

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК: 615.001.5:615:616.831.31:616-005.4

### ВПЛИВ КУРСОВОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ 4-[ОКСО-3(4Н)-ХІНАЗОЛІН] БЕНЗОЙНОЮ КИСЛОТОЮ (ПК-66) ТА МЕКСІДОЛОМ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ СОМАТО-СЕНСОРНОЇ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЇХ ІШЕМІЧНОМУ УРАЖЕННІ

**Ходаківський О.А.**

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У досліджах на щурах встановлено, що курсове 21-денне лікування щурів з гострим порушенням мозкового кровотоку (ГПМК) 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойною кислотою (сполукою ПК-66) у дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково один раз на добу, так само, як і мексідолом у дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно за тією ж схемою продемонструвало наявність у досліджуваних речовин виразного церебропротекторного захисту в умовах ГПМК, викликаного двосторонньою перев'язкою сонних артерій. Зазначена дія у обох речовин проявлялась вірогідним зменшенням, порівняно з нелікованими тваринами, кількості некрозуючих та апоптуючих нейронів у корі головного мозку, підвищенням функціональної активності нейронів, які вижили.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу, мексідол, похідне хіназолону-4, церебропротекторний ефект.

#### Вступ

Цереброваскулярна патологія не тільки займає одну із лідируючих позицій в структурі загальної смертності, але й є ведучою причиною інвалідизації населення нашої країни [Ощепкова, 2006; Танашян, Домашенко, 2006]. Економічні затрати, пов'язані із втратою працездатності після судинно-мозкової катастрофи та необхідністю постійного догляду за такими пацієнтами є величезними і за деякими оцінками складають 4% бюджету охорони здоров'я країни [Черний, Городник, 2001]. В Україні в складі цереброваскулярної патології ішемічні інсульти складають 70-85% випадків [Лысенко, Дьолог, 2007; Яворская и др., 2006]. Саме тому, на сьогоднішній день є пріоритетним вивчення різних аспектів цієї патології. Найбільш актуальними серед них визнаються питання стосовно лікувальної тактики як у гострий, так і у відновлювальний період після гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК). Чітко визнано, що головним в терапії цереброваскулярних розладів є відновлення гемоперфузії та нейропротекція [Верещагин, Пирадов, 2007; Гусев, Скворцова, 2001; Зозуля, 2007]. Однак, не дивлячись на постійне поповнення фармакологічного ринку препаратами для терапії ГПМК, їх ефективність не завжди дозволяє в повній мірі вирішити проблему лікування ішемічного ураження головного мозку. Крім того, більшості із них притаманні побічні ефекти, які обмежують їх широке застосування [Гара, 1993; Іщенко, Корольков, 1998; Іщенко та ін, 1994; Кузнецова и др., 1999; Машковский, 2006]. Все вищевказане обумовлює пошук нових хімічних речовин, перспективних для створення більш ефективних та безпечних церебропротекторів [Варакин, 2007; Оглобіна, 2004; Хайлов, 2003]. В попередніх дослідженнях в процесі фармакологічного скринінгу в ряду похідних хіназолону-4 було виявлено сполуку ПК-66 (4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойна кислота), яка має захисний вплив на головний мозок в умовах гіпоксії, іммобілізаційного стресу та здатна покращувати церебральну гемодинаміку [Беленичев и др., 2006;

Степанюк та ін., 2007; Khodakivskiy et al., 2008]. Виходячи з вищесказаного, доцільним виявилось більш глибоко дослідити механізм нейропротекторної дії сполуки ПК-66. Для порівняння взято мексідол, який за даними літератури справляє антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію на нейрони при їх ішемічному та гіпоксичному враженні [Гусев, Скворцова, 2001; Поварова и др., 2004; Машковский, 2006].

**Мета роботи:** охарактеризувати вплив 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) на динаміку морфофункціональних змін нейронів сомато-сенсорної кори головного мозку за умов його експериментальної ішемії.

#### Матеріали та методи

Дослідження виконано на 56 білих щурах лінії Вістар обох статей, масою 220-260 г. Всі тварини утримувались на стандартному раціоні харчування віварію, за природної зміни дня та ночі. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Для оцінки нейропротективної дії речовин, що вивчались, була використана модель не повної глобальної ішемії головного мозку, що найбільш адекватна клінічним проявам ішемічного інсульту. Дану модель відтворювали шляхом двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій у ненаркотизованих щурів. Накладання лігатур на загальні сонні артерії виконували під каліпсоловим наркозом. Затягування проводили через добу в умовах вільної поведінки тварин. Сполуку ПК-66 10 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) вводили раз на добу протягом всього експерименту (21 доба), мексідол 100 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) за тією ж схемою - дози, які за даними літератури мають захисний вплив на головний мозок в умовах іммобілізаційного стресу [Беленичев и др., 2006]. Інтактом слугували псевдооперовані тварини, яким виділяли сонні артерії, але не накладали лігатури. Морфометричні дослідження нейронів сомато-сенсорної кори головного мозку проводили на 4-

**Таблиця 1.** Вплив сполуки ПК-66 (10 мг/кг в/ш) та мексідолу (100 мг/кг в/о) на густину нейронів, нейроглії, деструктивно змінених, апоптичних нейронів, площу нейронів та вміст РНК в корі головного мозку щурів (шар IV-V) з ГПМК ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Показники	Інтактні тварини	Ішемія без лікування (контроль)		Лікування сполукою ПК-66		Лікування мексідолом	
		4 доба	21 доба	4 доба	21 доба	4 доба	21 доба
Густина нейронів (на 1 мм <sup>2</sup> )	1139±42	927±29*	833±16* <sup>&amp;</sup>	991±43*	1091±15 <sup>#</sup>	971±15* <sup>#</sup>	1000±34* <sup>#</sup>
Площа нейронів (мкм <sup>2</sup> )	103,8±3,1	88,1±0,8*	83,3±0,8* <sup>&amp;</sup>	79,1±1,6	112,9±0,8* <sup>#&amp;</sup>	95,9±0,9* <sup>#</sup>	117,1±1,11* <sup>#&amp;</sup>
Вміст РНК (ЕОП)	13,00±0,36	11,86±0,11*	10,54±0,11*	8,45±0,18	12,77±0,10* <sup>#&amp;</sup>	11,78±0,11*	13,11±0,13* <sup>#&amp;</sup>
Густина нейроглії (на 1 мм <sup>2</sup> )	159±23	300±7*	441±15* <sup>&amp;</sup>	258±12* <sup>#&amp;</sup>	228±4* <sup>#</sup>	339±8* <sup>#</sup>	283±9* <sup>#&amp;</sup>
Густина апоптичних та деструктивно змінених нейронів (на 1 мм <sup>2</sup> )	124±17	355±16*	332±11*	228±11* <sup>#&amp;</sup>	32±2* <sup>#&amp;</sup>	401±15* <sup>#</sup>	177±65* <sup>&amp;</sup>

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин; # -  $p < 0,05$  відносно відповідного показника в контролі; ® -  $p < 0,05$  відносно відповідного періоду для мексідолу; & -  $p < 0,05$  відносно 4 доби.

ту добу - термін, коли остаточно закінчується формування більшої частини інфаркту мозкової тканини в умовах експериментальної фокальної ішемії) та на 21-шу добу (відновлювальний період після ГПМК) [Гусев, Скворцова, 1999; Fischer, Facano, 1995; Ginsberg, 1994]. В зазначені періоди ГПМК тварин виводили з досліду під ефірним наркозом шляхом декапітації. Головний мозок 24 години фіксували у фіксаторі Карнуа [Пирс, 1962] і далі за стандартною схемою заливали в парафінові блоки, з яких готували серійні фронтальні 5-мікронні гістологічні зрізи від області постцентральної звивини. Нами вивчалась сомато-сенсорна кора, виходячи з її важливої ролі в інтегративних процесах діяльності великого мозку, що включає особливості, які необхідні для аналітичних функцій [Какабадзе, Костенко, 1990]. Всі експерименти на тваринах проводилися з дотриманням Міжнародних вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [Сообщение об общеевропейском согласительном совещании по ведению больных с инсультом. Хельсингборг, Швеция, 8-10 ноября 1995].

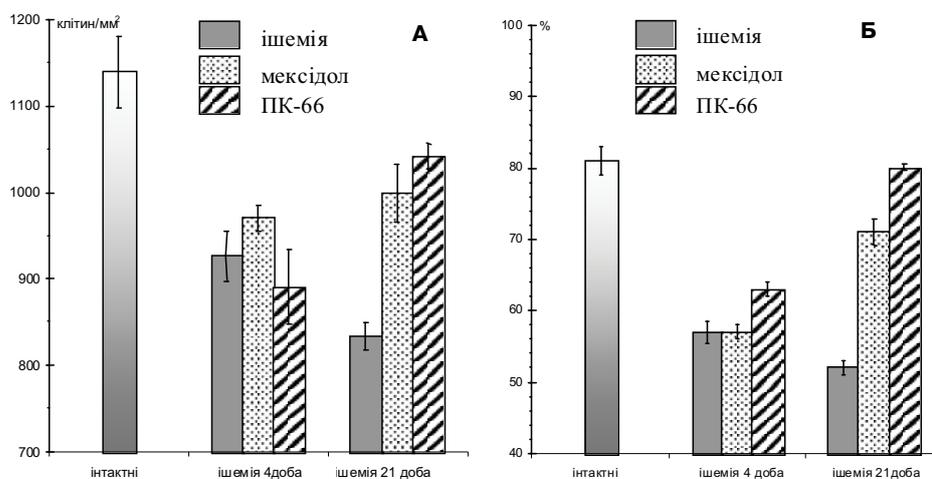
Для вивчення морфофункціонального стану нейронів IV-V шарів кори гістологічні зрізи депарафінували за стандартною методикою та забарвлювали галоціанін-хромовими квасцями за Ейнарсеном для специфічного виявлення РНК. Зображення кори мозку отримували на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Германия) та за допомогою 8-бітної CCD-камери СОНУ-4922 (СОНУ Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия). Морфометричний аналіз клітин мозку проводили в автоматичному режимі за допомогою макро-програми, розробленої в спеціалізованому середовищі програмування VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия).

Визначали наступні показ-

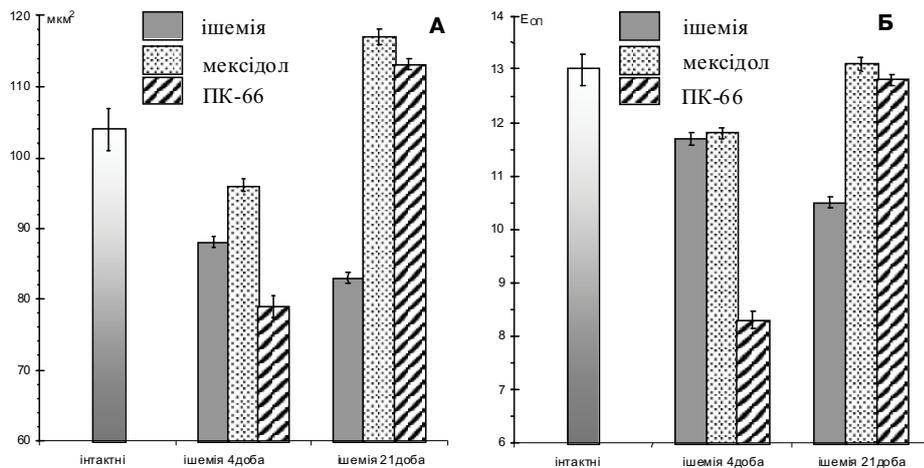
ники: щільність нейронів, гліальних клітин, апоптичних та деструктивно змінених нейронів (кількість клітин на 1мм<sup>2</sup> площі зрізу кори мозку); їх процентний склад; площу тіл нейронів, гліальних клітин, апоптичних та деструктивно змінених нейронів (мкм<sup>2</sup>); вміст РНК в нейронах, гліальних клітинах, апоптичних та деструктивно змінених нейронах (одичиці оптичної густини, ЕОП), які розраховували як логарифм відношення оптичної густини тіла клітини до оптичної густини міжклітинної речовини; індекс відношення кількості нейронів, що вижили до числа апоптичних та деструктивно змінених нейронів.

### Результати. Обговорення

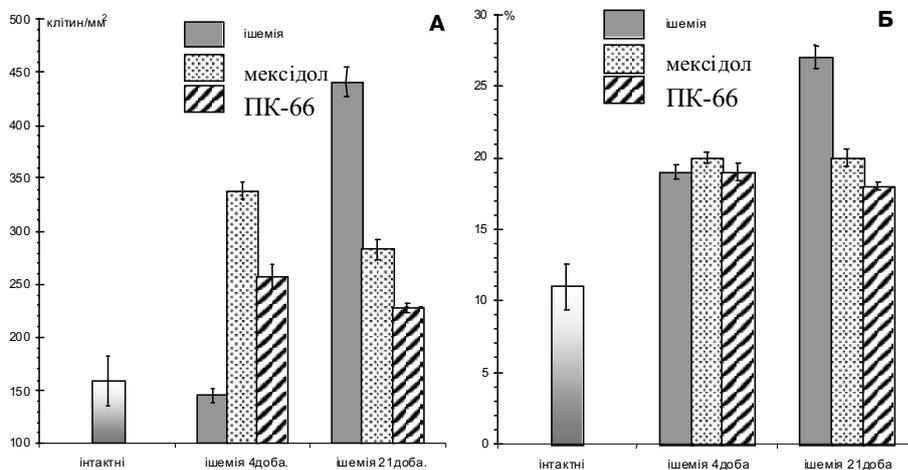
При проведенні морфологічних досліджень тканин головного мозку встановлено, що ГПМК призводило до достовірного зменшення густини нейронів у корі на 18,6±2,5% на 4-у добу після ішемії та на 26,8±1,4% на 21-шу добу після ішемії в порівнянні з інтактними тваринами, у яких даний показник складав 1139±42 нейронів/мм<sup>2</sup> (табл. 1; рис. 1А, Б). Введення щуром з ГПМК сполуки ПК-66, як і мексідолу, не впливало на ступінь зменшення густини нейронів на 4-у добу після ішемії, однак обидві речовини демонстрували ефект нейропротективної дії на 21-у добу після ішемії: коли густина



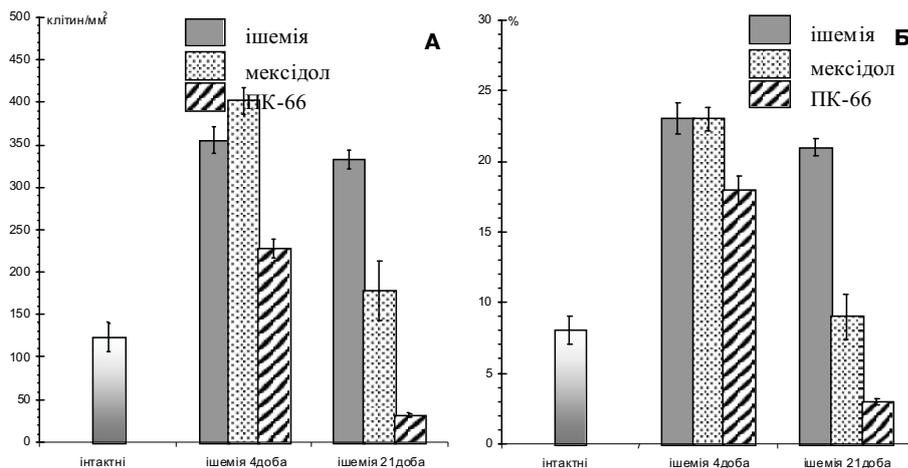
**Рис. 1.** Густина нейронів на 1 мм<sup>2</sup> (А) і їх процентна доля (Б) у зрізі кори головного мозку щура (шар IV-V), ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).



**Рис. 2.** Площа нейронів (А) і вміст у них РНК (Б) в корі головного мозку щура (шар IV-V), ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).



**Рис. 3.** Густина гліальних клітин на 1 мм<sup>2</sup> (А) і їх процентна доля (Б) у зрізі кори головного мозку щура (шар IV-V), ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).



**Рис. 4.** Густина апоптичних і деструктивно змінених нейронів на 1 мм<sup>2</sup> (А) та їх процентна доля (Б) в зрізі кори головного мозку щура (шар IV-V), ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

нейронів у цих тварин була відповідно на  $30,9 \pm 1,8\%$  та  $20,0 \pm 4,1\%$  вищою, ніж у контрольної групи тварин (табл. 1;

рис. 1А, Б). За зазначеною властивістю ПК-66, в певній мірі, перевершувала мексідол на  $9\%$  у зазначений термін ( $p > 0,05$ ).

В ході проведеного експерименту також встановлено, що ішемія призводила до вірогідного зменшення площі тіл нейронів у корі на  $15,1 \pm 0,7\%$  на 4-у добу після ішемії та на  $19,8 \pm 0,7\%$  на 21-у добу після ішемії в порівнянні з інтактними тваринами, у яких даний показник склав  $103,8 \pm 3,1$  мкм<sup>2</sup> (табл. 1, рис. 2А). Водночас, в нейронах спостерігалось зниження вмісту РНК на  $8,8 \pm 0,8\%$  на 4-у добу після ішемії та на  $19,0 \pm 0,8\%$  на 21-у добу після ішемії в порівнянні з інтактними тваринами, у яких даний показник складав  $13,00 \pm 0,36$  ЕОП (табл. 1, рис. 2Б) ( $p < 0,05$ ).

Подібні зміни відображали характер ішемічного ушкодження нейронів, що виражалось у виснаженні вмісту структурних та пластичних компонентів клітин. Введення щурам з ГПМК ПК-66 показувало дещо більше, ніж в контрольній групі, зниження площі тіл нейронів і вмісту в них РНК на 4-у добу після ішемії ( $p > 0,05$ ). Однак, на 21-шу добу після ішемії ПК-66 демонстрував досить виразну нейропротективну дію, яка характеризувалась відновленням площі тіл нейронів і підвищенням даного показника на  $8,8 \pm 0,7\%$ , в порівнянні з інтактними тваринами ( $p < 0,05$ ), а також повним відновленням вмісту РНК в нейронах (табл. 1; рис. 2 Б).

Експериментальна терапія тварин введенням препарату мексідол попереджувала значне зниження площі тіл нейронів на 4-у добу після ішемії, але не впливала на ступінь зниження вмісту РНК у клітинах. Разом з тим, на 21-шу добу після ішемії нейропротективна дія мексідолу характеризувалась тим, що площа тіл нейронів не тільки відновлювалась, але на  $13,7 \pm 1,1\%$  ставала більшою ( $p > 0,05$ ), ніж у інтактних тварин. До цього терміну повністю відновлювався вміст РНК в нервових

**Таблиця 2.** Вплив сполуки ПК-66 (10 мг/кг в/ш) та мексідолу (100 мг/кг в/о) на співвідношення нейронів, нейроглії, деструктивно змінених та апоптичних нейронів в корі головного мозку щурів (шар IV-V) з ГПМК ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Показники	Інтактні тварини	Ішемія без лікування (контроль)		Лікування сполукою ПК-66		Лікування мексідолом	
		4 доба	21 доба	4 доба	21 доба	4 доба	21 доба
Співвідношення нейронів (%)	80,7±1,9	57,5±1,3*	51,9±0,7* <sup>‡</sup>	63,0±1,1* <sup>#</sup>	79,9±0,3* <sup>#</sup> <sup>‡</sup> <sup>‡</sup>	56,7±0,7*	70,7±1,6* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>
Співвідношення нейроглії (%)	11,1±1,5	19,2±0,5*	27,5±0,8* <sup>‡</sup>	18,9±0,6*	17,7±0,3* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>	19,8±0,4*	20,3±0,6* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>
Співвідношення деструктивно змінених та апоптичних нейронів (%)	8,2±1,0	23,3±1,1*	20,6±0,6* <sup>‡</sup>	18,1±1,0* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>	2,6±0,2* <sup>#</sup> <sup>‡</sup> <sup>‡</sup>	23,4±0,8*	9,0±1,6* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>

**Примітка:** \* -  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин; <sup>#</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно відповідного показника в контролі; <sup>‡</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно відповідного періоду для мексідолу; <sup>‡</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно 4 доби.

**Таблиця 3.** Вплив ПК-66 (10 мг/кг в/ш) та мексідолу (100 мг/кг в/о) на індекс нейронів, що вижили/загинули в корі головного мозку щура (поля IV-V) з експериментальною ішемією, ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Час після ішемії	Інтакт.	Контроль	ПК-66	Мексідол
4-а доба	9,86±0,23	2,47±0,06*	3,48±0,06* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>	2,43±0,03*
21-а доба	9,86±0,23	2,52±0,03*	30,7±0,13* <sup>#</sup> <sup>‡</sup> <sup>‡</sup>	7,86±0,18* <sup>#</sup> <sup>‡</sup>

**Примітка:** \* -  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин; <sup>#</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно відповідного показника в контролі; <sup>‡</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно відповідного періоду для мексідолу; <sup>‡</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно 4 доби.

клітинах (табл. 1; рис.2А, Б).

Таким чином, за результатами морфометричного аналізу коркових нейронів похідне хіназолону ПК-66, як і мексідол, мали позитивну дію на репаративні процеси в зоні ішемії головного мозку. Із літератури відомо, що високо реактивні радикали (супероксид-аніона, пероксильні та гідроксильні радикали), а також оксиданти нерадикальної природи (пероксида водню, аніону гіпохлориту), які утворюються у ході ішемії (гіпоксії) мозку, ініціюють процеси ПОЛ не тільки в мембранах клітин, а й водночас викликають пряме окислювальне пошкодження нуклеїнових кислот, що спричиняє до порушення пластичного обміну та є однією з причин загибелі нейронів, ознакою якого є зменшення густини і площі нейронів. Саме тому, спроможність церебропротекторів попереджати виникнення порушень пластичного обміну та збідніння структурних компонентів нейронів є однією із ланок їх захисної дії в умовах ішемії [Гусев и др., 1999; Завалишин, Захарова, 1999; Гусев, Скворцова, 2001]. Саме таку дію у відновлювальний період ГПМК (21-а доба) демонстрували сполука ПК-66 та мексідол, яка характеризувалась майже повним відновленням вмісту РНК в клітинах, що корелювало з вірогідним відновленням площі тіл нейронів в порівнянні з інтактними тваринами.

При чому за цими властивостями 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойна кислота (сполука ПК-66) була співставною.

