верифікований згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) та ESH (2009 р.) [10]. Обстеження пацієнтів включало оцінку соматичного та неврологічного статусів, а також нейропсихологічне тестування. Тест «Таблиці Шульте» використовували для визначення стійкості уваги та динаміки працездатності. Методика тесту полягає в наступному: пацієнту по черзі пропонуються п'ять таблиць, на яких у довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Випробуваний відшукує, показує і називає числа в порядку їх зростання. Проба повторюється з п'ятьма різними таблицями. Наступні таблиці пред'являються без всяких інструкцій. Даний тест є простим у виконанні, а також в обробці та інтерпретації результатів. Основним показником є час виконання в секундах. За результатами виконання кожної таблиці може бути побудована "крива виснаження (стомлюваності)", що відображає стійкість уваги та працездатність у динаміці [1].

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів варіаційного аналізу із застосуванням пакета програм “SPSS 17.0” (SPSS Inc, Chicago). Результати представлені у вигляді "середнє значення (M) ±похибка (m)". Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Достовірність відмінностей у групах була прийнята при рівні статистичної значущості $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 113 хворих було 74 (65,5 %) чоловіки та 39 (34,5 %) жінок. Вік обстежених осіб знаходився в межах від 41 до 67 років (у середньому 58,2±7,7 року). Тривалість ГХ у середньому становила 12,79±1,13 року. Регулярну антигіпертензивну терапію протягом останніх трьох місяців отримував 71 (62,5 %) пацієнт.

Показники швидкості, отримані при виконанні завдань, продемонстрували уповільнення реакції при ГХ (рис.). Графіки тривалості виконання завдань схожі за будовою та розташуванням у системі координат. Крива тривалості виконання завдань у хворих розташована вище, ніж у практично здорових осіб за рахунок уповільнення їх швидкості реакції. На відшукування цифр на першій таблиці тесту хворі на ГХ витрачають на 12,76±0,04 с більше ніж практично здорові особи ($p<0,01$). Пацієнти із ГХ потребують на 36,4 % більше часу для виконання завдання на другій таблиці тесту Шульте порівняно з особами контрольної групи. Завдання на третій таблиці тесту практично здорові також виконують швидше на 11,91±0,07 с. Для відшукування цифр на четвертій таблиці хворі на ГХ витрачають у середньому 46,64±1,47 с, що достовірно переважає зазначений показник у практично здорових осіб ($p<0,05$), а саме 34,86±2,01 с. Тривалість виконання завдання на останній 5-й таблиці особами з групи контролю становить 35,92±1,28 с, що достовірно менше даного показника у хворих на ГХ ($p<0,01$). У цілому при порівнянні сумарного часу, витраченого на усі п’ять завдань, виявлено, що особи з досліджуваної групи витрачають на 34,2 % більше часу ніж особи контрольної групи ($p<0,05$).

Різниця між мінімальним та максимальним показниками тестування в пацієнтів з основної групи становить 1,28±0,02 с, що достовірно менше 15 с ($p<0,01$), і свідчить про відсутність психологічного виснаження.

З метою більш детальної швидкості реакції, за даними нейропсихологічного тестування таблицями Шульте, проведено порівняння результатів залежно від стадії ГХ (табл.). Міжгрупова різниця показників стала очевидною ще з виконання першого завдання: хворі на ГХ II та III стадіями витрачали на 13,24±0,2 с та 13,64±0,1 с відповідно більше, ніж особи контрольної групи ($p<0,01$). Результати тестування за таблицями Шульте контрольної групи та хворих на ГХ не виявили статистично достовірної відмінності ($p<0,5$). При відшукуванні цифр на другій таблиці показники, отримані в практично здорових

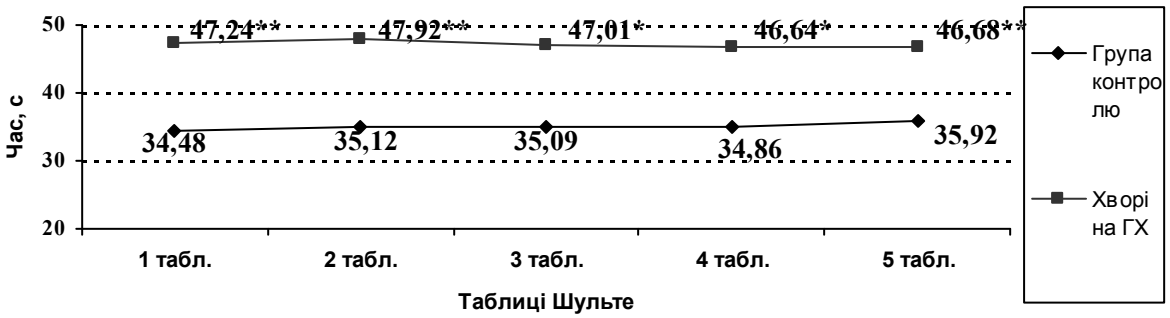

Рис. Результати тестування при використанні таблиць Шульте

Примітка. 1. * – p<0,05 порівняно з даними групи контролю; 2. ** – p<0,01 порівняно з даними групи контролю

Таблиця

Результати тестування за таблицями Шульте в залежності від стадії ГХ (M±m)