Відомо, що важливим показником трофічних репаративних процесів в осередку ішемічного ураження головного мозку є стан мікроглії [Старченко, 2002]. Результати проведених досліджень показали, що ішемія призводила до вірогідного збільшення густини гліальних клітин в IV-V шарах кори головного мозку в 1,9 рази на 4-у добу після ішемії і в 2,8

рази на 21-у добу після ішемії в порівнянні з інтактними тваринами, у яких даний показник склав  $159 \pm 23$  гліоцитів/мм<sup>2</sup> (табл. 1; рис. 3 А).

Введення ПК-66 призвело до меншого зростання відносно контролю показника ро-

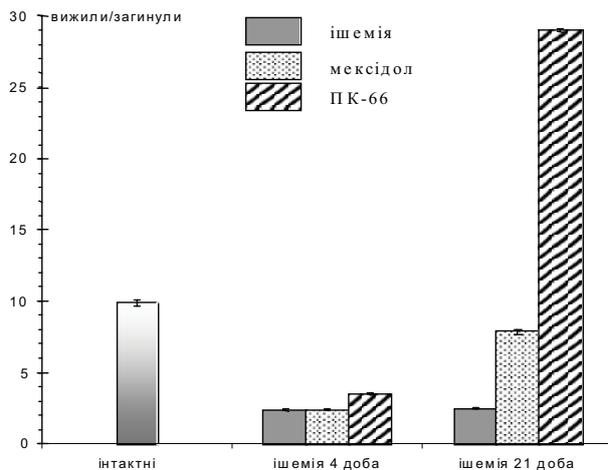
сту густини нейроглії: в 1,6 рази на 4-у добу після ішемії та 1,4 рази на 21-шу добу після ішемії та в 1,4 рази по відношенню до мексідолу на 4-у добу після ішемії (табл. 1; рис. 3 А).

Експериментальна терапія тварин введенням мексідолу сприяла проліферації гліальних клітин на 4-у добу після ішемії, в порівнянні з контрольними тваринами. Разом з тим, на 21-шу добу після ішемії густина гліоцитів зменшувалась в 1,7 рази в порівнянні з контрольною групою тварин, хоч і перевищувала рівень інтактних тварин в 1,8 рази (табл. 1; рис. 3 А).

Отже, експериментальна терапія ішемічного ушкодження головного мозку за допомогою ПК-66, як і мексідолом, закономірно призводила до проліферації мікроглії сенсомоторної кори. Нейропротективна дія досліджуваних препаратів суттєво знижувала ступінь ішемічного ушкодження коркових нейронів, що закономірно відбилось на меншій стимуляції проліферації нейроглії.

Аналіз густини деструктивно змінених і апоптичних нейронів у корі ішемізованого головного мозку у нелікованих тварин з ГПМК показав, що кількість пошкоджених нейронів збільшувалась у 2,9 рази на 4-у добу після ішемії в порівнянні з інтактними тваринами, у яких даний показник складав  $124,0 \pm 17,0$  пошкоджених клітин на 1 мм<sup>2</sup> (табл. 12, рис. 4А). На 21-шу добу після ішемії даний показник дещо знижувався, що пояснюється лізисом частини загиблих клітин (табл. 1; рис. 4 А).

На противагу цьому, введення ПК-66 щурам з ГПМК гальмувало зростання кількості апоптичних і деструктивно змінених нейронів вже в гострий період (4-а доба) ішемії: їх кількість була на  $35,8 \pm 4,2\%$  менша, ніж у нелікованих щурів та в 1,8 разів нижчою, ніж у тварин, яких лікували мексідолом. До 21-ї доби після ішемії кількість апоптичних та деструктивно змінених нейронів на тлі ПК-66 та мексідолу, ще в більшій мірі знизилась і була відповідно в 8 та 2,3 рази меншою, ніж в групі контрольних тварин. Слід відзначити, що наявність деструктивно змінених нейронів у інтактних тварин явище звичайне, обумовлене природною загибеллю клітин. При ішемії такі клітини в першу чергу підлягають апоптозу [Старченко, 2002]. Очевидно, що ПК-66, здійснював нейропротективну дію, головним чином на функціонально повноцінні



**Рис. 5.** Коефіцієнт нейронів, що вижили\загинули (апоптичних і деструктивно змінених) на 1 мм<sup>2</sup> в корі головного мозку щура (поля IV-V), ( $M \pm m$ , n=7).

нейрони, попереджуючи в них деструктивні процеси. В той же час деструктивно змінені нейрони при ішемії швидше переходили до апоптозу та до 21-ї доби підлягали лізису, що і призвело до такого низького показника апоптичних і деструктивно змінених нейронів у щурів (табл. 1; рис. 4 А).

Експериментальна терапія мексідолом призводила до більшого підвищення рівня (на  $13,0 \pm 4,0\%$ ) густини апоптичних та деструктивно змінених нейронів на 4-у добу після ішемії, в порівнянні контрольною групою, однак на 21-шу добу після моделювання ГПМК кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів під дією референс-препарату значно знижувалась і достовірно не відрізнялась від рівня інтактних тварин. Це свідчило про прояв нейропротективних властивостей у мексідолу тільки у відновлювальний період ГПМК (21-а доба).

Таким чином, за результатами морфометричного аналізу показників структурних елементів сенсомоторної кори головного мозку щурів в умовах ГПМК, похідне хіназолону ПК-66, як і мексідол, справляли позитивну дію на стан нейроглії, неушкоджених, деструктивно змінених і апоптичних нейронів в ішемізованій зоні. Причому, за цими властивостями 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойна кислота (сполука ПК-66) співставлялась з мексідолом, а за здатністю зменшувати кількість апоптично і деструктивно змінених нейронів у відновлювальний період переважала мексідол у 3 рази ( $p < 0,05$ ).

Церебропротекторний ефект при лікувальному введенні обох сполук при двосторонній первязці СА доводиться і відсотковим співвідношенням, нейроглії, неушкоджених, деструктивно змінених і апоптичних нейронів в корі головного мозку щурів.

Так, ПК-66 аналогічно до мексідолу демонструє більш ефективний захист коркових нейронів на 21-у добу після ішемії (табл. 2, рис. 1Б), зберігаючи частку нейронів в клітинному складі IV-V шарів кори на рівні інтактних тварин -  $80,7 \pm 1,9\%$ . Наслідком цього є і менша інтенсивність проліферації нейроглії (табл. 2, рис. 3Б), частка якої у інтактних тварин складає  $11,1 \pm 1,5\%$  клітинного складу IV-V шарів кори.

Однак більш суттєві результати терапії ПК-66 полягали в помітному зменшенні чисельності апоптичних та деструктивно змінених нейронів як на 4-у добу, так і на 21-у добу після ішемії (табл. 2, рис. 4Б), коли їх частка була в 3 рази менша, ніж у інтактних тварин ( $8,2 \pm 1,0\%$ ).

Інтегральним показником ефективності досліджуваних препаратів може служити індекс співвідношення кількості нейронів, що вижили, до числа апоптичних та деструктивно змінених нейронів, який в інтактних тварин складає  $9,86 \pm 0,23$ . Експериментальна ішемія головного мозку знижує цей індекс приблизно в 4 рази (див. табл. 3, рис. 5).

При експериментальній терапії тварин сполука ПК-66, на відміну від мексідолу, підвищує індекс нейронів, що вижили, вже на 4-у добу після ішемії, у 1,4 рази відносно контролю, а на 21-шу добу після ішемії індекс нейронів, що вижили, в 3 рази перевищував даний показник у неліквованих тварин і в 3,9 рази при терапії мексідолом.

Таким чином, результати проведених морфометричних досліджень демонструють наявність у 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти (сполука ПК-66) (10 мг/кг в/ш) та мексідолу (100 мг/кг в/о) виразного церебропротекторного ефекту в умовах ГПМК, викликаного двосторонньою перев'язкою сонних артерій. Зазначена дія у обох речовин проявлялась зменшенням кількості некрозуючих та апоптуючих нейронів у корі головного мозку, підвищенням їх функціональної активності в умовах ішемії. Спроможність досліджуваних речовин сприяти збереженню структурної та функціональної цілісності клітин головного мозку в умовах ішемії, на нашу думку, свідчить про наявність у них цитопротекторної активності і, можливо, лежить в основі механізму церебропротекторного ефекту, оскільки розмір вогнища інфаркту та можливість подальшого відновлення втрачених функцій, напряду залежить від кількості загиблих нейронів внаслідок ішемії [Поварова и др., 2004; Варакин, Пираков, 2007; Верещакін, 2007; Малахов, Завгородня, 2007]. Причому, за величиною цитопротекторної активності та силою нейропротективного ефекту ПК-66 не поступалась препарату порівняння мексідолу.

Отже, похідне хіназолону-4 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойна кислота (сполука ПК-66) представляє інтерес для подальшого більш глибокого вивчення притаманного їй захисного впливу на головний мозок в умовах ГПМК.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. 21-денне лікування щурів з ГПМК 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойною кислотою (сполукою ПК-66) у дозі 10 мг/кг в/ш один раз на добу, так само, як і мексідолом (100 мг/кг в/о) за аналогічною схемою, сприяє майже повному відновленню площі тіл нейронів у сенсомоторній корі та вмісту в них РНК, вірогідно попереджає зменшення густини нейронів у зазначений період.

2. Курсове 21-денне введення щурам з ГПМК 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти (сполука ПК-66) один раз на добу, так само, як і мексідолу за тією ж методикою, вірогідно зменшує по відношенню до контролю показник росту густини нейроглії, кількість апоптичних і деструктивно змінених

них нейронів та підвищувало індекс нейронів, що вижили на 21-у добу після ішемії.

За ефективністю нормалізувати структурно-функціональні зміни в ішемізованих нейронах сомато-сенсорної кори 4-[оксо-

3(4Н)-хіназолін] бензойна кислота (сполука ПК-66) не посту- пається референс-препарату, що обґрунтовує продовження його подальшого доклінічного вивчення в якості церебропротекто- ра.

### Література

- Варакин Ю. Профилактика инсультов // Мед. неотл. сост. - 2007. - №2(9). - С. 98-103.
- Верещагин Н., Пирадов М. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения // Мед. неотл. сост. - 2007. - №2(9). - С. 92-97.
- Влияние производного хиринола (ПК-66) и семакса на показатели энергетического метаболизма в головном мозге в условиях моделирования хронического иммобилизационного стресса /И.Ф.Беленичев, С.В.Павлов, А.В.Абрамов и др. // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2006. - Т.1, №2. - С. 6-10.
- Гара И.И. Влияние пентоксифиллина и ницерголина на системноцеребральную гемодинамику и реологические свойства крови у больных инсультом на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы // Журнал неврологии и психиатрии. - 1993. - №3. - С. 28-32.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
- Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона - кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестн. РАМН. - 1999. - №1. - С. 28-33.
- Зозуля Ю.П. Алгоритм проведения интенсивной терапии у больных с острыми нарушениями кровообращения // Здоров'я України. - 2007. - №24(181). - С. 32-33.
- Ищенко М.М., Корольков О.С. Влияние кавинтону и коргликона на центральную и церебральную гемодинамику у больных с ишемическим инсультом при стенозах и окклюзиях магистральных артерий головы // Лікарська справа. - 1998. - №6. - С. 120-122.
- Ищенко М.М., Шкробот С.И., Островська О.С. Влияние вазоактивных препаратов на системную и церебральную гемодинамику и реологические свойства крови больных с цереброваскулярной недостаточностью на фоне атеросклеротического поражения прецеребральных артерий // Лікарська справа. - 1994. - №7-8. - С. 133-135.
- Какабадзе И.М., Костенко М.А. Структурная организация фронто-париетальной зоны соматомоторной зоны коры большого мозга крысы // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1990. - Т.98, №1. - С. 21-26.
- Кузнецова С.М., Сливак Е.А., Приходько В.Ю. Влияние сермиона на церебральную гемодинамику у больных пожилого возраста с остаточными явлениями ишемического острого нарушения мозгового кровообращения в каротидном бассейне // Укр. медичний часопис. - 1999. - №5. - С. 18-21.
- Лысенко В.И., Дьолог Н.В. Антикоагулянтная терапия ишемического инсульта в практике неврологической реанимации // Мед. неотл. сост. - 2007. - №2(9). - С. 36-38.
- Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты // Укр. мед. часопис. - 2007. - №2(58), III/IV. - С. 97-100.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006. - Т.1-2.
- Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии /Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, Е.Ю.Журавлева и др. // Журнал неврологии и психиатрии. - 1999. - №5. - С. 55-61.
- Оглобина М.В. Фармакокоррекция прооксидантно-антиоксидантного состояния производным тиазолидинового ряда в условиях острой цереброваскулярной недостаточности // Актуальні питання фармакології: Мат. IV Укр. наук.-практ. конф. з клінічної фармакології. - Вінниця, 2004. - Ч.2. - С. 103-104.
- Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения // Здоров'я України. - 2006. - №23/1(додатковий). - С. 31-32.
- Пирс Э. Гистохимия. - Москва, 1962. - 962 с.
- Поварова О.В., Гаритова Т.Л., Каленикова Е.И. Влияние фенил-т-бутилнитрона, мексидола и нооглютила на зону поражения мозга и память крысы после окклюзии средней мозговой артерии // Экспер. и клин. фармакол. - 2004. - Т.67, №1. - С. 3-6.
- Порівняльний вплив похідних хіназоліну з лабораторними шифрами Х-1, Н-1, ПК-66 та кавінтону на мозковий кровотік у наркотизованих котів /Г.І.Степанюк, О.А.Ходаківський, Н.Г.Степанюк, І.Ф.Беленичев та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - №11 (2/1). - С.576-579.
- Профилактика инсульта с позиции доказательной медицины: ABC /Яворская В.А., Дьолог Н.В., Гребенюк А.В. и др. // Здоров'я України. - 2006. - №13-14 (146-147). - С. 20-21.
- Сообщение об общеевропейском согласительном совещании по ведению больных с инсультом. Хельсингборг, Швеция, 8-10 ноября 1995 // Неврол. журнал. - 1996. - №1. - С. 59-60.
- Старченко А.А. Справочное руководство по клинической нейрореаниматологии. Под редакцией академика РАМН проф. В.А.Хилько. - СПб.: ООО "Санки-Перербургское медицинское издательство", 2002. - 672 с.
- Танашян М.М., Домашенко М.А. Тренал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Здоров'я України. - 2006. - №23/1(додатковий). - С. 29.
- Хайлов Н.А. Сравнительное изучение дезоксагесаоноил-дофамина, дофамина и пентофосфилина на мозговое кровообращение // Фундаментальные проблемы фармакологии: Тез. 2-го съезда Рос. науч. Об-ва фармакологов. - М., 2003. - Ч.2. - С. 260.
- Черний В.И., Городник Г.А. Острая церебральная недостаточность. - К.: Здоров'я, "Нікомед", 2001. - 320 с.
- Fischer M., Facano K. Ballierie's clinical neurology, cerebrovascular disease / V.Hachinski (ed). - London, 1995. - P. 279-296.
- Ginsberg M.D. New strategies to prevent neural damage from ischemic stroke. - New York, 1994. - P. 1-32.
- Khodakivskyi O.A., Stepanuk G. I., Chernysh A.V. Comparative description of antihypoxic (ah) activity of new quinasoline-4 derivatives and mexidol on different models of hypoxia // XIV Університетська (XXXXIV Вузьська) наук.-практ. конф. Молодих вчених та фахівців. Вінниця, 14 травня 2008 р. - Вінниця, 2008. - С. 148-149.

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 4-[ОКСО-3(4Н)-ХИНАЗОЛИН] БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ (ПК-66) И МЕКСИДОЛОМ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ СОМАТО-СЕНСОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИХ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ**  
**Ходаковский А.А.**

**Резюме.** В экспериментах на крысах установлено, что 21-дневное курсовое лечение животных с острым нарушением мозгового кровотока (ОНМК) 4-[оксо-3(4Н)-хиназолин] бензойной кислотой (соединением ПК-66) в дозе 10 мг/кг внутривентрикулярно один раз в сутки, так же как и мексидолом в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно по аналогичной схеме продемонстрировало наличие у исследуемых веществ существенного церебропротекторного эффекта в условиях ОНМК, вызванного двусторонней перевязкой сонных артерий. Указанное действие у обеих веществ проявилось вероятным уменьшением, по сравнению с нелечеными животными, количества некротизирующих и апоптирующих нейронов в соматосенсорной коре головного мозга, увеличением функциональной активности нейронов, которые выжили.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровотока, мексидол, производное хиназолон-4, церебропротекторный эффект.

**THE EXPERIMENTAL THERAPEUTICAL COURSE OF 4-[OXO-3(4H)-QUINASOLINE] BENZOIC ACID PK-66 AND MEXIDOL ON THE STRUCTURE AND FUNCTIONAL CHANGES OF SOMATO-SENSITIVE NEURONS OF THE CEREBRAL CORTEX WITH ISCHEMIC DAMAGES**

**Khodakivskiy O.A.**

**Summary.** During the experiments on rats it was found that the medical introduction of Quinasoline derivate PK- 66 - compound (4-[oxo-3(4H)-quinasoline] benzoic acid) to the rats with acute damages of cerebral blood flow in a dosage 10mg/kg intra-stomachic 1 time per day during 21-days, as well as mexidol in a dosage 100 mg/kg intra-peritoneal according to the same scheme, promotes presence of significant cerebral protective effect in the condition which was modelled by means of bilateral ligature of carotid arteries. The described action of both substances showed probable decrease in quantity of necrotizing and apoptizing neurons of cerebral cortex in comparison with control group of animals and increase of the functional activity of neurons which had survived.

**Key words:** acute damage of cerebral blood flow, mexidol, Quinasoline-4 derivate, cerebral protective effect.

УДК: 613.314.-053.2-84

**ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ**

**Канюра О.А., Маляр Р.В., Панчук О.Ю.**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (бульв. Шевченко, 13, м. Київ, Україна, 01601), Закарпатська обласна стоматологічна поліклініка (вул. Минайська, 23а, м. Ужгород, Україна, 88015), приватна стоматологічна клініка "Вінінтермед" (вул. Пирогова, 3а, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У статті, на базі системного підходу, визначені відповідальні за проведення профілактичної роботи рівні, розроблена функціональна програма соціальних, гігієнічних і медичних профілактичних заходів, здійснені пропозиції щодо організації профілактичної роботи у дитячих колективах.

**Ключові слова:** профілактика, організація стоматологічної допомоги, дитяче населення.

**Вступ**

Стоматологічні захворювання належать до найбільш поширених у дитячому віці хвороб. Як свідчать матеріали досліджень ряду авторів [Бойченко, Парпалей, 2001; Удовицький, 2001; Деньга і др., 2005; Білищук та ін., 2007; Абаев, 2005; Селантьєва і др., 2006] стоматологічна захворюваність серед дитячого населення України впродовж ряду років залишається досить високою. Значну питому вагу у її структурі складають карієс зубів і захворювання пародонту, які продовжують залишатися однією з найбільш актуальних проблем у стоматології. Особливо гостро проблема збереження стоматологічного здоров'я стоїть у регіонах з природним дефіцитом фтору у навколишньому середовищі (Закарпаття, Вінниця, Житомир та ін.).

Профілактика стоматологічних захворювань є найважливішим чинником запобігання розвитку захворювань щелепно-лицьової області і сприяє збереженню здоров'я дитячого населення [Бойченко, Парпалей, 2001; Удовицький, 2001].

*Мета* дослідження - вдосконалити стоматологічну допомогу дитячому населенню на основі системного підходу до організації профілактичної роботи.

*Завдання* дослідження: визначити основні функціональні

рівні проведення профілактичної роботи; розробити програму соціальних, гігієнічних і медичних профілактичних заходів; обґрунтувати основні напрями профілактичної роботи у дитячих колективах.

**Матеріали та методи**

Методологія дослідження базується на системному підході, структурно-логічному аналізі, моделюванні.

**Результати. Обговорення**

На підставі спеціально проведеного дослідження нами було встановлено, що профілактика стоматологічних захворювань у дітей здійснюється не задовільно. Відсутня державна вертикаль організації проведення та аналізу профілактичної допомоги дитячому населенню. У той же час переважна більшість практикуючих дитячих лікарів-стоматологів висловлюються за необхідність розробки державної стратегії профілактики основних стоматологічних захворювань.

У зв'язку з цим в питаннях збереження стоматологічного здоров'я особливого значення набуває системний підхід до організації профілактичної допомоги дітям. Базуючись на

**Резюме.** В експериментах на крысах установлено, что 21-дневное курсовое лечение животных с острым нарушением мозгового кровотока (ОНМК) 4-[оксо-3(4Н)-хиназолин] бензойной кислотой (соединением ПК-66) в дозе 10 мг/кг внутривентрикулярно один раз в сутки, так же как и мексидолом в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно по аналогичной схеме продемонстрировало наличие у исследуемых веществ существенного церебропротекторного эффекта в условиях ОНМК, вызванного двусторонней перевязкой сонных артерий. Указанное действие у обеих веществ проявилось вероятным уменьшением, по сравнению с нелечеными животными, количества некротизирующих и апоптирующих нейронов в соматосенсорной коре головного мозга, увеличением функциональной активности нейронов, которые выжили.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровотока, мексидол, производное хиназолон-4, церебропротекторный эффект.

**THE EXPERIMENTAL THERAPEUTICAL COURSE OF 4-[OXO-3(4H)-QUINASOLINE] BENZOIC ACID PK-66 AND MEXIDOL ON THE STRUCTURE AND FUNCTIONAL CHANGES OF SOMATO-SENSITIVE NEURONS OF THE CEREBRAL CORTEX WITH ISCHEMIC DAMAGES**

**Khodakivskiy O.A.**

**Summary.** During the experiments on rats it was found that the medical introduction of Quinasoline derivate PK- 66 - compound (4-[oxo-3(4H)-quinasoline] benzoic acid) to the rats with acute damages of cerebral blood flow in a dosage 10mg/kg intra-stomachic 1 time per day during 21-days, as well as mexidol in a dosage 100 mg/kg intra-peritoneal according to the same scheme, promotes presence of significant cerebral protective effect in the condition which was modelled by means of bilateral ligation of carotid arteries. The described action of both substances showed probable decrease in quantity of necrotizing and apoptizing neurons of cerebral cortex in comparison with control group of animals and increase of the functional activity of neurons which had survived.

**Key words:** acute damage of cerebral blood flow, mexidol, Quinasoline-4 derivate, cerebral protective effect.

**УДК:** 613.314.-053.2-84

**ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ**

**Канюра О.А., Маляр Р.В., Панчук О.Ю.**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (бульв. Шевченко, 13, м. Київ, Україна, 01601), Закарпатська обласна стоматологічна поліклініка (вул. Минайська, 23а, м. Ужгород, Україна, 88015), приватна стоматологічна клініка "Вінінтермед" (вул. Пирогова, 3а, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У статті, на базі системного підходу, визначені відповідальні за проведення профілактичної роботи рівні, розроблена функціональна програма соціальних, гігієнічних і медичних профілактичних заходів, здійснені пропозиції щодо організації профілактичної роботи у дитячих колективах.

**Ключові слова:** профілактика, організація стоматологічної допомоги, дитяче населення.

**Вступ**

Стоматологічні захворювання належать до найбільш поширених у дитячому віці хвороб. Як свідчать матеріали досліджень ряду авторів [Бойченко, Парпалей, 2001; Удовицький, 2001; Деньга і др., 2005; Білищук та ін., 2007; Абаев, 2005; Селантьєва і др., 2006] стоматологічна захворюваність серед дитячого населення України впродовж ряду років залишається досить високою. Значну питому вагу у її структурі складають карієс зубів і захворювання пародонту, які продовжують залишатися однією з найбільш актуальних проблем у стоматології. Особливо гостро проблема збереження стоматологічного здоров'я стоїть у регіонах з природним дефіцитом фтору у навколишньому середовищі (Закарпаття, Вінниця, Житомир та ін.).

Профілактика стоматологічних захворювань є найважливішим чинником запобігання розвитку захворювань щелепно-лицьової області і сприяє збереженню здоров'я дитячого населення [Бойченко, Парпалей, 2001; Удовицький, 2001].

**Мета** дослідження - вдосконалити стоматологічну допомогу дитячому населенню на основі системного підходу до організації профілактичної роботи.

**Завдання** дослідження: визначити основні функціональні

рівні проведення профілактичної роботи; розробити програму соціальних, гігієнічних і медичних профілактичних заходів; обґрунтувати основні напрями профілактичної роботи у дитячих колективах.

**Матеріали та методи**

Методологія дослідження базується на системному підході, структурно-логічному аналізі, моделюванні.

**Результати. Обговорення**

На підставі спеціально проведеного дослідження нами було встановлено, що профілактика стоматологічних захворювань у дітей здійснюється не задовільно. Відсутня державна вертикаль організації проведення та аналізу профілактичної допомоги дитячому населенню. У той же час переважна більшість практикуючих дитячих лікарів-стоматологів висловлюються за необхідність розробки державної стратегії профілактики основних стоматологічних захворювань.

У зв'язку з цим в питаннях збереження стоматологічного здоров'я особливого значення набуває системний підхід до організації профілактичної допомоги дітям. Базуючись на

**Таблиця 1.** Стратегія системного підходу до профілактики стоматологічних захворювань у дітей в Україні.

Відповідальні рівні	Виконавці	Фінансуються	Охоплення населення
Держава	Верховна Рада України, Кабінет Міністрів, МОЗ, МФ	Державні профілактичні стоматологічні програми	Все дитяче населення країни
Державна територіальна адміністрація	Органи управління територіальною охороною здоров'я, освітою, радіо, телебачення, СЕС, ЛПЗ, школи, дитячі дошкільні заходи	Територіальні профілактичні стоматологічні програми	Дитяче населення територій
Індивідуальний	Сім'я	Сімейні профілактичні програми	Сім'ї

системному підході, ми виділили три рівні відповідальності за профілактичну роботу - державний, територіальний і індивідуальний.

Державний рівень - створення законодавчої бази профілактичної роботи (Конституція України, Постанови ВР, Накази МОЗ), розробка державних програм профілактичної стоматологічної допомоги дітям, створення гідних соціально-економічних умов для забезпечення стоматологічного здоров'я дітей, фінансування державних профілактичних програм і матеріально-технічного забезпечення системи стоматологічної профілактики серед дитячого населення, як привілейованого класу.

Територіальний рівень стоматологічної профілактичної допомоги дітям має бути організований і управлятися як автономний компонент загальної національної системи стоматологічної допомоги дітям. Територіальні органи розробляють територіальні довгострокові програми профілактичної стоматологічної допомоги дітям і забезпечують їх ресурсами, виходячи з нормативів на відповідне дитяче населення адміністративного району. Організують контроль над вмістом фтору у питній воді. Територіальна програма профілактичної стоматологічної допомоги дітям повинна включати соціальні, гігієнічні і медичні заходи.

Соціальні заходи профілактики захворювань зубів і хвороб ротової порожнини є невід'ємною складовою соціальної медицини і відповідно пов'язані із забезпеченням здорового способу життя дітей - дотриманням раціонального режиму праці, відпочинку, науково обґрунтованих норм харчування, особистої гігієни і в т.ч. боротьбою із шкідливими звичками.

До гігієнічних заходів профілактики захворювань зубів відносяться - гігієнічне виховання дитячого населення з питань гігієни порожнини рота, забезпечення контролю над станом навколишнього середовища і харчування, корекція дефіциту мікроелементів у навколишньому середовищі регіону. Запровадження масових гігієнічних, профілактичних заходів (фторування води, використання фторовано-йодованої кухонної солі, контроль за якісним і кількісним складом їжі та води, в т.ч. за вітамінами і мікроелементами), які забезпечують потреби дитячого населення. Виховні заходи щодо профілактики карієсу зубів, зокрема розповсюдження знань про здоровий спосіб життя, формування гігієнічних навичок догляду за порожниною рота і підтримки її у здоровому стані. Ці завдання вирішуються комплексно лікарями-стоматологами і педіатрами, середнім медичним персоналом, педагогами і вихователями установ дошкільного виховання, батьками.

Медичні заходи профілактики захворювань зубів мають бути направлені на розробку і запровадження етіологічних і патогенетичних засобів і методів впливу на організм і органи порожнини рота дітей з метою підвищення їх стійкості до карієсу, а також зниження, за можливістю, ліквідації каріогенних несприятливих чинників внутрішнього і зовнішнього середовища.

До територіальної системи входять органи управління охороною здоров'я територій, дитячі поліклініки та їх медичні працівники, установи дошкільного виховання, школи, приватні стоматологічні установи і батьки.

Функціонування територіальної системи - це планова організація профілактичної роботи у школах і дитячих дошкільних установах, проведення планової оздоровчої роботи серед дітей приписних ділянок (в Україні понад 50 млн. відвідувань на рік у дитячі поліклініки), планова санація; організація гігієнічного виховання дітей із залученням вчителів, вихователів, медичного персоналу, батьків.

Індивідуальна система профілактичної допомоги спирається на роботу з батьками [Селантьєва и др., 2006] і направлена на зниження частоти виникнення захворювань зубів і хвороб ротової порожнини. У сім'ї здійснюється підбір зубних паст, раціону харчування із виключенням негативного впливу кислотності на тканини зубів і організм дітей у цілому, забезпечується сімейна диспансеризація у лікарів загальної (сімейної) практики, профілактичні відвідування дитячої стоматологічної поліклініки.

Окрім вертикальної відповідальності за профілактичну роботу, в основу функціональної системи профілактики стоматологічних захворювань у дітей має бути покладений принцип вікового підходу до реалізації всіх профілактичних заходів. У дошкільних установах, школах, стоматологічних амбулаторіях, дитячих поліклініках має бути розроблений план організації і проведення профілактичної роботи, який повинен враховувати вік дітей. У кожному дитячому колективі створюються спеціальні кабінети профілактики, у яких здійснюється робота по запровадженню системи навичок профілактики стоматологічних захворювань.

Дитячий садок - перша ланка у цій функціональній системі. Основною формою гігієнічного виховання і навчання дошкільників є практична діяльність, як органічна складова виховного процесу. У дитячих дошкільних установах кабінет гігієни і профілактики може обладнуватися наступним чином: у невеликому приміщенні уздовж глухої стіни встановлюються 6-8 умивальників з дзеркалами. Над ними розміщуються стенди засобів гігієни і профілактики, які постійно діють, схеми послідовності маніпуляцій при чищенні зубів, з урахуванням вікового сприйняття. У дитячих дошкільних установах наочні матеріали мають бути розраховані на зорове сприйняття (фантомна модель молочної зубної щелепи, схеми послідовності чищення зубів, фотомонтажі з пропагандою фізичної культури, культури харчування, і тому подібне). У роботі з дітьми вихователь використовує й інші наочні дидактичні матеріали:

ляльки-тренажери за мотивами дитячих казок, картини, таблиці, ілюстрації, діафільми, діапозитиви.

Можливим є й інший варіант організації роботи щодо гігієнічного виховання дітей. Теоретичні заняття з гігієнічного виховання дошкільників вихователь проводить у груповій кімнаті, використовуючи весь необхідний арсенал дидактичних посібників. При організації практичних занять з дошкільниками використовується кімната для умивання. Діти з двох років чистять зуби вологою зубною щіткою, а з трьох років - вже з використанням зубної паст. Педагогічний та медичний персонал повинен здійснювати роботу по гігієнічному вихованню дітей систематично, впродовж усіх років перебування дитини у дитячому дошкільному закладі.

Робота по профілактиці стоматологічних захворювань, розпочата у дитячому садку, повинна продовжуватися і в школі. У шкільному кабінеті гігієни порожнини рота уздовж глухих стін встановлюють раковини для умивання з дзеркалами, над якими розміщують постійно діючі стенди, схеми і правила чищення зубів, методики контролю за чищенням, масажем ясен, каталоги зубних паст, з їх характеристиками, фантомні пристрої для колективного прийому ремінералізуючих розчинів. Поряд з кабінетом доцільно розмістити "Екран чищення зубів". Результати щомісячного контролю гігієнічного стану ротової порожнини повинні висвітлюватися у цих "екранах".

Гігієнічне навчання щодо правил догляду за ротовою порожниною, як елемент первинної профілактики основних стоматологічних захворювань, слід здійснювати і в стоматологічних кабінетах амбулаторій і поліклінік. Як показала практика, оптимальною дієвою формою у санітарно просвітницькій роботі по формуванню гігієнічних навичок серед неорганізованого контингенту дитячого населення є куточки і блоки гігієни. Куточки гігієни створюються у холах поліклінік, у яких розташовується ілюстрована інформація щодо профілактики стоматологічних захворювань, яка повинна містити наступне: коли, чим і як чистити зуби; види зубних паст; поведінка після видалення зубів; масаж ясен і його значення; взаємозв'язок гігієни порожнини рота з іншими компонентами здорового способу життя - раціональним харчуванням, загартовуванням, шкідливими звичками - курінням, вживанням алкоголю. Блоки гігієни створюються у стоматологічних кабінетах у вигляді умивальників і дзеркал, які розміщені на різних рівнях та ілюстровані схемами чищення і контролю за чищенням зубів.

Враховуючи, що дитяче населення, як правило, відвідує стоматолога неодноразово, то у випадках відсутності гігієнічного догляду за зубами і навичок по догляду за порожниною рота, перед тим, як розпочати лікування, лікар або медична сестра кабінету проводять з дитиною практичні заняття щодо методики чищення зубів і її контролю.

Гігієнічне навчання і виховання у системі профілактичної роботи є важливою практичною проблемою медицини, а профілактичний напрям в стоматології - складовою частиною стоматології як науки.

Впродовж останніх років дитячі прийоми почали організовуватися і в приватних стоматологічних клініках. Досвід

роботи приватної стоматологічної клініки у м. Вінниці, яка працює за сімейним принципом, полягає у наступному. Батьки розпочинають піклуватися про стан зубів дітей ще з періоду вагітності матері. У клініці проводиться серія бесід для вагітних на тему профілактики захворювань порожнини рота: важливість правильної гігієни порожнини рота, необхідність раціонального харчування, вплив шкідливих звичок на розвиток плоду, важливість грудного вигодовування дитини і формування у дитини навичок по догляду за зубами з моменту їх прорізування. Саме завдяки цим заняттям у батьків формується розуміння важливості профілактичних заходів, і тому у кабінеті дитячого стоматолога діти з'являються до 1 року життя. Перше відвідування дитиною стоматологічної клініки розпочинається з моменту прорізування перших молочних зубів. Матусі навчаються догляду за молочними зубами, отримують інформацію про можливі захворювання слизової оболонки, про шкідливі звички дітей, які можуть вплинути на розвиток щелепно-лицьової системи.

Наступний профілактичний огляд призначається через півроку і на цьому наголошується у спеціальному календарі батьків. Діти у віці від 1 року до 2-х приходять декілька разів. Під час першого прийому вони знайомляться з клінікою і звикають до нового оточення. Під час подальших прийомів відбувається знайомство з дитячим стоматологічним кабінетом, у якому багато яскравих, барвистих іграшок, а також із сімейним лікарем і асистентом. Коли дитина освоюється і відкриває рот для огляду, визначається комплекс заходів для лікування і профілактики. Дуже часто у дітей цієї категорії розвивається так званий "темно-зелений карієс" - ураження різців. У цій ситуації коректується харчування дитини - відмова від нічних годувань, обов'язкове чищення зубів 2 рази на день індивідуально підбраною щіткою і пастою. З лікувальних заходів - добрі результати дає озонування пошкоджених зубів з подальшим глибоким фторуванням. При дотриманні всіх призначень можна добитися стабілізації процесу, що дозволяє зберегти зуби і в подальшому відновити їх. Починаючи з 2-х років дитині вже можна лікувати зуби повноцінно. Вона вже знайома із зубною щіткою і спокійно відноситься до "шумної електричної маленької щітки" у бормашині. У віці від 2-х до 4-х років проводиться лікування каріозних уражень і профілактична герметизація за допомогою озонотерапії та склоіономерних пломбувальних матеріалів. З нашого досвіду можна відзначити значне поліпшення результатів лікування після застосування озонотерапії: значно зменшується кількість ускладнень (до одиноких випадків), відсутність вторинного і гострого карієсу.

Починаючи з 3-х літнього віку і до 6 років у дітей, які поступають до нашої клініки по швидкій допомозі або звертаються вперше зустрічаються ускладнені форми карієсу - пульпіт і періодонтит. З нашого досвіду ми відзначаємо, що близько 60% пацієнтів, які потрапляють до нашої клініки вперше, приходять із запущеними зубами. Лікування проводиться у декілька відвідувань з анестезією або без, залежно від діагнозу і психологічного настрою дитини, часто у таких дітей є негативний досвід відвідувань стоматолога. У таких випадках налагоджується контакт батьків і дитини з

лікарем. На допомогу приходять телевізор з улюбленим мультиком, який допомагає відвернутися від негативних переживань і направити діалог з дитиною у необхідному позитивному руслі, налагодити довірчі відносини з сімейним лікарем. Після прийому таких пацієнтів, доводиться навчати батьків, що займає більше часу, ніж лікування дітей. Проводиться індивідуальний підбір зубної щітки і зубної пасти, корекція харчування, навчання правильному чищенню зубів, при необхідності - консультація фахівців, хірурга, логопеда, ортодонта і тому подібне.

Дітям з 6-и до 12-и років обов'язково робиться панорамний знімок і призначається консультація ортодонта, проводиться герметизація постійних зубів, змінюються засоби гігієни, за необхідності проводиться лікування каріозних уражень. При неглибоких хронічних ураженнях - фотокомпозитом, при гострих ураженнях - озонування з тимчасовим пломбуванням склоіономерним цементом для прискорення ремінералізації твердих тканин. У дитячому кабінеті планується

прийом за зміну 8 пацієнтів: 1 до 3-х років; 5 у віці від 3 до 6 років, 2 - старше 6 років.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Системний підхід до профілактики стоматологічних захворювань у дітей, який включає методику багаторівневої відповідальності за профілактичну роботу, функціональну програму соціальних, гігієнічних і медичних профілактичних заходів і запропоновані види організації профілактичної роботи у дитячих колективах можуть забезпечити оптимізацію профілактичної допомоги у системі охорони стоматологічного здоров'я дітей і значно знизити стоматологічну захворюваність.

В результаті проведених досліджень та враховуючи велику роль профілактики стоматологічних захворювань у дітей нами в подальшому будуть розроблені методичні рекомендації по основним профілактичним технологіям.

### Література

Абаев З.М., Качество и эффективность оказания стоматологической помощи населению на современном этапе //Стоматология. - 2005. - №2. - С. 4-9.  
Бойченко Т.С., Парпалей К.А. Від стоматологічного статусу - до стоматологічного здоров'я дітей //Корифей української стоматології. До 110-річчя з дня народження І.Й.Новик //Матеріали до 4-х Новиковських читань. - К: Рута, 2001. - С. 62-65.

Дитяча стоматологія /За ред. О.В.Удовіцького. - К.: Здоров'я, 2001. - 320 с.  
Селантьєва Г.П., Козаченко О.А., Солов'єва І.В. Отношения населения к проблеме стоматологических заболеваний //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2006. - №5. - С. 19-22.  
Сравнительный анализ стоматологической заболеваемости детей г. Киева /

Деньга О.В., Хоменко Л.А., Анисимова Л.В. и др. //Вісник стоматології. - 2005. - №2. - С. 85-87.  
Характеристика факторів ризику виникнення множинного карієсу зубів / М.В.Білищук, Р.В.Казаківа, Н.І.Кольцова, М.Н.Воляк //Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. "Стоматологічне здоров'я - дітям України" 28-29 вересня 2007. - С. 37-38.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Канюра А.А., Мальяр Р.В., Панчук О.Е.

**Резюме.** В статье, на базе системного подхода, определены ответственные за проведение профилактической работы уровни, разработана функциональная программа социальных, гигиенических и медицинских профилактических мероприятий, даны предложения по организации профилактической работы в детских коллективах.

**Ключевые слова:** профилактика, организация стоматологической помощи, детское население.

### ORGANIZATION OF PROPHYLAXIS OF STOMATOLOGICAL DISEASES IN CHILDREN

Kanura A.A., Malyar R.V., Panchuk O.U.

**Summary.** In the article on the base of systems approach the levels responsible for the realization of prophylactic work are certain, the functional program of social, hygienical and medical prophylactic measures is developed, suggestion on organization of prophylactic work in child's collectives are given.

**Key words:** a prophylaxis, organization of stomatological care, child's population.

УДК: 616-071:615:615.225.2:615:616.12-008.331.1

## КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИМ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Барало Р.П., Севаст'янова Т.В., Левонька К.В., Басій Н.М., Мудрик А.О.

Кафедра клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Проведено аналіз призначення гіпотензивних препаратів у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) ІІа ступеня. У 100% хворих ГХ поєднувалась із ІХС, у 12% (переважно чоловіків) - із цукровим діабетом, у 56% (переважно жінок) - із гіперліпідемією. Вік осіб чоловічої статі не перевищував 45-55 років, а в жінок - 57-63 роки. Монотерапія призначалась у 61% хворих. Найбільш уживаною групою гіпотензивних препаратів були ІАПФ (лізиноприл, еналаприл), які отримували - 43% чоловіків і 46% жінок. На другому місці призначався діуретик - індапамід, третю сходинку за частотою використання посідали

лікарем. На допомогу приходять телевізор з улюбленим мультиком, який допомагає відвернутися від негативних переживань і направити діалог з дитиною у необхідному позитивному руслі, налагодити довірчі відносини з сімейним лікарем. Після прийому таких пацієнтів, доводиться навчати батьків, що займає більше часу, ніж лікування дітей. Проводиться індивідуальний підбір зубної щітки і зубної пасти, корекція харчування, навчання правильному чищенню зубів, при необхідності - консультація фахівців, хірурга, логопеда, ортодонта і тому подібне.

Дітям з 6-и до 12-и років обов'язково робиться панорамний знімок і призначається консультація ортодонта, проводиться герметизація постійних зубів, змінюються засоби гігієни, за необхідності проводиться лікування каріозних уражень. При неглибоких хронічних ураженнях - фотокомпозитом, при гострих ураженнях - озонування з тимчасовим пломбуванням склоіономерним цементом для прискорення ремінералізації твердих тканин. У дитячому кабінеті планується

прийом за зміну 8 пацієнтів: 1 до 3-х років; 5 у віці від 3 до 6 років, 2 - старше 6 років.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Системний підхід до профілактики стоматологічних захворювань у дітей, який включає методику багаторівневої відповідальності за профілактичну роботу, функціональну програму соціальних, гігієнічних і медичних профілактичних заходів і запропоновані види організації профілактичної роботи у дитячих колективах можуть забезпечити оптимізацію профілактичної допомоги у системі охорони стоматологічного здоров'я дітей і значно знизити стоматологічну захворюваність.

В результаті проведених досліджень та враховуючи велику роль профілактики стоматологічних захворювань у дітей нами в подальшому будуть розроблені методичні рекомендації по основним профілактичним технологіям.

### Література

Абаев З.М., Качество и эффективность оказания стоматологической помощи населению на современном этапе //Стоматология. - 2005. - №2. - С. 4-9.  
Бойченко Т.С., Парпалей К.А. Від стоматологічного статусу - до стоматологічного здоров'я дітей //Корифей української стоматології. До 110-річчя з дня народження І.Й.Новик //Матеріали до 4-х Новиковських читань. - К: Рута, 2001. - С. 62-65.

Дитяча стоматологія /За ред. О.В.Удовіцького. - К.: Здоров'я, 2001. - 320 с.  
Селантьєва Г.П., Козаченко О.А., Солов'єва І.В. Отношения населения к проблеме стоматологических заболеваний //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2006. - №5. - С. 19-22.  
Сравнительный анализ стоматологической заболеваемости детей г. Киева /

Деньга О.В., Хоменко Л.А., Анисимова Л.В. и др. //Вісник стоматології. - 2005. - №2. - С. 85-87.  
Характеристика факторів ризику виникнення множинного карієсу зубів / М.В.Білищук, Р.В.Казаківа, Н.І.Кольцова, М.Н.Воляк //Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. "Стоматологічне здоров'я - дітям України" 28-29 вересня 2007. - С. 37-38.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Канюра А.А., Мальяр Р.В., Панчук О.Е.

**Резюме.** В статье, на базе системного подхода, определены ответственные за проведение профилактической работы уровни, разработана функциональная программа социальных, гигиенических и медицинских профилактических мероприятий, даны предложения по организации профилактической работы в детских коллективах.

**Ключевые слова:** профилактика, организация стоматологической помощи, детское население.

### ORGANIZATION OF PROPHYLAXIS OF STOMATOLOGICAL DISEASES IN CHILDREN

Kanura A.A., Malyar R.V., Panchuk O.U.

**Summary.** In the article on the base of systems approach the levels responsible for the realization of prophylactic work are certain, the functional program of social, hygienical and medical prophylactic measures is developed, suggestion on organization of prophylactic work in child's collectives are given.

**Key words:** a prophylaxis, organization of stomatological care, child's population.

УДК: 616-071:615:615.225.2:615:616.12-008.331.1

## КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИМ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Барало Р.П., Севаст'янова Т.В., Левонька К.В., Басій Н.М., Мудрик А.О.