Показники тестування Шульте	Групи хворих в залежності від стадії ГХ			
	Група контролю (n=34)	Хворі на ГХ I ст. (n=5)	Хворі на ГХ II ст. (n=81)	Хворі на ГХ III ст. (n=27)
Таблиця № 1, с	34,48±2,42	33,67±2,33	47,72±2,09**	48,12±3,79**
Таблиця № 2, с	35,12±2,01	32,33±2,96	48,61±1,83**	48,47±3,80*
Таблиця № 3, с	35,09±1,98	38,00±5,29	47,02±1,93*	48,53±3,57*
Таблиця № 4, с	34,86±1,23	36,00±4,16	47,11±1,78*	46,94±3,01**
Таблиця № 5, с	35,92±0,96	38,67±4,7	47,89±1,64*	50,29±3,28**
ЕР, с	35,09±0,40	35,73±4,5	47,67±1,72*	48,47±3,71*

Примітка. 1. * – p<0,05 порівняно з даними групи контролю; 2. ** – p<0,01 порівняно з даними групи контролю

осіб, становили на 27,75 % та 27,54 % менше порівняно з такими від пацієнтів із II та III стадіями ГХ відповідно (p<0,01, p<0,05). Хворі на ГХ II стадією виконали завдання на третій таблиці в середньому на 11,93±0,09 с повільніше, ніж практично здорові особи (p<0,05). Тривалість виконання завдання по четвертій таблиці хворими на ГХ III стадії становила в середньому 46,94±3,01 с та не відрізнялася від показника хворих на ГХ II стадії і була достовірно вищою за даний показник групи контролю (p<0,01). Така сама різниця в часі, витраченому на відшукування цифр, спостерігалась і при виконанні завдання на останній таблиці.

Отримані результати свідчать про формування когнітивного зниження при ГХ, що націлює на його своєчасну діагностику і необхідність активної фармакологічної корекції.

Висновки

1. Гіпертонічна хвороба є предиктором когнітивного зниження, що виявляється в уповільненні швидкості реакції, оціненої методикою Шульте, порівняно з практично здоровими особами (p<0,05).

2. Починаючи з II стадії гіпертонічної хвороби, результати тестування таблицями Шульте характеризуються вірогідною різницею із групою контролю, що може пояснюватися прогресуванням ендотеліальної дисфункції, як патогенетичним компонентом гіпертонічної хвороби.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці впливу антигіпертензивної терапії на тлі лікарських засобів із додатковим церебропротекторним ефектом на динаміку когнітивних функцій.

Література

1. Альманах психологических тестов. – М.: КСП, 1996. – (2-е – изд.) –397[1] с.
2. Болдырева А.А. Эксперементальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса / А.А. Болдырева, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова; В кн.: Очерки ангионеврологии; [под ред. З.А. Суслиной]. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 41-49.
3. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к столетию первого описания / Н.В. Верещагин, Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская [и др.] – Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1995. – № 1. – С. 98-103.
4. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия / О.А. Гомазков. – М.: ИКАР, 2011.– 178 [1] с.
5. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при дисметаболических и сосудистых поражениях головного мозга / И.В. Дамулин, Л.М. Антоненко; [метод. пособие]. – М., 2008. – 40 с.
6. Скворцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // Ж. неврол. и психиатрии. – 2006. – № 10. – С. 68-76.

7. Чуканова Е.И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции / Е.И. Чуканова, Б.Э. Ходжамжаров, А.С. Чуканова // Рус. мед. ж. – 2012. – № 10. – С. 517-522.
8. Chillon J.M. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L, Krause DN, eds. Cerebral Blood Flow and Metabolism / J.M. Chillon, G.L. Baumbach. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – P. 395-412.
9. Novak V. The Relationship Between Blood Pressure and Cognitive Function / Vera Novak, Ihab Hajjar // Nature Reviews Cardiology. – 2010. – Vol. 7, № 12. – P. 686-698.
10. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task. Force document / G. Manciaa, S. Laurentb, E. Agabiti-Roseic [et al.] // J. of Hypertension. – 2009. – Vol. 27 (11). – P. 2121-2158.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КАК ПРЕДИКТОР КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

О.А. Яковлева, О.В. Кириченко

Резюме. В статье изложены результаты исследования скорости реакции по методике Шульте при различных стадиях гипертонической болезни и их сравнение с данными группы контроля. Установлено достоверное замедление скорости реакции у гипертонических пациентов.

Ключевые слова: стадии гипертонической болезни, таблицы Шульте, скорость реакции.

ESSENTIAL HYPERTENSION AS A PREDICTOR OF COGNITIVE DECLINE

O.A. Yakovleva, O.V. Kyrychenko

Abstract. The paper presents the results of a study of the reaction rate based on the method of Schulte at different stages of hypertension and their comparison with the data of the control group. A significant slowing down of the speed of the reaction has been established in hypertensive patients.

Key words: hypertension stage, Schulte tables, reaction rate.

M.I. Pyrohov national medical Unsversity (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 216-219

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

RESEARCH RECORDS OF THE CONFERENCE "COMORBIDITY IN THE CLINICAL PICTURE OF INTERNAL MEDICINE: RISK FACTORS, DEVELOPMENT AND MUTUAL AGGRAVATION MECHANISMS, FEATURES OF CHEMOTHERAPY" (OCTOBER 10-11, 2013, CHERNIVTSI)