Кафедра клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Проведено аналіз призначення гіпотензивних препаратів у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) ІІа ступеня. У 100% хворих ГХ поєднувалась із ІХС, у 12% (переважно чоловіків) - із цукровим діабетом, у 56% (переважно жінок) - із гіперліпідемією. Вік осіб чоловічої статі не перевищував 45-55 років, а в жінок - 57-63 роки. Монотерапія призначалась у 61% хворих. Найбільш уживаною групою гіпотензивних препаратів були ІАПФ (лізиноприл, еналаприл), які отримували - 43% чоловіків і 46% жінок. На другому місці призначався діуретик - індапамід, третю сходинку за частотою використання посідали

бета-блокатори - метопролол, бисопролол, небіволол і найрідше призначався антагоніст кальцію - амлодипін. Комбінована терапія призначалась як у вигляді фіксованих, так і нефіксованими комбінаціями. Серед нефіксованих комбінацій частіше використовувалась двокомпонентна терапія у вигляді поєднання діуретика і ІАПФ чи ІАПФ і бета-блокатора. Серед трьохкомпонентних схем найчастіше призначали ІАПФ із діуретиком і бета-блокатором.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, фактори ризику, лікування.

## Вступ

В даний час головною метою лікування артеріальної гіпертензії (АГ) вважається зниження загального кардіоваскулярного ризику, а не лише нормалізація рівню АТ. В рекомендаціях Європейського товариства артеріальної гіпертензії і Європейської кардіологічної асоціації (2003 European Society Hypertension - European Society Kardiology guidelines of management arterial hypertension) відмічено, що метою лікування АГ є мінімізація кардіоваскулярного ризику шляхом впливу на модифікуючі фактори ризику (малорухомих спосіб життя, надлишкову вагу тіла, паління, гіперліпідемію); лікування супутніх станів (перш за все цукрового діабету) і зниження рівня АТ до цільових значень незалежно від характеру перебігу захворювання: до 135/80 мм рт. ст. - у хворих із цукровим діабетом і хронічними захворюваннями нирок і до 125/75 мм рт. ст. - у хворих із захворюваннями нирок на фоні протеїнурії. За останні роки надається перевага у застосуванні комбінованої терапії у хворих з АТ 160/100 мм рт. ст. і вище, в якості стартової терапії. Це знайшло відображення у останніх європейських (ЕТГ-ЕТК) і американських (JNC VII) рекомендаціях по лікуванню артеріальної гіпертензії [Остроумова і др., 2007]. При аналізі причин неефективності лікування АГ в Україні були відмічені ознаки клінічної інерції в лікуванні - це: призначення препаратів в неадекватно низьких дозах, відсутність титрування доз до максимально стерпних чи рекомендованих, також відсутність заміни препарату при його неефективності чи переходу до вільної або фіксованої комбінації двох антигіпертензивних препаратів, а якщо є потреба - до комбінації трьох препаратів [Ковалева, Шаповалова, 2005].

**Мета дослідження:** визначити клініко-фармакологічні підходи до лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) у різній категорії хворих в умовах кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова.

## Матеріали та методи

Аналіз проведено на основі відібраних історій хвороб пацієнтів з ГХ II ступеня (помірну), з коливаннями рівнів АТ 160-179/100-109 мм рт. ст., за умови наявності ХСН не вище IIa ст. Всього таких пацієнтів було 157, переважно жіночої статі (табл. 1).

Нами аналізувались такі фактори кардіоваскулярного ризику, як: вік хворих; присутність дисліпідемії; цукрового діабету (ЦД); ХСН. Вивчалась динаміка рівнів АТ та ЧСС за період стаціонарного лікування у хворих із ГХ та при її поєднанні із ЦД, а також підходи до лікування хворих, з урахуванням сучасних рекомендацій.

## Результати. Обговорення

Нами було встановлено, що у 100% хворих ГХ поєднува-

лась із ішемічною хворобою серця (ІХС). У 24% чоловіків і 7% жінок мав місце супутній цукровий діабет. Рівень холестерину (ХС), як фактору атерогенезу, що перевищував межу 6,5 ммоль/л виявили у 86 переглянутих історій, серед них: чоловіків 23 %, жінок 77%. Більшість становили пацієнти з ГХ без її поєднання із ЦД - кількість чоловіків з дисліпідеміями було 6, а жінок 57. Якщо за міжнародними критеріями кардіоваскулярного ризику критичним вважається вік у чоловіків - 55 років, а у жінок - старше 65, то у наших хворих віковий рубіж зміщується до більш молодого віку: у чоловіків - 48-55 р., а у жінок - 57-63 р. (табл. 1). До того ж у чоловіків були вищими рівні холестерину, ніж у жінок, а також в кількісному відношенні вони переважали осіб жіночої статі щодо захворюваності на ЦД.

Суттєві відмінностей в тривалості стаціонарного періоду лікування не спостерігали ні в залежності від статі хворого, ні від діагнозу хвороби - він тривав в середньому 12-13 днів. У осіб обох статей з ГХ без поєднання із ЦД за період перебування в стаціонарі вдалось досягти цільових рівнів АТ. Однак, у хворих із супутнім ЦД, особливо у осіб чоловічої статі, цільові рівні АТ не були досягнуті, а лише намітилась тенденція до зниження АТ (табл. 2).

Намітились тенденції до зниження ЧСС при лікуванні ГХ у осіб обох статей. Хворим призначалась гіпотензивна терапія із використанням сучасних гіпотензивних препаратів різних груп. Серед ІАПФ використовувались переважно - лізиноприл, еналаприл. Периндоприл і раміприл лише по 1 разу. Лише 43% осіб чоловічої статі і 46% жінок отримували ІАПФ, а серед тих, що мали супутній ЦД - 30% чоловіків і всі 100% жінок. Як відомо ІАПФ є засобами першої лінії терапії, особливо при ендотеліальній дисфункції, що має місце при ГХ так і при метаболічному синдромі, що супроводжує ГХ, а також для ступеневої терапії СН. Згідно із такими показами всі 100% наших хворих мали потребу в призначенні ІАПФ. Із

**Таблиця 1.** Статевий розподіл хворих на ГХ.

Захворювання	Кількість хворих		Вік хворих	
	чол.	жін.	чол. (р)	жін. (р)
ГХ	54	84	48	57
ГХ + ЦД	13	6	55	63

**Таблиця 2.** Коливання рівнів АТ на фоні стаціонарного лікування.

Нозологія	АТ при госпіталізації сист./діаст.		АТ при виписці сист./діаст.	
	чол.	жін.	чол.	жін.
ГХ	156/94	169/100	129/79	141/88
ГХ + ЦД	178/111	169/94	144/95	137/85

Таблиця 3. Потреба різних груп ЛЗ при терапії ГХ.

Нозологія	Стать	Групи препаратів						
		ІАПФ	АСа	Бета-блок	Діуретики	Сартани	Статини	Комбінації
		Кількість пацієнтів						
ГХ	чол.	25	2	9	14	-	2	9
	жін.	35	9	12	24	-	7	6
ГХ + ЦД	чол.	4	2	3	10	1	2	1
	жін.	6	1	2	3	-	2	-

антагоністів кальцію - 6% чоловіків і 11% осіб жіночої статі отримували амлодипін. Бета-блокатори в усьому світі є препаратами вибору у осіб молодого віку, яких серед наших хворих було достатньо, доказана ефективність таких препаратів, як бісопролол, метопролол, карведілола сукцинат при ступеневій терапії ХСН. Небіволол - як донатор NO, особливо важливий при спазмованих судинах в разі ГХ. У хворих використовувались три препарати цієї групи - метопролол, бісопролол, небіволол. Бета - блокатори серед осіб чоловічої статі призначались у 15% хворих, серед жінок у 16% хворих. Діуретик індапамід займав друге місце за частотою застосування, він призначався 50% хворих, які страждали на ГХ в поєднанні із ЦД і у 30% хворих із ГХ. Потребу в статинах, зважаючи на гіперліпідемію, мали 54,8% хворих, проте лише 13 (8,3%) пацієнтів їх отримували (табл. 3).

Серед засобів комбінованої терапії призначався Енап Н, капотіазид, тонорма, тенорик, ліпріл Н. Цікавою є також і комбінована терапія, що забезпечувалась нефіксованими комбі-

націями. Двохкомпонентна комбінована терапія призначалась у 41 хворого, а трьохкомпонентна - у 19 хворих, решта 97 хворих отримували монотерапію. Враховуючи цифри АТ і сучасні рекомендації - всі 157 хворих мали б отримувати комбіновану терапію. Серед нефіксованих комбінацій найбільш вживаними були поєднання ІАПФ + діуретика та ІАПФ + бета-блокатора. Серед потрійної терапії ІАПФ + діуретик + бета-блокатор. Оскільки термін лікування в умовах стаціонару був коротким, простежити особливості зміни дозових режимів терапії нам не вдалось. Препарати призначались середніми дозами.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Особи чоловічої статі мають більший ризик розвитку кардіоваскулярних катастроф через більшу кількість поєднань факторів кардіоваскулярного ризику.
2. Лікування хворих на ГХ в стаціонарі не забезпечує досягнення цільових рівнів АТ у 100% пацієнтів. Необхідна наступна корекція схем лікування.
3. В усіх хворих мають місце поєднання ГХ з різними факторами кардіоваскулярного ризику, однак медикаментозна корекція їх призначається лише в поодиноких випадках - статинами, ІАПФ, бета-блокаторами.
4. Майже 50% хворих на ЦД не отримують препаратів, що пройшли доказову базу досліджень їх ефективності з покращення якості життя таких пацієнтів (ІАПФ, сартани).

### Література

- 2003 European Society Hypertension - Ковалева О.Н., Шаповалова С.А. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: що нового? /Остроумова О.Д., Пауков С.В., Жижина С.А. і др. //Русский медицинский журнал. - 2007. - Т.15, №20. - С. 21-23.
- European Society Kardiology guidelines of management arterial hypertension //J. Hypertension. - 2003. - Vol.21. - P. 1011-1053.
- Комбинированная терапия: возможности и перспективы в лечении артериальной гипертензии //Doctor. - 2005. - Т.2(28). - С. 30-33.

### КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Барало Р.П., Севастьянова Т.В., Левонька К.В., Басий Н.М., Мудрик А.О.

**Резюме.** Проведен анализ назначения гипотензивных препаратов больным гипертонической болезнью (ГБ) IIa ст. У 100% больных ГБ сочеталась с ИБС, у 12% (преимущественно мужчин) - с сахарным диабетом, у 56% (преимущественно женщин) - с гиперлипидемией. Возраст мужчин не превышал 45-55 лет, а женщин - 57-63 лет. Монотерапия назначалась 61% больных. Наиболее используемой группой гипотензивных препаратов были ИАПФ (лизиноприл, эналаприл), которыми лечились - 43% мужчин и 46% женщин. На втором месте по частоте назначался диуретик - индапамид, третью ступень занимали бета-блокаторы - метопролол, бисопролол, небіволол и наиболее редко назначался антагонист кальция - амлодипин. Комбинированная терапия назначалась как в виде фиксированных, так и нефиксированных комбинаций. Среди нефиксированных комбинаций чаще использовалась двухкомпонентная терапия в виде комбинации диуретика и ИАПФ или ИАПФ и бета-блокатора. Среди трехкомпонентных схем чаще назначали ИАПФ с диуретиком и бета-блокатором.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, лечение.

### CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE PRESCRIPTION OF HYPOTENSIVE THERAPY FOR THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Baralo R.P., Sevastyanova T.V., Levonka K.V., Basiy N.M., Mudruk A.O.

**Summary.** The analysis of the prescription of hypotensive therapy has been performed in patients with the II-a stage of idiopathic hypertension. It has been determined that arterial hypertension combined with the following diseases: ischemic heart-disease in 100% patients, diabetes mellitus in 12% (mainly men) and hyperlipidemia in 56% (mainly women). Men were 40-45 years old and women were 57-63 years old. Mono-therapy was destined in 61%. The most used group of hypotensive drugs was IACF (enalapril, lizinopril), which were used in 43% men and 46% women. Diuretic destined on the second place was indapamid, on the third place were beta-blockers - metoprolol, bisoprolol and rare was destined calcium antagonist - amlodipin. The combinative therapy

was used in the form of fixed and not fixed combinations. Two components therapy in the form of such combinations as a diuretic and IACF or IACF and beta-blockers was used among not fixed combinations. IACF with diuretics and beta-blockers were destined more frequently among three components scheme.

**Key words:** arterial hypertension, risk factors, treatment.

УДК: 615.37:616-018:616.5:616.9:615.838

## ІМУНОЛОГІЧНЕ І ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ШКІРИ ЗА УМОВ ДІЇ ПЕСТИЦИДІВ І РАДОНОВИХ ВАНН ЯК ФАКТОРІВ МАЛОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Пушкар М.С., Соловйова Л.О., Дякова О.В., Паламарчук О.В., Тереховська О.І., Кравчук В.В., Бобрук В.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** На лінійних щурах з Т-імунодефіцитом, після піврічного перорального введення малих доз пестицидів, шляхом комбінованих трансплантацій шкіри "з хвоста на хвіст" (галогенні, аутогенні, сингенні) від контрольних - основним групам і навпаки - основним групам та навпаки - встановлені чіткі аутоімунні механізми відторгнення. В іншому дослідженні показано, що дія такого фактору малої інтенсивності як радонові ванни, які використовуються з лікувальною метою, забезпечують накопичення в епідермісі аутоантігенів дегенеруючих клітин, і тим самим елементарно гальмують антигенпрезентуючу активність клітин епідермісу, обумовлюючи супресивну толерантність.

**Ключові слова:** шкіра, пестициди, радон.

### Вступ

Відомо, що численні патологічні процеси можуть супроводжуватися змінами нормального функціонування шкіри і її будови. Тепер вже стало відомо, що шкіра виконує суттєві функції в якості імунного органа в справі підтримання гомеостазу [Пратцель, Артман, 1991]. Дійсно у шкірі є клітинні і гуморальні складові імунної системи організму. Зокрема в епідермісі є свої макрофаги, як антигенпрезентуючі клітини - клітини Лангерганса (КЛ) і лімфоцити (переважно Т-клітини), а в дермі і гіподермі - макрофаги, Т- і В-лімфоцити, тучні клітини, плазмоцити. За даними згаданих авторів, епідерміс є органом імунної системи, що може стимулювати імунну відповідь, хоча взагалі активуючі або пригнічуючі сигнали на КЛ і дистинктивні популяції Т-лімфоцитів безумовно призводять чи до сенсibiliзації, чи до імунної толерантності. Пригнічення функцій КЛ обумовлює перевагу супресорного поля регуляції.

Щодо впливів на організм малих доз пестицидів, то з експериментів [Николаев и др., 1988; Пушкар та ін., 2002; Пушкар и др., 2004; Соловьева и др., 2005] і з клітинних обстежень континентів сільхозпрацівників що мали тривалий контакт з пестицидами [Мухтарова, 1990; Трахтенберг, 1997] відомо, що у тварин і людей однаково розвивається глибокий Т-імунодефіцит з активацією В-ланки імунітету, а також поліорганна аутоімунна патологія.

Що ж до дії на організм радонових ванн як малого радіаційного фактора, то до цього часу актуальними в науковому плані залишаються будь-які морфологічні дослідження з питань механізмів такої дії [Василенко, 1993; 2003; Конопляников, 1994; Розанов, Рейтарова, 1997; Квитницкая-Рыжова, Ступина, 2002; Соловьева и др., 2005].

### Матеріали та методи

В токсикологічних експериментах на щурах лінії Вістар

протягом шести місяців щоденно перорально вводили 1/1000 ЛД<sub>50</sub> пестицидів диквату, симазину, лінурану відповідно до дослідної групи. Для встановлення явища та відповідного механізму аутоімунних змін використовували метод антигенної провокації Т- і В-системи імунітету шляхом трансплантації шкіри з хвоста на хвіст [Зігль, 1987]. Контрольним щурам проводили трансплантацію алогенних, аутогенних лоскутків, а також сингенний від токсифікованих Т-імунодефіцитних щурів. Останнім трансплантували алогенні, аутогенні і сингенні від інтактних [лоскутки розмірами 0,5 x 0,5 см]. Спостерігали за реакцією відторгнення трансплантатів у всіх групах щурів (рис. 1). В експериментах з радоном одних щурів купали в радонових ваннах, інших - в простій воді з міського водогону, нагріваючи до 37-38°C. Проводили по 14 ванн, тривалістю 20 хв. через день за правилами курортного лікування. Досліджуючи загалом органи різних систем, брали для мікроскопічного вивчення й шкіру з живота і з хвоста купаних щурів. Парафінові зрізи в обох дослідженнях забарвлювали гематоксилін-еозином за методом Браше, толуїдиновим синім, а в експерименті з радоном ще азор-2-еозином, імпрегнували AgNO<sub>3</sub> за Футом.

### Результати. Обговорення

Для розвитку аутосенсibiliзації при пестицидній інтоксикації, існує два шляхи [Николаев и др., 1988]. Перший - дезагрегація власних білків плазми і клітин тканин і органів в результаті кон'югації з ними молекул пестициду як гаптена. При цьому антитіла, що утворюються у відповідь, можуть реагувати не тільки із зміненими тканинами, але і з нормальними тканинними білками. Остання подія кваліфікується як аутоагресія. Імунні і аутоімунні комплекси мають властивість ефективно каталізувати супероксидзалежні процеси. Комплекси антитіла з гаптеном також здатні формува-

was used in the form of fixed and not fixed combinations. Two components therapy in the form of such combinations as a diuretic and IACF or IACF and beta-blockers was used among not fixed combinations. IACF with diuretics and beta-blockers were destined more frequently among three components scheme.

**Key words:** arterial hypertension, risk factors, treatment.

УДК: 615.37:616-018:616.5:616.9:615.838

## ІМУНОЛОГІЧНЕ І ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ШКІРИ ЗА УМОВ ДІЇ ПЕСТИЦИДІВ І РАДОНОВИХ ВАНН ЯК ФАКТОРІВ МАЛОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Пушкар М.С., Соловйова Л.О., Дякова О.В., Паламарчук О.В., Тереховська О.І., Кравчук В.В., Бобрук В.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** На лінійних щурах з Т-імунодефіцитом, після піврічного перорального введення малих доз пестицидів, шляхом комбінованих трансплантацій шкіри "з хвоста на хвіст" (галогенні, аутогенні, сингенні) від контрольних - основним групам і навпаки - основним групам та навпаки - встановлені чіткі аутоімунні механізми відторгнення. В іншому дослідженні показано, що дія такого фактору малої інтенсивності як радонові ванни, які використовуються з лікувальною метою, забезпечують накопичення в епідермісі аутоантигенів дегенеруючих клітин, і тим самим елементарно гальмують антигенпрезентуючу активність клітин епідермісу, обумовлюючи супресивну толерантність.

**Ключові слова:** шкіра, пестициди, радон.

### Вступ

Відомо, що численні патологічні процеси можуть супроводжуватися змінами нормального функціонування шкіри і її будови. Тепер вже стало відомо, що шкіра виконує суттєві функції в якості імунного органа в справі підтримання гомеостазу [Пратцель, Артман, 1991]. Дійсно у шкірі є клітинні і гуморальні складові імунної системи організму. Зокрема в епідермісі є свої макрофаги, як антигенпрезентуючі клітини - клітини Лангерганса (КЛ) і лімфоцити (переважно Т-клітини), а в дермі і гіподермі - макрофаги, Т- і В-лімфоцити, тучні клітини, плазмоцити. За даними згаданих авторів, епідерміс є органом імунної системи, що може стимулювати імунну відповідь, хоча взагалі активуючі або пригнічуючі сигнали на КЛ і дистинктивні популяції Т-лімфоцитів безумовно призводять чи до сенсibiliзації, чи до імунної толерантності. Пригнічення функцій КЛ обумовлює перевагу супресорного поля регуляції.

Щодо впливів на організм малих доз пестицидів, то з експериментів [Николаев и др., 1988; Пушкар та ін., 2002; Пушкар и др., 2004; Соловьева и др., 2005] і з клітинних обстежень континентів сільхозпрацівників що мали тривалий контакт з пестицидами [Мухтарова, 1990; Трахтенберг, 1997] відомо, що у тварин і людей однаково розвивається глибокий Т-імунодефіцит з активацією В-ланки імунітету, а також поліорганна аутоімунна патологія.

Що ж до дії на організм радонових ванн як малого радіаційного фактора, то до цього часу актуальними в науковому плані залишаються будь-які морфологічні дослідження з питань механізмів такої дії [Василенко, 1993; 2003; Конопляников, 1994; Розанов, Рейтарова, 1997; Квитницкая-Рыжова, Ступина, 2002; Соловьева и др., 2005].

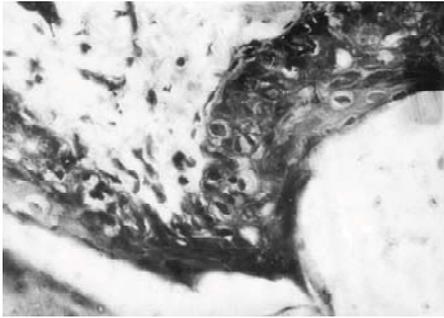
### Матеріали та методи

В токсикологічних експериментах на щурах лінії Вістар

протягом шести місяців щоденно перорально вводили 1/1000 ЛД<sub>50</sub> пестицидів диквату, симазину, лінурану відповідно до дослідної групи. Для встановлення явища та відповідного механізму аутоімунних змін використовували метод антигенної провокації Т- і В-системи імунітету шляхом трансплантації шкіри з хвоста на хвіст [Зігль, 1987]. Контрольним щурам проводили трансплантацію алогенних, аутогенних лоскутків, а також сингенний від токсифікованих Т-імунодефіцитних щурів. Останнім трансплантували алогенні, аутогенні і сингенні від інтактних [лоскутки розмірами 0,5 x 0,5 см]. Спостерігали за реакцією відторгнення трансплантатів у всіх групах щурів (рис. 1). В експериментах з радоном одних щурів купали в радонових ваннах, інших - в простій воді з міського водогону, нагріваючи до 37-38°C. Проводили по 14 ванн, тривалістю 20 хв. через день за правилами курортного лікування. Досліджуючи загалом органи різних систем, брали для мікроскопічного вивчення й шкіру з живота і з хвоста купаних щурів. Парафінові зрізи в обох дослідженнях забарвлювали гематоксилін-еозином за методом Браше, толуїдиновим синім, а в експерименті з радоном ще азор-2-еозином, імпрегнували AgNO<sub>3</sub> за Футом.

### Результати. Обговорення

Для розвитку аутосенсibiliзації при пестицидній інтоксикації, існує два шляхи [Николаев и др., 1988]. Перший - дезагрегація власних білків плазми і клітин тканин і органів в результаті кон'югації з ними молекул пестициду як гаптена. При цьому антитіла, що утворюються у відповідь, можуть реагувати не тільки із зміненими тканинами, але і з нормальними тканинними білками. Остання подія кваліфікується як аутоагресія. Імунні і аутоімунні комплекси мають властивість ефективно каталізувати супероксидзалежні процеси. Комплекси антитіла з гаптеном також здатні формува-



**Рис. 1.** Дистрофічні зміни в епідермоцитах, лімфоцити в епідермісі. 14 радонових ванн. Забарвлення: азур-2-еозином. x 400.

ти ферментативно-подібної структури з гідролітичною активністю. Вказані механізми їх продукти, сприяючи пошкодженню клітин, звичайно ж, прогресивно нарощують потенціал аутоімунізації і аутоагресії, що і забезпечує розвиток реакції ГЗТ, що виявляється в наших експериментах. Остання пояснюється також тим, що ТГЗТ можуть активуватися найрізноманітнішими антигенами, а також комплексом хімічна група плюс білки організму, що і відповідає взаємодії організму з пестицидами.

Другий шлях розвитку аутосенсibiлізації при пестицидній інтоксикації - можливу активацію клона "заборонених" лімфоцитів, необхідно перш за все звернутися до власних експериментів. Отож у всіх піддослідних щурів відбулося відторгнення аллогенних трансплантатів. У контрольних набагато раніше, ніж у Т-імунodefіцитних щурів.

У щурів, що перенесли шестимісячне пестицидне навантаження, спостерігалось відторгнення сингенних шкірних трансплантатів. А у контрольних щурів тієї ж лінії відторгалися клапти шкіри, пересажені їм від щурів основних груп. У другому випадку ефект відторгнення може бути обумовлений тим, що тканина шкіри щурів, що піддавалися дії пестицидів, набула нових антигенних властивостей за описаним вище механізмом і тому стала чужорідною сингеним реципієнтам, що не знали інтоксикації пестицидами. Що ж до відторгнення трансплантата, взятого у сингенних інтактних щурів і пересаженого щурам основних груп, то не залишається сумнівів, що в їх організмі в ході систематичної патогенної дії пестицидів відбулася згадана активація "заборонених" лімфоцитів. Гістологічно в наших умовах неможливо було виявити різницю клітинних кооперацій в області контактів тканин трансплантата і реципієнта в обох варіантах пересадки, що відмічене в роботі І.В.Лядової [1988] як факт невіршеності питання про переважну роль тієї або іншої популяції клітин у відторгненні трансплантата. Лімфоцитарна аутоагресія виявлена в наших дослідженнях також в печінці і головному мозку щурів.

Загальновідомо, що в організмі тварин і людини і в нормі існують так звані аутоагресивні В-лімфоцити, здатні при певних обставинах продукувати аутоантитіла навіть за наявності толерантних лімфоцитів. Але здатність В-лімфоцитів продукувати антитіла проти власних тканин пригнічується Т-супресорами. При зниженні кількості або функції останніх потенційно активні В-клітини починають реагувати на власні антигени, а антитіла, що з'являються, забезпечують розвиток аутоімунного захворювання. З іншого боку, при нормальній функції Т-супресорів активувати аутоагресивні В-лімфоцити може підвищена функція Т-хелперів, безумовно виявлена

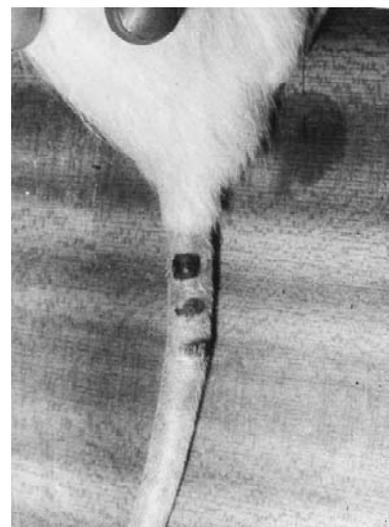
в наших експериментах.

У відповідь на три радонових ванни відбувається набухання клітин епідермісу. В базальному шарі чимало клітин мають світлу, немов би порожню цитоплазму та ущільнене ядро, що лежить посередині, або є притиснутим до плазмолемми. В окремих ділянках епідермісу клітини базального шару майже всі мають гіперхромне видовжене ядро в оточенні пухирцевоподібної цитоплазми. Відносно часто зустрічаються мітози. Більшість базальних епідермоцитів і клітин шипуватого шару великі, з рожевою, частково базофільною цитоплазмою. Ядра також досить великі, в них одне-два ядерця серед нуклеотидних гранул. У зернистому шарі клітини немов би загальмовують процес зроговіння.

Під мембраною помітне розширення лімфатичних капілярів, ендотелій котрих перебуває у стані набухання. Безпосередньо біля базальної мембрани в дермі локалізуються лімфоцити, подекуди ці клітини проникли у епідерміс. Групами розташовуються дермальні макрофаги й фібробласти. Близько до базальної мембрани підходять тучні клітини, у яких слід відзначити досить активний процес дегрануляції.

Сім радонових ванн учиняють значно помітніші зміни у епідермісі. За ступенем виразності вони мозаїчні. Найчастіше зустрічаються крупні клітини, цитоплазма яких зовсім світла, майже прозора, ядра ущільнені, пікнотизовані. Здебільшого це епітеліоцити базального шару. Однак і у шипуватому шарі більшість складають клітини, що мають таку саму цитоплазму. У зернистому шарі багато клітин мають гідраційно змінену пухирцевоподібну цитоплазму, пікнотизовані ядра з конденсованим хроматином. В базальних епідермоцитах помітні незвичайні фігури мітозу, що відповідають поняттю про так звані "абортивні" мітози, або мітози, що зупинилися. До речі, причиною їх є дія мітотичних отрут, різних токсинів, іонізуюче випромінювання. У дермі суттєво зростає кількість лімфоцитів. Під впливом водних ванн ефект гідрації цитоплазми епідермальних клітин дуже слабкий, визначається наявність проліферативного компоненту дрібновогнищцевого характеру, а у дермі місцями накопичуються макрофаги, фібробласти, тучні клітини.

Чотирнадцять радонових ванн обумовлюють поширену вакуольну дистрофію епідермоцитів, збагачення дерми лімфоцитами та проникнення їх у епідерміс. Відсутній проліферативний компонент (рис. 2). Епідерміс тварин, що отримували повний курс водних процедур, гістологічно збережений,



**Рис. 2.** Загальний вигляд "вікон" з трансплантатами (хвіст щура).

рідко клітини у стані гідропічної дистрофії, лише в дермі спостерігаються поодинокі лімфоцити.

Таким чином, реакція шкіри піддослідних щурів на радонові впливи у вигляді ванного курсу має специфічний імунний характер із гальмуванням та відсутністю проліферативних процесів. Каскад альтеративних змін у епідермісі, а також клітинні ознаки дійсно імунних реакцій у відповідях шкіри на періодичні радонові впливи неодмінно має відбитися найсуттєвішим чином на імунному статусі організму [Соловьева и др., 2005]. Масштабна, але не тотальна деградація епідермоцитів під впливом радіоактивних альфа-частинок радона, мабуть, обумовлює відносно обвальне тимчасове зростання вільних антигенів у епідермісі. Ця новоутворена імунологічна обставина є найпростішою умовою для настання набутішої толерантності через неможливість реагування антигенпрезентуючих макрофагів (клітин Лангерганса) на таку масу аутоантигену. Тому й слід погодитися з думкою Ч.А.Пратцеля і К.Артмана [1991] про те, що дія радону дійсно гальмує активність клітин, але саме у такий спосіб. Щодо наслідків періодичних впливів водних ванн у тій же кількості,

то можна стверджувати, що реакція шкіри характеризується тимчасовими слабко вираженими змінами типу вакуольної дистрофії, компенсаторними проліферативними процесами в епідермісі та зовсім помірною кооперацією деяких ефекторних клітин у дермі.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Малі дози хімічних речовин таких, як пестициди, що можуть щоденно потрапляти до організму у залишкових кількостях з продуктами харчування і з питною водою, потенційно здатні ініціювати поліоргани аутоімунні патологічні процеси, в тому числі і в шкірі.

2. Дія лікувального курсу радонових ванн як малих доз радіації викликає у шкірі помірне руйнування епідермоцитів з накопиченням їх аутоантигенів, через блокаду макрофагів Лангерганса, кількість яких забезпечує розвиток супресорного ефекту з боку епідермальних і дермальних лімфоцитів.

Ці факти заслуговують не аби якої уваги і потребують більш досконалого аналізу й наукових доробок у майбутньому.

### Література

- Василенко И.Я. Медико-биологические эффекты облучения (малые дозы) // Мат. III съезда по радиационным исследованиям. - Киев, 2003. - С. 136.
- Василенко И.Я. Радиобиологические проблемы малых доз радиации // Военно-мед. ж. - 1993. - №4. - С. 28-32.
- Деформації структур тимуса, селезінки і міокарду дорослих щурів за умов хронічної пестицидної інтоксикації / Пушкар М.С., Кравчук В.В., Соловйова Л.О та ін. // Вісник морфології. - 2002. - Т.8, №2. - С. 113-115.
- Зигль Э. Трансплантация кожи: пер с нем. // Имунологические методы / Под ред. Г.Фримеля. - М.: Медицина, 1987. - С. 348-354.
- К вопросу об иммуногенной составляющей в лечебном действии радоновых ванн / Л.А.Соловьева, М.С.Пушкар, Т.Н.Киселева, Е.Л.Церковнюк / Современные проблемы клинической патоморфологии: Тезисы Всерос. конф. - СПб, 2005. - С. 244-246.
- Квитницкая-Рыжова Т.Ю., Ступина А.С. Возрастные ультра-структурные особенности гисто-гематических барьеров при действии факторов, ускоряющих процессы старения // Мат. II Міднародн. конф. - Київ, 2002. - С. 134-136.
- Конопляников А.Г. Отдаленные эффекты малых доз ионизирующей радиации // Тез. докл. Всесоюзн. конф. по действию малых доз ионизирующей радиации. - К., 1994. - С. 14.
- Лядова И.В. Роль цитотоксических лимфоцитов и эффекторов гиперчувствительности замедленного типа в отторжении аллотрансплантатов // Имунология. - 1988. - №4. - С. 9-14.
- Мухтарова Н.Д. Методические подходы к диспансеризации при изучении отдаленных последствий контакта человека с пестицидами // Актуальные вопр. токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов. - Киев, 1990. - С. 195-196.
- Николаев А.И., Каценович Л.А., Атабаев Ш.Т. Пестициды и иммунитет. - Ташкент: Медицина, 1988. - 118 с.
- Пратцель Ч.А., Артман К. Бальнеотерапия и иммунный статус кожи // Вопросы курортологии. - 1991. - №2. - С. 13-21.
- Результаты антигенной провокации Т- и В систем иммунитета у крыс после развития Т-иммунодефицита пестицидного генеза / М.С.Пушкар, Л.А.Соловьева, В.В.Кравчук, А.П.Король // Biomedical and Biosocial Anthropolgy. - 2004. - №2. - С. 73-74.
- Розанов В.А., Рейтарова Т.Э. Оцінка біологічного статусу експериментальних тварин при малих дозах іонізуючого випромінювання // Укр. радіологічний журнал. - 1997. - Т.5, №1. - С. 50-59.
- Трахтенберг И.М. Проблемы токсического воздействия малой интенсивности - дань творческому романтизму прошлого или необходимость, диктуемая реалиями настоящего? // Токсикологический вестник. - 1997. - №1. - С. 6-11.

### ИМУНОЛОГИЧЕСКОЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖИ ПРИ УСЛОВИИ ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ И РАДОНОВЫХ ВАНН КАК ФАКТОРОВ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

**Пушкар М.С., Соловьева Л.А., Дякова О.В., Паламарчук О.В., Тереховская Е.И., Кравчук В.В., Бобрук В.П.**  
**Резюме.** На линейных крысах с Т-иммунодефицитом, после полугодового перорального введения малых доз пестицидов, путем комбинированных трансплантаций кожи с "хвоста на хвост" (аллогенные, аутогенные, сингенные) от контрольных - основным группам и наоборот - установлены четкие аутоиммунные механизмы отторжения. В другом исследовании показано, что действие такого фактора малой интенсивности как радоновые ванны, использующиеся в лечебных целях, обеспечивает накопление в эпидермисе аутоантигенов дегенерировавших клеток, и тем самым элементарно тормозит антигенпрезентирующую активность клеток эпидермиса, обуславливая супрессивную толерантность.  
**Ключевые слова:** кожа, пестициды, радон.

### IMMUNOLOGICAL AND HISTOLOGICAL RESEARCH OF A SKIN IN CASE OF ACTION OF PESTICIDES AND RADON BATHES AS FACTORS OF SMALL INTENSIVENESS

**Pushkar M.S., Solovyova L.A., Dyakova O.V., Palamarchuk O.V., Terekhovskaya E.I., Kravchuk V.V., Bobruk V.P.**

**Summary.** *It has been revealed obvious autoimmune mechanisms of rejection in rats with T-immune deficits which were given small doses of pesticides during six months by the way of combinative transplantation of the skin from "tail onto tail" (allogenus, autogenous, syngenus) from control to main groups and on the contrary. Another research showed that the action of such factor of small intensiveness as radon bathes used for treatment provides a store of autogenic degenerative cells in the epidermis and decreases antigen-representative activity of epidermal cells and makes available suppressive tolerance.*

**Key words:** *skin, pesticides, radon.*

УДК: 615.322.015.11

## ОЦІНКА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ І ХРОМОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Безверха І.С., Пантелеймонова Т.М., Заїка М.У., Шарабура Л.Б., Хиля В.П.**

Інститут геронтології АМН України (вул. Вишгородська, 67, м. Київ, Україна, 04114)

**Резюме.** *Проведений первинний фармакологічний скринінг нових модифікованих кумаринів і хромонів за тестами взаємодії з апоморфіном, нікотинном та барбітуратами з метою виявлення нейротропної активності. Встановлено сполуки, у яких за результатами скринінгу можна прогнозувати холінолітичні властивості. Обґрунтована доцільність подальшого доклінічного вивчення похідних кумарину і хромону, як перспективних для створення нових лікарських засобів.*

**Ключові слова:** *модифіковані кумарини і хромони, нейротропна дія, доклінічне вивчення.*

### Вступ

Модифікація структури існуючих лікарських речовин або цілеспрямований синтез сполук із заданими фармакологічними властивостями є одним з методів створення нових лікарських препаратів. Тому дослідження біологічної активності нових продуктів хімічного синтезу представляє значний інтерес як з боку пошуку нових лікарських засобів, так і з боку вивчення їх токсикологічних і фармакологічних властивостей. Незважаючи на значний масив даних наукової літератури щодо виділення, дослідження та практичного використання речовин з класу кумаринів і хромонів в якості ліків різного типу фармакологічної дії, залишається малодослідженим аспект пошуку серед цих фенольних сполук нейроактивних речовин. Посиланням до такого пошуку є те, що серед лікарських рослин, які застосовуються як заспокійливі (валеріана, хміль, фенхель, пустирник, ромашка) або тонізуючі засоби (чай китайський) знайдено флавонові глікозиди, флавоноїди, фуранохромони, кумарини та їх похідні [Гаммерман і др., 1990]. Кумарини остенол, остехол, архіцин, ороселон та інші входять до складу таких лікарських рослин, як дягель лікарський, який позитивно впливає на ЦНС і в народній медицині застосовується при іпохондрії, нервовому виснаженні, епілепсії, істерії, безсонні тощо Гаммерман і др., 1990]. Серед природних фенольних сполук та їх синтетичних аналогів зустрічаються сполуки зі спазмолітичною, гіпотензивною, бета-адреноблокуючою, антиконвульсантною, нейрореплетивною дією [Архипова і др., 1982; Афонин, 1982; Артур і др., 1986]. У зв'язку з цим метою даного дослідження було проведення первинного скринінгу та пошук сполук з нейротропною активністю серед нових синтетичних похідних кумаринів і хромонів.

### Матеріали та методи

Об'єктом вивчення була група речовин (конденсовані кумарини, азольні похідні кумарину та хромону, тіазольні аналоги ізофлавонів), синтезованих на кафедрі хімії природ-

них сполук Київського національного університету ім. Т.Шевченка. Досліди виконано на білих мишах та щурах лінії Вістар. В кожній групі утримувалось по 7-10 тварин.

Можливість прогнозу нейротропної дії на етапі первинного скринінгу ґрунтувалась на здатності нових сполук в експерименті на тваринах зменшувати спонтанну рухову активність, посилювати ефекти наркозних і снодійних засобів, виявляти антагонізм з апоморфіном, впливаючи на температуру тіла та апоморфінову стереотипію, пригнічувати елементарні форми невротичних розладів, що виникають у тварин в умовах експериментального стресу. Для виявлення нейротропної активності проводили тести взаємодії з апоморфіном, наркотичною (гексенал, тіопентал) та судомною (нікотин) речовинами [Гацура, 1974; Комісаров, Тихонов, 2001], а також вивчали поведінкові реакції у "відкритому полі" та піднятому хрестоподібному лабіринті (ПХЛ) [Буреш і др., 1992; Калуев, 1998].

Всі сполуки вводили тваринам одноразово внутрішньо-ошлунково на 2% крохмальному гелі в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub>.

Поведінковий тест у "відкритому полі", що характеризує рухову активність і емоційне вираження тварин проводили в апараті Холла на щурах. Тест у ПХЛ застосовували як адекватну й специфічну модель для оцінки тривожності шурів. Протягом 4 хв. перебування тварини у ПХЛ реєстрували час, проведений твариною у відкритих променях лабіринту й число виходів у відкриті і закриті промені лабіринту. Вертикальну дослідницьку активність визначали за кількістю вертикальних стійок, оцінку ризику - за кількістю зазирань вниз із кінців закритих променів. Відношення кількості заходів у відкриті промені ПХЛ до загальної кількості заходів у відкриті та закриті промені вважали показником анксиолітичної активності [Greenshaw et al., 1988].

Вплив на гіперкінез, викликаний введенням нікотину застосовували як показник транквілізуючої дії, а також для виявлення холінолітичної активності. Нікотин у дозі 10 мг/кг

**Summary.** *It has been revealed obvious autoimmune mechanisms of rejection in rats with T-immune deficits which were given small doses of pesticides during six months by the way of combinative transplantation of the skin from "tail onto tail" (allogenus, autogenus, syngenus) from control to main groups and on the contrary. Another research showed that the action of such factor of small intensiveness as radon bathes used for treatment provides a store of autogenic degenerative cells in the epidermis and decreases antigen-representative activity of epidermal cells and makes available suppressive tolerance.*

**Key words:** *skin, pesticides, radon.*

УДК: 615.322.015.11

## ОЦІНКА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ І ХРОМОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Безверха І.С., Пантелеймонова Т.М., Заїка М.У., Шарабура Л.Б., Хиля В.П.**

Інститут геронтології АМН України (вул. Вишгородська, 67, м. Київ, Україна, 04114)

**Резюме.** *Проведений первинний фармакологічний скринінг нових модифікованих кумаринів і хромонів за тестами взаємодії з апоморфіном, нікотинном та барбітуратами з метою виявлення нейротропної активності. Встановлено сполуки, у яких за результатами скринінгу можна прогнозувати холінолітичні властивості. Обґрунтована доцільність подальшого доклінічного вивчення похідних кумарину і хромону, як перспективних для створення нових лікарських засобів.*

**Ключові слова:** *модифіковані кумарини і хромони, нейротропна дія, доклінічне вивчення.*

### Вступ

Модифікація структури існуючих лікарських речовин або цілеспрямований синтез сполук із заданими фармакологічними властивостями є одним з методів створення нових лікарських препаратів. Тому дослідження біологічної активності нових продуктів хімічного синтезу представляє значний інтерес як з боку пошуку нових лікарських засобів, так і з боку вивчення їх токсикологічних і фармакологічних властивостей. Незважаючи на значний масив даних наукової літератури щодо виділення, дослідження та практичного використання речовин з класу кумаринів і хромонів в якості ліків різного типу фармакологічної дії, залишається малодослідженим аспект пошуку серед цих фенольних сполук нейроактивних речовин. Посиланням до такого пошуку є те, що серед лікарських рослин, які застосовуються як заспокійливі (валеріана, хміль, фенхель, пустирник, ромашка) або тонізуючі засоби (чай китайський) знайдено флавонові глікозиди, флавоноїди, фуранохромони, кумарини та їх похідні [Гаммерман і др., 1990]. Кумарини остенол, остехол, архіцин, ороселон та інші входять до складу таких лікарських рослин, як дягель лікарський, який позитивно впливає на ЦНС і в народній медицині застосовується при іпохондрії, нервовому виснаженні, епілепсії, істерії, безсонні тощо Гаммерман і др., 1990]. Серед природних фенольних сполук та їх синтетичних аналогів зустрічаються сполуки зі спазмолітичною, гіпотензивною, бета-адреноблокуючою, антиконвульсантною, нейрореплетивною дією [Архипова і др., 1982; Афонин, 1982; Артур і др., 1986]. У зв'язку з цим метою даного дослідження було проведення первинного скринінгу та пошук сполук з нейротропною активністю серед нових синтетичних похідних кумаринів і хромонів.

### Матеріали та методи

Об'єктом вивчення була група речовин (конденсовані кумарини, азольні похідні кумарину та хромону, тіазольні аналоги ізофлавонів), синтезованих на кафедрі хімії природ-

них сполук Київського національного університету ім. Т.Шевченка. Досліди виконано на білих мишах та щурах лінії Вістар. В кожній групі утримувалось по 7-10 тварин.

Можливість прогнозу нейротропної дії на етапі первинного скринінгу ґрунтувалась на здатності нових сполук в експерименті на тваринах зменшувати спонтанну рухову активність, посилювати ефекти наркозних і снодійних засобів, виявляти антагонізм з апоморфіном, впливаючи на температуру тіла та апоморфінову стереотипію, пригнічувати елементарні форми невротичних розладів, що виникають у тварин в умовах експериментального стресу. Для виявлення нейротропної активності проводили тести взаємодії з апоморфіном, наркотичною (гексенал, тіопентал) та судомною (нікотин) речовинами [Гацура, 1974; Комісаров, Тихонов, 2001], а також вивчали поведінкові реакції у "відкритому полі" та піднятому хрестоподібному лабіринті (ПХЛ) [Буреш і др., 1992; Калуев, 1998].

Всі сполуки вводили тваринам одноразово внутрішньо-ошлунково на 2% крохмальному гелі в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub>.

Поведінковий тест у "відкритому полі", що характеризує рухову активність і емоційне вираження тварин проводили в апараті Холла на щурах. Тест у ПХЛ застосовували як адекватну й специфічну модель для оцінки тривожності шурів. Протягом 4 хв. перебування тварини у ПХЛ реєстрували час, проведений твариною у відкритих променях лабіринту й число виходів у відкриті і закриті промені лабіринту. Вертикальну дослідницьку активність визначали за кількістю вертикальних стійок, оцінку ризику - за кількістю зазирань вниз із кінців закритих променів. Відношення кількості заходів у відкриті промені ПХЛ до загальної кількості заходів у відкриті та закриті промені вважали показником анксиолітичної активності [Greenshaw et al., 1988].

Вплив на гіперкінез, викликаний введенням нікотину застосовували як показник транквілізуючої дії, а також для виявлення холінолітичної активності. Нікотин у дозі 10 мг/кг

вводили підшкірно через 60 хв. після введення досліджуваної сполуки. Ефект нікотину та вплив на нього похідних оцінювали в балах [Захарія, 1974]. Як еталонний препарат використовували нейрореплетик аміназин, який виявляє антагонізм з ніотином, викликаючи протисудомну дію.

Апоморфінову гіпотермію у мишей викликали внутрішньочеревним введенням апоморфіну (20 мг/кг) через 60 хв. після введення тестованої сполуки. Вивчали вплив сполук на показники ректальної температури та їх дію на розвиток стереотипії [Лагин, Самсонова, 1968; Щелкунов, 1968]. Температуру тіла у мишей вимірювали за допомогою електротермометра типу ТСМ-2 з термістерним датчиком.

Одержані результати піддавали статистичній обробці з застосуванням t-критерію Стюдента [Беленький, 1964].

### Результати. Обговорення

Проведені дослідження показали, що ряд сполук виявляють ознаки впливу на центральну і периферичну нервову систему лабораторних тварин. Так, після введення сполук 19 і 20 у щурів збільшувалась горизонтальна рухова активність у "відкритому полі" - кількість перетнутих квадратів збільшувалась з  $32,0 \pm 8,5$  до  $56,7 \pm 7,1$  та з  $25,0 \pm 6,0$  до  $49,9 \pm 5,0$  ( $p < 0,05$ ) відповідно. Збільшення переміщень по площині в умовах незнайомого середовища може свідчити про збільшення тривожності тварин та посилення їх збудливості [Буреш и др., 1991].

Поведінкові показники у ПХЛ свідчать, що серед досліджених сполук є речовини з анксиолітичною і анксиогенною дією. Так, сполуки 01, 02, 03, 06, 11, 22, 24, 28 виявляли виразну фармакологічну дію з ознаками анксиолітичного (анксиогенного) ефекту, що виражалася модуляцією емоційної реактивності: кількість заходів у відкриті промені ПХЛ збільшувалась під дією похідних 01 - у 2,4 рази, 02 - у 1,4 рази, 03 - у 2,5 рази, 04 - у 1,5 рази у порівнянні з контролем. Збільшення числа виходів тварин у відкриті промені під дією похідних кумаринів належить оцінювати як показник, що відображає ступінь корекції рухової загальмованості, яка обумовлена страхом [Гацура, 1974]. Так, під дією сполук 01, 02, 03, 06, 09 час перебування тварин на відкритій площині вірогідно зростає, що може свідчити про зменшення природного страху перед відкритим простором.

Число вертикальних стійок є індикатором депримиючого ефекту сполуки, що вивчається, її впливу на процеси активної дослідницької поведінки. Стимулювали вертикальну дослідницьку активність тварин, збільшуючи кількість вставань, сполуки 01 (на 98%), 18 (на 62%), 23 (на 47%), 29 (на 27%); значно гальмували цей показник речовини 10, 11, 12, 15, 20 (на 55-75%).

При аналізі показників оцінки ризику активність виявлено у сполук 03 і 04: кількість зазирань вниз з кінців закритих променів збільшилася порівняно з контролем відповідно на 68% та 64%. Деякі з похідних, незважаючи на пригнічення ними емоційних реакцій,

**Таблиця 1.** Показники протисудомної дії похідних кумарину і хрому при ніотиновому гіперкінезі у мишей.

Група тварин	Латентний період судом, с	Сила судом		Загибло тварин, %
		бали	%	
Контроль (нікотин, 10 мг/кг)	140±45	3,5±0,4	100	14,3
Аміназин, 30 мг/кг	106±39	2,0±0,6*	50	0
01	180±41	1,4±0,6*	40	14,3
02	120±9	1,2±0,3*	34	0
02'	-	0,8±0,2*	23	0
17	128±14	3,9±0,1	108	0
18	138±25	3,9±0,1	108	14,3
19	37±4*	4,0±0	111	100,0
20	86±30*	4,0±0	111	50,0
25	162±14	4,0±0	111	16,7
27	123±37	3,9±0,1	108	43,0

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

збільшували величину показників оцінки ризику. Підвищували дослідницьку активність тварин сполуки 11 (на 74%), 12 (на 107%), 13 (на 113%), 14 (на 88%), 15 (на 75%); знижували цей показник сполуки 17 (на 42%), 20 (на 41%), 22 (на 62%), 24 (на 58%).

Результати дослідження впливу похідних кумарину і хрому на ніотиновий гіперкінезі у мишей показали, що виразне послаблення ніотинового гіперкінезу виявили сполуки 01, 02 і 02', які зменшували силу судом на 60, 66 та 77% відповідно порівняно з контролем, що відповідало ефекту аміназину (табл. 1).

При цьому речовини 02 і 02', як і аміназин, повністю запобігали загибелі мишей. Тенденцію до послаблення гіперкінезу виявили похідні 04, 07, 08, які зменшували силу судом на 36, 28 і 29% у порівнянні з контролем, однак результати не досягали статистично вірогідних значень.

Дію протилежної спрямованості при ніотиновому гіперкінезі зафіксовано для сполук 17, 18, 19, 20, 25, 27, після введення яких у 100 % випадків розвинулися судоми силою в 4 бали. Крім того у групах тварин, яким вводили сполуки 19 і 20 латентний період судом скорочувався відповідно в 4 і 1,6 рази, а судомні напади призвели до загибелі відповідно

**Таблиця 2.** Динаміка апоморфінової гіпотермії у мишей після введення похідних кумарину і хрому.

Група тварин	Ректальна температура, t°C					
	до введення	після введення сполуки	після введення апоморфіну			
			30 хв.	90 хв.	150 хв.	210 хв.
Контроль	37,1±0,1	36,9±0,2	33,2±0,3*	33,4±0,5*	34,7±0,7*	36,0±0,2*
02	37,6±0,3	36,3±0,3*	30,2±0,1*	30,2±0,2	33,6±0,6*	35,3±0,6*
02'	38,1±0,1	37,0±0,4*	32,0±0,5*	34,9±0,2*	35,7±0,2*	-
12	37,9±0,3	36,0±0,2	30,7±0,5*	32,7±0,6*	35,1±0,6*	36,1±0,1*
23	37,5±0,3	35,7±0,3*	31,8±0,4*	31,3±0,4*	33,5±0,4*	35,4±0,3*
24	37,9±0,3	35,9±0,6*	31,1±0,6*	34,7±0,5*	35,4±0,6*	-
27	37,5±0,2	36,0±0,2*	31,9±0,4*	31,5±0,4*	33,7±0,4*	35,4±0,4*

**Примітка:** \* -  $p < 0,001$  у порівнянні з вихідною температурою.

**Таблиця 3.** Показники потенціуючої дії похідних кумарину і хромону на снодійний ефект гексеналу у щурів.

Група тварин	Латентний період сну, хв.	Тривалість сну	
		хв.	%
Контроль (гексенал, 60 мг/кг)	3,6±0,7	35,0±2,3	100
02	3,0±0,1	57,3±8,9*	164
11	2,4±0,3	57,6±6,8*	165
12	2,0±0,3	51,0±4,8*	146
23	1,6±0,5	79,0±15,1*	226
24	2,6±0,3	53,4±3,0*	153
27	2,4±0,5	75,0±2,9*	214

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

100% і 50% тварин. Тобто, за результатами даного дослідження сполуки 01, 02 і 02' виявили протисудомну дію, а сполуки 19, 20 та в меншому ступені 17, 18, 19, 20, 25, 27 потенціювали ефект нікотину, тобто виявляли аналептичну нікотиноподібну дію.

Відомо, що апоморфін викликає у тварин гіпотермію, а речовини, що діють на центральну нервову систему можуть не впливати, зменшувати або збільшувати гіпотермію. Антидепресанти, не залежно від дози, вірогідно зменшують гіпотермічну дію апоморфіну, нейролептики також зменшують апоморфіновий ефект, однак їх дія чітко залежить від дози.

Як свідчать одержані дані, ще до введення апоморфіну сполуки 2, 2', 23, 24 і 27 призводили до вірогідного зниження ректальної температури у мишей порівняно з контролем. Після введення апоморфіну протягом 30-210 хв. спостереження спостерігалось чітке посилення цими сполуками гіпотермічного ефекту апоморфіну (табл. 2).

Після введення апоморфіну стереотипні рухи головою (феномен апоморфінової стереотипії) реєструвались як у контрольних тварин (у 4 із 7), так і в мишей, що одержували сполуки 23 (у 4 із 7 тварин), 2 і 2' (у 3 із 7), а також 12, 24 і 27 (у 2 із 7). За показником тривалості апоморфінової стереотипії вірогідної різниці між дослідними групами та контролем не встановлено. За одержаними результатами можна прогнозувати, що сполуки 2, 2', 12, 23, 24, 27 мають властивості проявляти виражену центральну дію з ознаками холінолітичної активності. Те, що сполуки не запобігали апоморфіновій стереотипії, також дозволяє прогнозувати у них антихолінергічну (холінолітичну) активність.

Однією з характерних властивостей речовин, що впливають на центральну нервову систему, є їх здатність подовжувати або скорочувати тривалість наркотичного сну у експериментальних тварин, що використовується для диференціювання типу нейроактивності. В дослідях на щурах, яким вводили тіопентал натрію після попереднього введення спо-

луку 2, 24 і 27 у сублетальних дозах, що складають 1/10 і 1/20 від  $LD_{50}$ , встановлено, що сполуки настільки потенціують наркотичний ефект тіопенталу натрію, що снодійна доза його для щурів ставала летальною.

Сполуки 2, 11, 12, 23, 24 і 27 посилювали також дію гексеналу (60 мг/кг внутрішньочеревно) у щурів, впливаючи як на латентний період сну, так і на його тривалість. Сполуки 2, 11, 12 і 24 збільшували тривалість сну в 1,5-1,7 рази, сполуки 23 та 27 - у 2,0 і 2,3 рази, при цьому тривалість наркотичного ефекту збільшувалась як за рахунок більш раннього засинання, так і за рахунок пізнішого просинання щурів. Після введення сполук 12 і 23 тварини входили в "бокове" положення майже вдвічі швидше, ніж після введення одного гексеналу (табл. 3).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. З метою пошуку нових біологічно активних сполук проведено простий фармакологічний скринінг 38 похідних кумарину та хромону за тестами взаємодії, а саме вплив на апоморфінову гіпотермію і апоморфінову стереотипію, взаємодію з наркозними препаратами і вплив на тривалість тіопенталового та гексеналового сну, а також вплив на розвиток нікотинового гіперкінезу для диференціювання виду нейротропної активності.

2. Встановлено, що сполуки 02 і 02', 12, 19, 23, 24, 27 самостійно викликали зниження ректальної температури та посилювали апоморфінову гіпотермію у мишей, не впливаючи суттєво на апоморфінову стереотипію.

Сполуки 23 і 24 потенціювали наркотичну дію тіопенталу натрію, таким чином, що снодійна для щурів доза препарату ставала летальною, а 02, 11, 12, 23, 24, 27 потенціювали дію гексеналу, скорочуючи латентний період сну і збільшуючи його тривалість у 1,5-2,3 рази.

4. При нікотинівому гіперкінезі у мишей сполуки 02 і 02' зменшували кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та зменшували силу судом майже в 4 рази. Сполуки 11, 12, 19, 23, 24, 27 у вивчених дозах не послаблювали, але й не посилювали гіперкінез.

5. Аналіз одержаних результатів свідчить, що за здатністю викликати анксиолітичний ефект, посилювати апоморфінову гіпотермію, потенціювати дію наркотичних речовин та послаблювати (або не впливати) на нікотинівий гіперкінез у сполук 01, 02, 02', 11, 12, 19, 23, 24, 27 можна прогнозувати транквілізуючі властивості.

Цим речовинам властиві також ознаки холінолітичної (антихолінергічної) активності. Виконані дослідження свідчать про перспективність подальшого доклінічного вивчення вказаних похідних кумарину і хромону з метою розробки на їх основі нових лікарських засобів нейротропної дії.

### Література

Афонин Н.В. Анализ бета-блокаторного действия нового производного кумарина // Влияние факторов внешней среды на здоровье человека. - Л., 1982. - С. 6-8.  
 Беленький М.Л. Элементы количествен-

ной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 148 с.  
 Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - Москва: Высшая школа, 1991. -

400 с.

Влияние синтетических фенолов на активность головного мозга, состав и структуру синапсомальных мембран крыс линии КМ при аудиогенной эпилепсии / Г.В.Архипова,

- Бурлакова Е.Б., Федорова И.Б. и др. //Четвертая Всесоюзная конференция по фенольным соединениям (Тез.- докл.). - Ташкент, 1982. - С. 6-7.
- Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмельевский А.А. Лекарственные растения. - М.: Высшая школа, 1990. - 538 с.
- Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974. - 142 с.
- Захария Е.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. - Киев: Здоров'я, 1974. - 198 с.
- Калуев А.П. Стресс, тревожность, поведение. - Киев, 1998. - 112 с.
- Комісаров І.В., Тіхонов В.Н. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації /За ред. О.В.Стефанова. - Київ, 2001. - С. 352-360.
- Лاپин І.П., Самсонова М.Л. Апоморфиновая гипотермия у мышей и влияние на нее адренергических и серотонинергических агентов // Фармакол. и токсикол. - 1968. - №5. - С. 563-567.
- Поиск нейролептиков среди конденсированных гетероциклов /Артюров М.А., Фатеев В.А., Брице М.А. и др. //Всесоюзный симпозиум "Химия, фармакология и клиника нейролептиков". - Тарту, 1986. - С. 21-23.
- Щелкунов Е.Л. Фармакологические эффекты апоморфина на мышах как тесты для дифференцирования антидепрессантов, холинолитиков и нейролептиков //Фармакол. и токсикол. - 1968. - №5. - С. 559-563.
- Greenshaw A.J., Nguyen I.V., Sanger D.J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action. - Neuromethods. Hamana press, Clinton, NJ, 1988. - P. 379-427.

#### ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА И ХРОМОНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Безверхая И.С., Пантелеймонова Т.Н., Заика М.У., Шарабура Л.Б., Хиля В.П.*

**Резюме.** Проведен первичный фармакологический скрининг новых модифицированных кумаринов и хромонов по тестам взаимодействия с апоморфином, никотином и барбитуратами с целью выявления нейротропной активности. Установлены соединения, у которых по результатам скрининга можно прогнозировать холинолитические свойства. Обоснована целесообразность дальнейшего доклинического изучения производных, как перспективных для создания новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** модифицированные кумарины и хромоны, нейротропное действие, доклиническое изучение.

#### ESTIMATION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW COUMARIN AND CHROMONE DERIVATIVES AS POTENTIAL MEDICINES

*Bezverhaya I.S., Panteleymonova T.N., Zaika M.U., Sharabura L.B., Hilya V.P.*

**Summary.** The research consisted in primary pharmacological screening of modified coumarines and chromones on the basis of their interaction with apomorphine, nicotine and barbiturates, and was accomplished to detect their neurotrophic effect. The screening allowed us to find compounds, which probably had cholinolytic characteristics. The research substantiated the expediency of further preclinical study of these derivatives and showed that they were quite perspective to be used in creation of new medicines.

**Key words:** modified coumarines and chromones, neurotrophic effect, preclinical study.

УДК: 614:616.248-071

### ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗА ДАНИМИ ОПИТУВАЛЬНИКА SF-36

*Бездітко Н.В., Лапшина Л.А., Прохоренко О.В.*

Кафедра фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002), кафедра госпітальної терапії, клінічної імунології та алергології Харківського Національного медичного університету (пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61058)

**Резюме.** Проведено дослідження параметрів якості життя за шкалами міжнародного загального опитувальника SF-36 у здорових осіб зрілого віку та хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено, що якість життя хворих у порівнянні зі здоровими особами знижена, при цьому, як у здорових, так і у хворих існують певні гендерні особливості різних параметрів якості життя.

**Ключові слова:** якість життя, гіпертонічна хвороба, гендерні особливості.

#### Вступ

Більшість захворювань впливають не лише на фізичний стан людини, а також на емоційні реакції, психологію поведінки, змінюють його соціальну активність. В багатьох випадках, особливо при хронічних захворюваннях, навіть при умові позитивних змін лабораторних та клінічних показників під впливом терапії людина не відчуває себе повністю здоровою й повноцінною в суспільстві внаслідок емоційного або психологічного дискомфорту, що зберігається. Інформація щодо психологічних та соціальних проблем, які з'являються в житті людини внаслідок захворювання, значно важче, ніж клінічні

ознаки захворювання, контролюється лікарем. Для оцінки ряду характеристик індивідуума, які відображають його емоційний, психологічний та соціальний стани в останні роки введено поняття якості життя [Новик, Ионова, 2007; Goodyear, Fraumeni, 1997]. Згідно до визначення ВООЗ, якість життя (ЯЖ) - це характеристика фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини, що ґрунтується на її особистій суб'єктивній оцінці свого стану. Дієвими інструментами дослідження ЯЖ вважаються опитувальники [Goodyear, Fraumeni, 1997; Фещенко та ін., 2002].

- Бурлакова Е.Б., Федорова И.Б. и др. //Четвертая Всесоюзная конференция по фенольным соединениям (Тез.- докл.). - Ташкент, 1982. - С. 6-7.
- Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмельевский А.А. Лекарственные растения. - М.: Высшая школа, 1990. - 538 с.
- Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974. - 142 с.
- Захария Е.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. - Киев: Здоров'я, 1974. - 198 с.
- Калуев А.П. Стресс, тревожность, поведение. - Киев, 1998. - 112 с.
- Комісаров І.В., Тіхонов В.Н. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації /За ред. О.В.Стефанова. - Київ, 2001. - С. 352-360.
- Лапин И.П., Самсонова М.Л. Апоморфиновая гипотермия у мышей и влияние на нее адренергических и серотонинергических агентов // Фармакол. и токсикол. - 1968. - №5. - С. 563-567.
- Поиск нейролептиков среди конденсированных гетероциклов /Артюров М.А., Фатеев В.А., Брице М.А. и др. //Всесоюзный симпозиум "Химия, фармакология и клиника нейролептиков". - Тарту, 1986. - С. 21-23.
- Щелкунов Е.Л. Фармакологические эффекты апоморфина на мышах как тесты для дифференцирования антидепрессантов, холинолитиков и нейролептиков //Фармакол. и токсикол. - 1968. - №5. - С. 559-563.
- Greenshaw A.J., Nguyen I.V., Sanger D.J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action. - Neuromethods. Hamana press, Clinton, NJ, 1988. - P. 379-427.

#### ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА И ХРОМОНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Безверхая И.С., Пантелеймонова Т.Н., Заика М.У., Шарабура Л.Б., Хиля В.П.*

**Резюме.** Проведен первичный фармакологический скрининг новых модифицированных кумаринов и хромонов по тестам взаимодействия с апоморфином, никотином и барбитуратами с целью выявления нейротропной активности. Установлены соединения, у которых по результатам скрининга можно прогнозировать холинолитические свойства. Обоснована целесообразность дальнейшего доклинического изучения производных, как перспективных для создания новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** модифицированные кумарины и хромоны, нейротропное действие, доклиническое изучение.

#### ESTIMATION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW COUMARIN AND CHROMONE DERIVATIVES AS POTENTIAL MEDICINES

*Bezverhaya I.S., Panteleymonova T.N., Zaika M.U., Sharabura L.B., Hilya V.P.*

**Summary.** The research consisted in primary pharmacological screening of modified coumarines and chromones on the basis of their interaction with apomorphine, nicotine and barbiturates, and was accomplished to detect their neurotrophic effect. The screening allowed us to find compounds, which probably had cholinolytic characteristics. The research substantiated the expediency of further preclinical study of these derivatives and showed that they were quite perspective to be used in creation of new medicines.

**Key words:** modified coumarines and chromones, neurotrophic effect, preclinical study.

УДК: 614:616.248-071

#### ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗА ДАНИМИ ОПИТУВАЛЬНИКА SF-36

*Бездітко Н.В., Лапшина Л.А., Прохоренко О.В.*

Кафедра фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002), кафедра госпітальної терапії, клінічної імунології та алергології Харківського Національного медичного університету (пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61058)

**Резюме.** Проведено дослідження параметрів якості життя за шкалами міжнародного загального опитувальника SF-36 у здорових осіб зрілого віку та хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено, що якість життя хворих у порівнянні зі здоровими особами знижена, при цьому, як у здорових, так і у хворих існують певні гендерні особливості різних параметрів якості життя.

**Ключові слова:** якість життя, гіпертонічна хвороба, гендерні особливості.

#### Вступ

Більшість захворювань впливають не лише на фізичний стан людини, а також на емоційні реакції, психологію поведінки, змінюють його соціальну активність. В багатьох випадках, особливо при хронічних захворюваннях, навіть при умові позитивних змін лабораторних та клінічних показників під впливом терапії людина не відчуває себе повністю здоровою й повноцінною в суспільстві внаслідок емоційного або психологічного дискомфорту, що зберігається. Інформація щодо психологічних та соціальних проблем, які з'являються в житті людини внаслідок захворювання, значно важче, ніж клінічні

ознаки захворювання, контролюється лікарем. Для оцінки ряду характеристик індивідуума, які відображають його емоційний, психологічний та соціальний стани в останні роки введено поняття якості життя [Новик, Іонова, 2007; Goodyear, Fraumeni, 1997]. Згідно до визначення ВООЗ, якість життя (ЯЖ) - це характеристика фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини, що ґрунтується на її особистій суб'єктивній оцінці свого стану. Дієвими інструментами дослідження ЯЖ вважаються опитувальники [Goodyear, Fraumeni, 1997; Фещенко та ін., 2002].

Одним із найпоширеніших захворювань, що призводять до значних уражень серцево-судинної системи та інших "органів-мішень" є гіпертонічна хвороба (ГХ). До особливостей ГХ належить "невиразність", "прихованість" її симптомів протягом тривалого часу поряд із необхідністю весь цей час приймати ліки з метою контролю АТ. Будь-які небажані явища внаслідок гіпотензивної терапії можуть негативно вплинути на ЯЖ хворого і стати причиною його відмови від лікування [Doba et al., 1999; Rake et al., 2001]. Навпаки, позитивна динаміка ЯЖ мотивує хворих на прийом ліків, підвищує їх комплайентність до лікування [Cote et al., 2000; Jones, 1998]. В останні роки все більш уваги приділяється гендерним відмінностям протікання серцево-судинних захворювань, що зумовило мету даного дослідження - визначення показників якості життя за шкалами міжнародного загального опитувальника SF-36 та їх динаміки після курсу стаціонарного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії різної статі.

**Матеріали та методи**

В дослідженні прийняли участь 48 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії (20 чоловіків та 28 жінок) у віці від 40 до 54 років. Контрольну групу склали 96 здорових осіб (42 чоловіка та 54 жінки) в віці від 40 до 56 років. Критеріями включення здорових осіб в дослідження були: відсутність будь-яких хронічних захворювань; відсутність будь-яких гострих захворювань протягом останніх двох місяців, згода на участь в дослідженні. Анкетування здорових осіб, окрім питань опитувальника SF-36, включало також соціо-демографічний модуль, що дозволяв диференціювати обстежених за такими ознаками, як рівень освіти, щомісячного доходу, зайнятість в трудовому процесі, житлові умови, сімейний стан. Обстеження хворих включало загально прийняті для ГХ клінічні, лабораторні та функціональні методи. Критерієм ефективності гіпотензивної терапії вважали досягнення цільового рівня АТ.

Вивчення якості життя проводили методом опитування респондентів у формі анкетування. Хворих на ГХ опитували до та через місяць після початку лікування. В якості інструмента дослідження використовували загальний опитувальник SF-36. Він складається з 36 окремих питань, що поєднуються в 8 шкал:

- фізичне функціонування (ФФ) - відображає ступінь, в якій фізичний стан перешкоджає виконанню фізичного навантаження (самообслуговування, перенесення вантажу та ін.);
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (РФФ) - вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків);
- інтенсивність болю (Б) та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю;
- соціальне функціонування (СФ) - визначає ступінь, в якій фізичний та емоційний стан знижують соціальну активність та спілкування;
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (РЕФ) - оцінює ступінь, в якій емоційний стан перешкоджає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її якості та ін.);

- психічне здоров'я (ПЗ) - характеризує самопочуття, наявність депресії, загальний показник позитивних емоцій;
- життєва активність (Ж) - почуття себе повним сил та енергії, чи навпаки знесиленим;
- загальний стан здоров'я (ЗЗ) - оцінка хворим свого стану здоров'я в теперішній час і перспектив лікування.

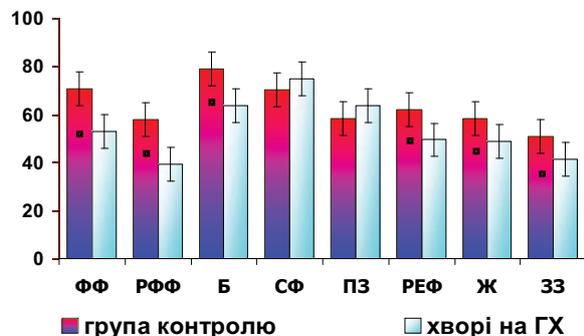
Отримані дані статистично обробляли методом варіаційної статистики. Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм "Statistica 6,0" [Боровиков, 2001].

**Результати. Обговорення**

Порівняльні результати статистичної обробки відповідей здорових осіб та пацієнтів з ГХ на питання опитувальника SF-36 представлено на рисунку 1. Вони переконливо свідчать, що ГХ супроводжується певними змінами в усіх аспектах життєдіяльності людини - фізичному, психологічному, соціальному. Найбільш чутливими у порівнянні зі здоровими респондентами виявилися показники за шкалами, що характеризують фізичний стан та його вплив на повсякденну рольову діяльність людини. Суттєво нижчими були показники за шкалами життєвої активності та загального стану здоров'я. Даний факт збігається з результатами інших авторів [Давыдов, 2001; Rake et al., 2001] та може бути легко поясненим впливом захворювання на особисте сприйняття пацієнтами з ГХ свого стану у зв'язку з певними обмеженнями в їх повсякденній діяльності. В той же час, відсутність різниці між хворими та здоровими особами за шкалами соціального функціонування і психічного здоров'я, а також наявність тенденції до перевищення цих показників у хворих в порівнянні зі здоровими впливом ГХ пояснити важко.

На наступному етапі дослідження дані, які були отримані при анкетуванні всієї сукупності здорових осіб, проаналізували в окремих соціальних групах, що були визначені відповідно до соціо-демографічної карти обстеження. Будь-якої статистично значущої різниці показників між групами встановлено не було.

Аналіз показників ЯЖ, за різними шкалами здорових осіб, в залежності від статі виявив суттєві розбіжності між чоловіками та жінками що до самосприйняття своєї особистості. За всіма без виключення шкалами абсолютна величина показників у жінок була нижче, ніж у чоловіків (табл. 1). За шкала-



**Рис. 1.** Показники якості життя здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

**Таблиця 1.** Динаміка показників якості життя хворих на гіпертонічну хворобу II стадії за шкалами опитувальника SF-36 ( $\bar{X} \pm S_x$ ).

Критерій ЯЖ за шкалою SF-36	Контрольна група		Хворі на гіпертонічну хворобу			
	чоловіки	жінки	чоловіки		жінки	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФФ	82,7±5,9	58,4±6,0*	62,4±6,1**	84,1±5,2***	45,4±3,9*	60,4±5,1*/***
РФФ	77,3±7,2	39,7±5,0*	50,2±4,2**	52,1±3,6**	37,8±4,4*	39,1±4,2*
Б	90,9±3,6	66,7±2,7*	55,6±3,1**	78,1±2,2**/***	72,4±3,4*	70,8±2,8*
СФ	77,4±5,0	60,5±2,7*	87,4±6,2	84,8±5,7	64,4±4,6*	70,2±5,1*
ПЗ	68,7±3,9	52,9±2,0*	64,6±4,8	76,4±6,4	62,4±5,6	69,6±4,3**
РЕФ	72,7±6,8	47,3±5,5*	48,1±3,8**	68,6±5,2***	50,7±2,6	52,1±3,0*
Ж	66,8±2,6	49,8±2,5*	65,2±2,6	82,4±3,8**/***	37,6±1,8*/**	53,2±2,2*/***
ЗЗ	59,1±2,3	44,8±1,6*	46,8±2,4**	64,8±4,4***	36,4±2,8*/**	47,1±3,1*/***

**Примітки:** \* - відхилення достовірне щодо відповідних показників у чоловіків,  $p \leq 0,05$ ; \*\* - відхилення достовірне щодо групи контролю,  $p \leq 0,05$ , \*\*\* - відхилення достовірне щодо даних до лікування,  $p \leq 0,05$ .

ми ФФ, Б, СФ, ПЗ, Ж та ЗЗ показники у чоловіків були вище, ніж у жінок в 1,3-1,4 рази. Різниця суб'єктивної оцінки впливу стану здоров'я на показники за шкалою РФФ та РЕФ між жінками та чоловіками була найбільшою - відповідно в 1,6 та 1,9 рази. Наявні розбіжності були статистично значущими. Таким чином, отримані результати переконливо довели, що ЯЖ за допомогою опитувальника SF-36 жінок та чоловіків повинна проводитися окремо.

Даний підхід було реалізовано на наступному етапі. Це дозволило виявити певні гендерні розбіжності щодо впливу факту захворювання на ГХ між чоловіками та жінками. Так, у останніх наявність ГХ впливала лише на самопочуття загального стану здоров'я та майже не обмежувала особисте сприйняття свого фізичного, психологічного та соціального стану (табл. 1). Цей факт певною мірою можна пояснити характерною рисою більшості жінок зрілого віку - нехтувати своїх здоров'ям заради виконання суспільних та домашніх обов'язків.

Гіпотензивна терапія в цілому позитивно впливала на показники ЯЖ, як у хворих жінок, так і у чоловіків, але вплив лікування на сприйняття свого почуття у чоловіків був більш виразним та стосувався переважно аспектів діяльності, що

пов'язані з фізичним функціонуванням. В той же час, у жінок спостерігалася чітка тенденція до покращення показників, що віддзеркалюють соціальні та психологічні аспекти само сприйняття. За шкалами опитувальника СФ та ПЗ мала місце навіть дещо "парадоксальна" ситуація, коли показники хворих після досягнення цільового рівня АТ стали навіть кращі, ніж у здорових (табл. 1). Можливо, цей факт певною мірою пов'язаний з суттєвим поліпшенням стану загального здоров'я та життєвої активності під впливом гіпотензивної терапії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Показники якості життя здорових чоловіків і жінок вікової групи від 40 до 55 років мають певні гендерні відмінності. Показники якості життя жінок за всіма шкалами опитувальника SF-36 достовірно менші, ніж у чоловіків.

2. Наявність відмінностей показників якості життя в залежності від статі у здорових осіб обов'язково потрібно враховувати при дослідженнях якості життя у хворих з метою визначення впливу на стан людини та якості її життя певного захворювання та методів його лікування.

3. Гіпертонічна хвороба II стадії негативно впливає на якість життя осіб зрілого віку, за даними шкал опитувальника SF-36. Вплив захворювання на якість життя у чоловіків дещо більший, ніж у жінок та має певні особливості за окремими шкалами.

Доцільне подальше проведення досліджень якості життя у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку, терміну захворювання, визначити можливі гендерні особливості в інших вікових групах та прослідити зміни якості життя під впливом певних препаратів.

### Література

- Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере // Санкт-Петербург: Питер, 2001. - 650 с.
- Давыдов С.В. Медицинские аспекты качества жизни у больных гипертонической болезнью // Казан. мед. журнал. - 2001. - Т.82.. - №1. - С. 35-37.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л.Шевченко. - М.: Олма-Медиа-груп. - 2007. - 320 с.
- Фещенко Ю.І., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою // Укр. пульмон. журн. - 2002. - №3. - С. 9-11.
- Cote I., Gregorie J., Moisan J. Health-Related Quality-of-Life measurement in Hypertension. A Review of randomized controlled drug trials // Pharmacoeconomics. - 2000. - Vol.18, №5. - P. 435-450.
- Doba N., Tomiyama H., Nakayama T. Drugs, heart failure and quality of life: what are we achieving? What should be trying to achieve? // Drugs&Aging. - 1999. - Vol.14. - P. 153-163.
- Goodyear A., Fraumeni C. Quality of Life in Clinical Trials // Quality Life Res. - 1997. - Vol.7/8. - P. 613-747.
- Jones P.W. Health status, quality of life and compliance // Eur. Respir. Rev. - 1998. - Vol.8. - №56. - P. 243-246.
- Rake E.C., Breeze E., Fletcher A.E. Quality of life and cough on antihypertensive treatment: a randomized trial of eprosartan, enalapril and placebo // J. Hum. Hypertension. - 2001. - Vol.15. - P. 863-867.

### ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАННЫМ ОПРОСНИКА SF-36

Бездетко Н.В., Лапшина Л.А., Прохоренко О.В.

**Резюме.** Проведены исследования параметров качества жизни по шкалам международного общего опросника SF-36 у здоровых лиц зрелого возраста и больных с гипертонической болезнью. Установлено, что качество жизни больных по сравнению со здоровыми лицами снижено, при этом, как у здоровых, так и у больных существуют определенные гендерные особенности разных параметров качества жизни.

**Ключевые слова:** качество жизни, гипертоническая болезнь, гендерные особенности.

**GENDER PECULIARITIES OF THE LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ACCORDING TO RESULTS OF TESTS SF-36**

*Bezditko N.V., Lapshina L.A., Prohorenko O.V.*

**Summary.** It has been evaluated parameters of the life quality according to the results of international general test SF-36 in healthy aged people and patients with hypertension. We discovered that life quality is lower in sick persons than in healthy people. In this case as healthy so sick individuals have some gender peculiarities of different life parameters.

**Key words:** life quality, hypertension, gender peculiarities.

УДК: 616.441:616.579-008.64-053.2/5

**ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ І АКТОВЕГІНУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ, З ПОРУШЕННЯМИ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНСУЛІНУ ТА МІКРОАНГІОПАТІЄЮ**

*Будрейко О.А., Чумак С.О.*

ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України" (пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, м. Харків, Україна, 61153)

**Резюме.** Дослідження перебігу цукрового діабету 1 типу у 136 дітей та підлітків віком від 9 до 17 років показало незадовільний стан компенсації вуглеводного обміну у більшості хворих, а також порушення чутливості до інсуліну у 19% досліджуваних. Включення до терапії препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, особливо в комбінації з актовегіном призводило до зменшення ступеня декомпенсації вуглеводного обміну, зменшення потреби в екзогенному інсуліні та до поліпшення стану мікроциркуляції.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діти та підлітки, інсулінорезистентність, мікроциркуляція.

**Вступ**

Цукровий діабету (ЦД) у переважної більшості пацієнтів дитячого та підліткового віку характеризується практично абсолютною інсуліновою недостатністю. [Dunger, 1993, Дедов та ін., 2002], що обумовлює значні труднощі в підтриманні у них оптимального рівня компенсації вуглеводного обміну, незважаючи на удосконалення методів лікування хвороби, використання високоякісних інсулінів та сучасних методів самоконтролю [Касаткіна та ін., 1998; Філіпова та ін., 2005]. Певною мірою це пов'язується із формуванням у підлітково-му віці інсулінорезистентності (ІР), прояви якої хворих на цукровий діабет 1 типу, особливо в молодому віці, практично не вивчені, хоча окремі її ознаки такі, як надлишкова маса тіла, гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія, мають місце у хворих дітей та підлітків [Morgan et al., 1999; Кураєва, 2002].

Тому має важливе значення пошук ліків з комплексною метаболічною дією, що здатні впливати на різні ланки патогенезу ЦД взагалі та його ускладнень зокрема. Препаратами вибору для хворих на ЦД підлітків стали Еспа-ліпон та Актовегін, які гарно зарекомендували себе у терапії дорослих пацієнтів. Терапевтичні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) представлені багаторівневим впливом на організм людини (загально метаболічний, органотропний, імунотропний, регуляція вуглеводного та ліпідного обміну), в основі якого лежить переважно антиоксидантний ефект, що має велике значення для ефективної терапії діабетичних ускладнень. Фармакологічна дія Актовегіну обумовлена підвищенням ути-

лізації глюкози тканинами, збільшенням їх стійкості до гіпоксії, стабілізацією плазматичних мембран клітин за умови ішемії та зниженням утворення лактатів, що в цілому поліпшує енергетичні ресурси клітини.

Метою цього дослідження стало вивчення ефективності застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти та актовегіну у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет.

**Матеріали та методи**

В процесі виконання дослідження обстежено 136 хворих на цукровий діабет 1 типу віком від 7 до 18 років з тривалістю хвороби від 1 міс до 12 років. Всі хворі отримували лікування за загальноприйнятною схемою терапії ЦД 1 типу - дієтотерапія, інсулінотерапія з використанням людських інсулінів та інсулінових аналогів, дозовані фізичні навантаження. За характером додаткової терапії досліджувані були розділені на три групи: 1 група (n=54) - хворі, що отримували 1 курс лікування препаратами Еспа-ліпону (n=31, група 1а) або Еспа-ліпону в сполученні з Актовегіном (n=23, група 1б); 2 група - хворі, що отримували 2-3 курси терапії Еспа-ліпону (n=26, група 2а) або Актовегіну в сполученні з Еспа-ліпоном (n=11, група 2б); 3 група - хворі на ЦД, що не отримували судинних препаратів (n=44). Всі хворі були обстежені до початку дослідження та в динаміці через 6 міс, 12 міс та 18 міс (за умови проведення додаткових 2 та 3 курсів лікування). Курс лікування Еспа-ліпоном передбачував внутрішньо-

**Резюме.** Проведены исследования параметров качества жизни по шкалам международного общего опросника SF-36 у здоровых лиц зрелого возраста и больных с гипертонической болезнью. Установлено, что качество жизни больных по сравнению со здоровыми лицами снижено, при этом, как у здоровых, так и у больных существуют определенные гендерные особенности разных параметров качества жизни.

**Ключевые слова:** качество жизни, гипертоническая болезнь, гендерные особенности.

**GENDER PECULIARITIES OF THE LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ACCORDING TO RESULTS OF TESTS SF-36**

**Bezditko N.V., Lapshina L.A., Prohorenko O.V.**

**Summary.** It has been evaluated parameters of the life quality according to the results of international general test SF-36 in healthy aged people and patients with hypertension. We discovered that life quality is lower in sick persons than in healthy people. In this case as healthy so sick individuals have some gender peculiarities of different life parameters.

**Key words:** life quality, hypertension, gender peculiarities.

УДК: 616.441:616.579-008.64-053.2/5

**ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ І АКТОВЕГІНУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ, З ПОРУШЕННЯМИ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНСУЛІНУ ТА МІКРОАНГІОПАТІЄЮ**

**Будрейко О.А., Чумак С.О.**

ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України" (пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, м. Харків, Україна, 61153)

**Резюме.** Дослідження перебігу цукрового діабету 1 типу у 136 дітей та підлітків віком від 9 до 17 років показало незадовільний стан компенсації вуглеводного обміну у більшості хворих, а також порушення чутливості до інсуліну у 19% досліджуваних. Включення до терапії препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, особливо в комбінації з актовегіном призводило до зменшення ступеня декомпенсації вуглеводного обміну, зменшення потреби в екзогенному інсуліні та до поліпшення стану мікроциркуляції.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діти та підлітки, інсулінорезистентність, мікроциркуляція.

**Вступ**

Цукровий діабету (ЦД) у переважної більшості пацієнтів дитячого та підліткового віку характеризується практично абсолютною інсуліновою недостатністю. [Dunger, 1993, Дедов та ін., 2002], що обумовлює значні труднощі в підтриманні у них оптимального рівня компенсації вуглеводного обміну, незважаючи на удосконалення методів лікування хвороби, використання високоякісних інсулінів та сучасних методів самоконтролю [Касаткіна та ін., 1998; Філіпова та ін., 2005]. Певною мірою це пов'язується із формуванням у підлітково-му віці інсулінорезистентності (ІР), прояви якої хворих на цукровий діабет 1 типу, особливо в молодому віці, практично не вивчені, хоча окремі її ознаки такі, як надлишкова маса тіла, гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія, мають місце у хворих дітей та підлітків [Morgan et al., 1999; Кураєва, 2002].

Тому має важливе значення пошук ліків з комплексною метаболічною дією, що здатні впливати на різні ланки патогенезу ЦД взагалі та його ускладнень зокрема. Препаратами вибору для хворих на ЦД підлітків стали Еспа-ліпон та Актосівін, які гарно зарекомендували себе у терапії дорослих пацієнтів. Терапевтичні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) представлені багаторівневим впливом на організм людини (загально метаболічний, органотропний, імуноотропний, регуляція вуглеводного та ліпідного обміну), в основі якого лежить переважно антиоксидантний ефект, що має велике значення для ефективної терапії діабетичних ускладнень. Фармакологічна дія Актосівіну обумовлена підвищенням ути-

лізації глюкози тканинами, збільшенням їх стійкості до гіпоксії, стабілізацією плазматичних мембран клітин за умови ішемії та зниженням утворення лактатів, що в цілому поліпшує енергетичні ресурси клітини.

Метою цього дослідження стало вивчення ефективності застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти та актовегіну у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет.

**Матеріали та методи**

В процесі виконання дослідження обстежено 136 хворих на цукровий діабет 1 типу віком від 7 до 18 років з тривалістю хвороби від 1 міс до 12 років. Всі хворі отримували лікування за загальноприйнятною схемою терапії ЦД 1 типу - дієтотерапія, інсулінотерапія з використанням людських інсулінів та інсулінових аналогів, дозовані фізичні навантаження. За характером додаткової терапії досліджувані були розділені на три групи: 1 група (n=54) - хворі, що отримували 1 курс лікування препаратами Еспа-ліпону (n=31, група 1а) або Еспа-ліпону в сполученні з Актосівіном (n=23, група 1б); 2 група - хворі, що отримували 2-3 курси терапії Еспа-ліпону (n=26, група 2а) або Актосівіну в сполученні з Еспа-ліпоном (n=11, група 2б); 3 група - хворі на ЦД, що не отримували судинних препаратів (n=44). Всі хворі були обстежені до початку дослідження та в динаміці через 6 міс, 12 міс та 18 міс (за умови проведення додаткових 2 та 3 курсів лікування). Курс лікування Еспа-ліпоном передбачував внутрішньо-

**Таблиця 1.** Характеристика груп хворих до початку терапії.

Групи хворих	n	Вік, роки	Тривалість ЦД, роки	Доза інсуліну, ОД/кг/добу	HbA <sub>1c</sub> , %
1a	31	11,6±0,5	3,2±0,6	0,71±0,05	9,6±0,5
1б	23	11,8±0,6	3,3±0,7	0,73±0,05	9,5±0,4
2a	26	10,5±0,6	3,3±0,5	0,91±0,06	9,5±0,8
2б	11	12,3±0,6	4,4±0,4	0,84±0,09	9,1±0,8
3	44	12,3±0,4	2,9±0,3	0,68±0,03	8,9±0,4

**Таблиця 2.** Динаміка показників вуглеводного обміну та стану мікроциркуляції під впливом терапії Еспа-ліпоном, (M±m).

Обстеження	Глікемія, ммоль/л		HbA <sub>1c</sub> , %	Добова доза інсуліну, ОД/кг/добу	ЗКІ, бали
	середньодобова	добові коливання			
Без лікування					
1	12,1±0,5	11,2±0,5	9,0±0,4	0,68±0,03	16,3±2,1
2	12,4±0,4	11,3±0,6	9,4±0,3	0,78±0,04*	15,8±1,5
1 курс лікування (група 1a)					
1	12,3±0,6	10,9±0,7	9,6±0,5	0,71±0,05	15,7±0,9
2	11,6±0,5*	9,9±0,6*	8,7±0,4*	0,82±0,04*	14,5±1,5*
3	11,7±0,8	11,7±0,8	9,0±0,6*	0,94±0,12*	16,0±1,2
Повторні курси лікування (група 2a)					
1	12,6±0,6	12,7±0,7	9,5±0,8	0,91±0,06	18,3±0,7
2	12,5±0,5	12,8±0,8	9,7±0,5	0,83±0,03*	16,0±0,9*
3	11,2±0,8*	8,8±0,9**	8,5±0,8*	0,89±0,06	16,1±1,0*

**Примітка:** \* p<0,05, \*\* p<0,02 - вірогідність відмінностей відносно показників 1 обстеження.

**Таблиця 3.** Динаміка показників вуглеводного обміну та стану мікроциркуляції під впливом комбінованої терапії Еспа-ліпоном та Актотегіном, (M±m).

Обстеження	Глікемія, ммоль/л		HbA <sub>1c</sub> , %	Добова доза інсуліну, ОД/кг/добу	ЗКІ, бали
	середньодобова	добові коливання			
1 курс лікування (група 1б)					
1	13,8±0,8	11,0±0,7	9,5±0,4	0,92±0,04	17,9±0,5
2	11,4±0,9	9,8±0,8	9,3±0,9*	0,82±0,08*	12,0±0,9*
3	11,7±0,8	11,7±0,8	9,0±0,6	0,73±0,12*	11,0±1,0*
2 курси лікування (група 2б)					
1	13,5±1,0	12,1±1,1	9,1±1,0	0,90±0,09	22,7±1,6
2	12,8±0,8	12,7±1,2	9,0±0,6	0,93±0,05	18,0±1,1*
3	12,7±0,9	12,5±0,4	8,7±0,8	0,94±0,12	14,0±0,8**

**Примітка:** \* p<0,05, \*\* p<0,02 - вірогідність відмінностей відносно показників 1 обстеження.

венне крапельне введення препарату у віковому дозуванні (200-600мг) у суміші з 100 мл ізотонічного розчину NaCl № 10 з подальшим пероральним прийомом Еспа-ліпону протягом місяця (від 200 до 600 мг/добу в залежності від віку). Актотегін вводився також внутрішньовенно крапельно від 2 до 6 мл (в залежності від віку) у суміші з 200 мл ізотонічного розчину NaCl №10. При поєднанні лікування двома препа-

ратами їх введення чергувалось через день.

Фізичний розвиток оцінювався за лінійними діаграмами, розробленими співробітниками ДУ "ІОЗДП АМНУ", а наявність надлишкової маси тіла - за перцентильними таблицями індексу маси тіла (ІМТ) згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" (2006). Стан вуглеводного обміну аналізувався за рівнем глікемії (середньодобовий та його добові коливання), глікозилюваного гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Стан ліпідного обміну оцінювався по показникам вмісту загального холестерину, β-ліпопротеїдів, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) (ферментативним методом з використанням наборів фірми "Cormay Multi", Польща).

Стан мікроциркуляції оцінювався за допомогою капіляроскопії (капіляроскоп М70-А). Ступінь порушення мікроциркуляції рахували згідно показнику загального капіляроскопічного індексу (ЗКІ): I ступінь (до 12 балів - легкі порушення) відповідала доклінічній стадії діабетичної мікроангіопатії (ДМА), II-а ступінь (від 12 до 18 балів) - помірним порушенням мікроциркуляції за спастичним типом і II-б ступінь (від 18 до 25 балів) - значні порушення мікроциркуляції по типу веностазу - функціональній стадії ДМА, показники вище 25 балів - органічна стадія ДМА.

Вірогідність відмінностей оцінювалась за допомогою параметричних (за коефіцієнтом Стьюдента) та непараметричних методів (за критерієм Уїлкоксона).

## Результати. Обговорення

Аналіз показників глікозилюваного гемоглобіну показав, що задовільна компенсація вуглеводного обміну мала місце лише у третини досліджуваних, а у 36,8% хворих виявлено значну декомпенсацію хвороби з рівнем HbA<sub>1c</sub> > 10%. У частини хворих діагностовано окремі ознаки ІР у вигляді високої потреби в екзогенному інсуліні - більше 1 ОД/кг/добу (у 19,1%), надлишкової маси тіла більше 85 перцентілі за нормативними таблицями (у 4,4%), гіпетригліцеридемії більше 1,0 ммоль/л (у 38,2%). До початку лікування досліджувані групи не відрізнялись віком та фізичним розвитком, тривалістю ЦД, хоча стан компенсації хвороби у хворих 1 та 2 груп був дещо гіршим порівняно з показником 3 групи, що саме і обумовило призначення терапії Еспа-ліпоном та Актотегіном хворим цих груп (табл. 1).

Оцінка показників вуглеводного обміну (див. табл. 2) після першого курсу лікування Еспа-ліпоном (через 4-6 міс) показала позитивний ефект у вигляді вірогідного зниження рівня як середньодобової глікемії (з (12,3±0,6) ммоль/л до (11,6±0,5) ммоль/л), так і її добових коливань (з (10,9±0,7) ммоль/л до 9,9±0,6) ммоль/л), а також показника HbA<sub>1c</sub> (з (9,6±0,5) до (8,7±0,4)%, p<0,05).

При повторному обстеженні хворих, що не отримували додаткового курсу терапії Еспа-ліпоном через 6 міс, встановлено деяке погіршення показників компенсації вуглеводного

обміну з підвищенням глікемії та рівня HbA<sub>1c</sub> (до  $9,0 \pm 0,6$ %) які однак, не досягли вихідних величин.

Комбіноване застосування Еспа-ліпону та Актотегіну (див. табл. 3) здійснювалось у хворих з більш тяжким перебігом та значною декомпенсацією хвороби, переважно в пубертатному віці, що, очевидно і обумовило отримані результати.

Так, після однократного курсу лікування Еспа-ліпоном в поєднанні з Актотегіном не виявлено суттєвого поліпшення показників вуглеводного обміну, хоча потреба в інсуліні дещо зменшилась. При застосуванні двох, а особливо трьох курсів комбінованої терапії призводило до стабільного поліпшення показників глікемії та HbA<sub>1c</sub>. Слід відзначити, що лікування Еспа-ліпоном призводило також до зниження частоти випадків підвищеної потреби в інсуліні (більше 1ОД/кг/добу) (від 32,0% при вихідному обстеженні до 16,7% після першого курсу лікування), хоча в подальшому цей ефект дещо знижується. При цьому в підлітковому віці відзначалось деяке зниження частоти надлишкової маси тіла після повторних курсів лікування Еспа-ліпоном (з 25,0% до 8,0%).

Особливо помітним було поліпшення стану мікроциркуляції за показником ЗКІ як після 1 курсу лікування (з  $17,9 \pm 0,5$  балів до  $11,0 \pm 1,0$  балів), так і після повторних курсів (з  $22,7 \pm 1,6$  балів до  $14,0 \pm 0,8$  балів).

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, цукровий діабет 1 типу у дітей та підлітків відзначається тяжким перебігом з ознаками інсулінорезистентності у частини хворих. Використання Еспа-ліпону призводить до деякого зменшення потреби в екзогенному інсуліні та зниження частоти надлишкової маси тіла у підлітків, а також до поліпшення показників компенсації вуглеводного обміну, а комбіноване застосування Еспа-ліпону та Актотегіну сприяє більш помітному поліпшенню стану мікроциркуляції. Необхідне продовження вивчення впливу препаратів альфа-ліпоєвої кислоти на чутливість до інсуліну та формування діабетичних ускладнень у хворих на цукровий діабет 1 типу і доцільність його комбінованого використання.

### Література

Касаткина Э.П. Уровень компенсации углеводного обмена у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом в амбулаторных условиях /Э.П.Касаткина, И.Г.Сичинава, Е.А.Одуд //Матер. I Диабетологического конгресса. - Москва, 1999. - С. 155.

Линейные диаграммы для оценки физического развития школьников: Метод. рек / Корнев Н.М., Беседина А.А., Даниленко Г.Н. и др. - Х., 1995. - 24 с. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія". - К., 2006. - 94 с. Сахарный диабет у детей и подростков

/И.И.Дедов, Г.Л.Кураева, В.А.Петеркова, Л.Н.Щербачева. - М., 2002. - 392 с. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children / Moran A., Jacobs D.R., Steinberg J. et al //Diabetes. - 1999. - Vol.48, №10. - P. 2039-2044.

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ И АКТОВЕГИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, С НАРУШЕНИЕМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ И МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

**Будрейко Е.А., Чумак С.А.**

**Резюме.** Исследование течения сахарного диабета 1 типа у 136 детей и подростков в возрасте от 9 до 17 лет показало неудовлетворительное состояние компенсации углеводного обмена у большинства больных, а также нарушение чувствительности к инсулину у 19% обследованных. Включение в терапию препаратов альфа-липоевой кислоты, особенно в комбинации с актовегином приводило к уменьшению степени декомпенсации углеводного обмена и к улучшению состояния микроциркуляции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети и подростки, инсулинорезистентность, микроциркуляции.

### APPLICATION OF ALFA-LIPOIC ACID MEDICATIONS AND ACTOVEGIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS, DISTURBANCES OF INSULIN SENSITIVITY AND MICROANGIOPATHY

**Budreyko O.A., Chumak S.O.**

**Summary.** A study of type 1 diabetes mellitus in 136 children and adolescents between 9 and 17 years of age revealed an unsatisfactory state of carbohydrate metabolism compensation in most of the patients, as well as disturbances in insulin sensitivity in 19% of the examined patients. An addition to the therapy alfa-lipoic acid medications, especially in combination with actovegin, resulted in a decrease of carbohydrate metabolism decompensation degree and improvement of the microcirculation status.

**Key words:** 1 type diabetes mellitus, children and adolescents, insulin resistance, microcirculation.

УДК: 547.854.4+547.431.4

### ПЕРСПЕКТИВНІ ШЛЯХИ ПОШУКУ ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ БІС - АДДУКТИВ - ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ ТА ЇХ МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ З БАКТЕРІЙНИМИ ЛЕКТИНАМИ

**\*Вельчинська О.В., Шарикіна Н.І., \*\*Коваленко Е.О.**

Інститут фармакології та токсикології АМН України (вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057), \*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (бульв. Т.Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601), \*\*Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України (вул. акад. Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03143)

обміну з підвищенням глікемії та рівня HbA<sub>1c</sub> (до  $9,0 \pm 0,6$ %) які однак, не досягли вихідних величин.

Комбіноване застосування Еспа-ліпону та Актотегіну (див. табл. 3) здійснювалось у хворих з більш тяжким перебігом та значною декомпенсацією хвороби, переважно в пубертатному віці, що, очевидно і обумовило отримані результати.

Так, після однократного курсу лікування Еспа-ліпоном в поєднанні з Актотегіном не виявлено суттєвого поліпшення показників вуглеводного обміну, хоча потреба в інсуліні дещо зменшилась. При застосуванні двох, а особливо трьох курсів комбінованої терапії призводило до стабільного поліпшення показників глікемії та HbA<sub>1c</sub>. Слід відзначити, що лікування Еспа-ліпоном призводило також до зниження частоти випадків підвищеної потреби в інсуліні (більше 1ОД/кг/добу) (від 32,0% при вихідному обстеженні до 16,7% після першого курсу лікування), хоча в подальшому цей ефект дещо знижується. При цьому в підлітковому віці відзначалось деяке зниження частоти надлишкової маси тіла після повторних курсів лікування Еспа-ліпоном (з 25,0% до 8,0%).

Особливо помітним було поліпшення стану мікроциркуляції за показником ЗКІ як після 1 курсу лікування (з  $17,9 \pm 0,5$  балів до  $11,0 \pm 1,0$  балів), так і після повторних курсів (з  $22,7 \pm 1,6$  балів до  $14,0 \pm 0,8$  балів).

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, цукровий діабет 1 типу у дітей та підлітків відзначається тяжким перебігом з ознаками інсулінорезистентності у частини хворих. Використання Еспа-ліпону призводить до деякого зменшення потреби в екзогенному інсуліні та зниження частоти надлишкової маси тіла у підлітків, а також до поліпшення показників компенсації вуглеводного обміну, а комбіноване застосування Еспа-ліпону та Актотегіну сприяє більш помітному поліпшенню стану мікроциркуляції. Необхідне продовження вивчення впливу препаратів альфа-ліпоєвої кислоти на чутливість до інсуліну та формування діабетичних ускладнень у хворих на цукровий діабет 1 типу і доцільність його комбінованого використання.

### Література

Касаткина Э.П. Уровень компенсации углеводного обмена у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом в амбулаторных условиях //Э.П.Касаткина, И.Г.Сичинава, Е.А.Одуд //Матер. I Диabetологического конгресса. - Москва, 1999. - С. 155.

Линейные диаграммы для оценки физического развития школьников: Метод. рек / Корнев Н.М., Беседина А.А., Даниленко Г.Н. и др. - Х., 1995. - 24 с. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія". - К., 2006. - 94 с. Сахарный диабет у детей и подростков

/И.И.Дедов, Г.Л.Кураева, В.А.Петеркова, Л.Н.Щербачева. - М., 2002. - 392 с. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children / Moran A., Jacobs D.R., Steinberg J. et al //Diabetes. - 1999. - Vol.48, №10. - P. 2039-2044.

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ И АКТОВЕГИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, С НАРУШЕНИЕМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ И МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

**Будрейко Е.А., Чумак С.А.**

**Резюме.** Исследование течения сахарного диабета 1 типа у 136 детей и подростков в возрасте от 9 до 17 лет показало неудовлетворительное состояние компенсации углеводного обмена у большинства больных, а также нарушение чувствительности к инсулину у 19% обследованных. Включение в терапию препаратов альфа-липоевой кислоты, особенно в комбинации с актовегином приводило к уменьшению степени декомпенсации углеводного обмена и к улучшению состояния микроциркуляции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети и подростки, инсулинорезистентность, микроциркуляции.

### APPLICATION OF ALFA-LIPOIC ACID MEDICATIONS AND ACTOVEGIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS, DISTURBANCES OF INSULIN SENSITIVITY AND MICROANGIOPATHY

**Budreyko O.A., Chumak S.O.**

**Summary.** A study of type 1 diabetes mellitus in 136 children and adolescents between 9 and 17 years of age revealed an unsatisfactory state of carbohydrate metabolism compensation in most of the patients, as well as disturbances in insulin sensitivity in 19% of the examined patients. An addition to the therapy alfa-lipoic acid medications, especially in combination with actovegin, resulted in a decrease of carbohydrate metabolism decompensation degree and improvement of the microcirculation status.

**Key words:** 1 type diabetes mellitus, children and adolescents, insulin resistance, microcirculation.

УДК: 547.854.4+547.431.4

### ПЕРСПЕКТИВНІ ШЛЯХИ ПОШУКУ ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ БІС - АДДУКТИВ - ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ ТА ЇХ МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ З БАКТЕРІЙНИМИ ЛЕКТИНАМИ

**\*Вельчинська О.В., Шарикіна Н.І., \*\*Коваленко Е.О.**

Інститут фармакології та токсикології АМН України (вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057), \*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (бульв. Т.Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601), \*\*Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України (вул. акад. Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03143)

**Резюме.** За новим методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону та 5(6)-заміщених урацилів в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові біс-похідні урацилів. Створено молекулярні комплекси на основі синтезованих біс-похідні урацилів та бактерійних лектинів: *Bacillus subtilis* 668 IMV та *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Визначення одного з головних фармакологічних індексів біс-похідних та їх молекулярних комплексів - гострої токсичності показало, що біс-похідні урацилів та їх молекулярні комплекси відносяться до малотоксичних речовин: їх  $LD_{50}$  коливається між 635 та 125 мг/кг. Найближчим аналогом синтезованих біс-похідних урацилів є протипухлинний препарат 5-фторурацил, що дозволяє розглядати їх та їх молекулярні комплекси з бактерійними лектинами як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.  
**Ключові слова:** урацил, лектин, фторотан, протипухлинна активність.

## Вступ

Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул [Noordhuis, Holwerda, 2004]. Актуальність досліджень підтверджується чисельними роботами вітчизняної та світової літератури [Adjei, 1999]. Кількість досліджень з цього напрямку значно зросла після синтезу похідних урацилу, а особливо, 5-фторурацилу та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність. Відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини.

Молекули 5(6)-фтор(галоген)заміщених урацилів та їх похідних, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул. Крім того, введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [Ягупольский, 1988].

Описано метод введення до аліфатичного ланцюгу або ароматичного кільця фармакофорної групи -  $CF_2CHBrCl$  при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами [Герус и др., 1989]. Даний метод введення фармакофорних груп в молекули було досліджено нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинах, імідазолах, бензімідазолах Вельчинская и др., 1997. Дана реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів. Раніше було встановлено, що позаклітинні лектини сапрофітних бактерій з унікальною специфічністю до сіалових кислот здатні розпізнавати тонкі відмінності в їх структурі і здійснювати селективну протипухлинну дію Коваленко, 1990; Подгорский и др., 1992. Розроблено основи для конструювання на базі бактерійних лектинів ефективних лікарських засобів з принципово новим механізмом дії.

Мета даної роботи полягає в означенні преформованих піримідинів, їх синтезі, вивченні хімічних та фізико-хімічних характеристик, створенню молекулярних комплексів синтезованих сполук з бактерійними лектинами та вивченню їх біологічних властивостей. а саме: гострої токсичності.

## Матеріали та методи

Об'єкти дослідження: нові гетероциклічні біс-похідні, син-

тезовані на основі 5(6)-заміщених урацилів та фторотану; бактерійні лектини сапрофітних штамів *Bacillus subtilis* 668 IMV та *Bacillus polymyxa* 102 KDU (далі лектин 668 та лектин 102); молекулярні комплекси синтезованих сполук з бактерійними лектинами. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ спектри записано на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ГРХ проводили на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). Спектри  $^1H$  ЯМР записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO-d<sub>6</sub> з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) (III).

**Приготування розчину №1.** 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль), 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішували при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

**Приготування розчину №2.** 1.0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняли в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додавали краплями через ділільну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60-80°C 1 годину (реакційна суміш мутніла та при нагріванні ставала червоно-коричневою), фільтрували у гарячому стані, охолоджували, відганяли простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивали 30 мл суміші діетиловий ефір - гексан (1 : 1) та сушили у вакуумі водострумного насосу.

Аналогічно синтезували сполуки:  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (IV) із фторотану (0,011 моль) та 6-метилурацилу (0,022 моль),  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (V) із фторотану (0,0044 моль) та 5-метилурацилу (0,0089 моль),  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (VI) із фторотану (0,0044 моль) та 5-фторурацилу (0,0089 моль),  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромуррацил) (VII) із фторотану (0,0044 моль) та 5-бромуррацилу (0,0089 моль) та  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (VIII) із фторотану (0,0044 моль) та 5-нітроурацилу (0,0089 моль). Сполука III - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,6 г (37,5%). Т топл. 282-285°C. Знайдено, %: C 32,80; H 2,0; N 15,5, Br 21,85.  $C_{10}H_6BrClN_4O_4$ .

Обчислено, %: С 33,21; Н 1,67; N 15,49, Br 22,0. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O).  $^1\text{H}$  ЯМР: 5,422 (2H, д., 2 x  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ ), 7,403 (2H, д., 2 x  $\text{C}_{(6)}\text{H}$ ), 8,542 (2H, с., 2  $\text{N}_{(3)}\text{H}$  in  $\text{D}_2\text{O}$ ). Сполука **IV** - кристалічний порошок жовтого забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації він розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,05 г (43%). Т топл. 286-289°C. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 515,550,690,850 (C-C1, C-Br); 960-970 (trans -C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800-3000 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР: 2,004(6H, с., 2  $\text{CH}_3$ ), 5,313(2H,с., 2 $\text{C}_{(5)}\text{-H}$ ), 10,832 (2H, д., 2  $\text{N}_{(3)}\text{H}$ ),  $\text{J}_{\text{H,H}}^4$  9,6 Гц). Сполука **V** - кристалічний порошок кремового забарвлення, яка кристалізується з суміші розчинників етанол-гексан (1:1). Вихід 1,2 г (36,8%). Т топл. з осмоленням 265-268°C. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 515, 615(C-Hal), 1710, 1750(C=O), 2800,3000 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,712 (6H, д.,  $\text{J}_{\text{H,H}}^2$  5 Гц, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 7,229 (2H, д.,  $\text{J}_{\text{H,H}}^2$  5 Гц, 2 x  $\text{C}_{(6)}\text{H}$ ), 10,7 (2H, уш. с., 2 x  $\text{N}_{(3)}\text{H}$ ). Сполука **VI** - кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 2,98 г (50%). Т топл. 238-240°C. Знайдено, %: С 30,08; Н 1,15; N 13,78.  $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 30,21; Н 1,13; N 14,09. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 510,550,690 (C-C1, C-Br); 1150, 1210 (C-F); 1735, 1750 (C=O).  $^1\text{H}$  ЯМР: 4,532(2H, уш.с., 2  $\text{N}_{(3)}\text{H}$ ), 7,447 (2H,д., 2 $\text{C}_{(6)}\text{-H}$ ). Сполука **VII** - кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 3,69 г (30%). Т топл. з осмоленням 270-275°C. Знайдено, %: С 22,8; Н 1,02; N 11,01; Br 45,96.  $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_3\text{ClN}_4\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 23,13; Н 0,77; N 10,78; Br 46,1. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550-695(C-Br), 1710, 1750 (C=O).  $^1\text{H}$  ЯМР: 4,048 (2H, с., 2  $\text{N}_{(3)}\text{H}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ), 7,66 (2H, с., 2 x  $\text{C}_{(6)}\text{H}$ ). Сполука **VIII** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 2,16 г (56,5 %). Т топл. з осмоленням 290-295°C. Знайдено, %: С 26,8; Н 1,02; N 17,79.  $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrClN}_6\text{O}_8$ . Обчислено, %: С 26,6; Н 0,9; N 18,61. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O).  $^1\text{H}$  ЯМР: 8,861 (2H, с., 2 x  $\text{C}_{(6)}\text{H}$ ), 10,226 (2H, с., 2  $\text{N}_{(3)}\text{H}$ ).

Для створення молекулярних комплексів на основі синтезованих сполук та бактерійних лектинів було відібрано найбільш активні продуценти позаклітинних лектинів: сапрофітні культури *Bacillus subtilis* 668 IMV та *Bacillus polymyxa* 102 KGU з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ. Культивування бактерій проводили на модифікованому середовищі Гаузе, лектини одержували з культуральної рідини, як описано раніше [Ягупольский, 1988].

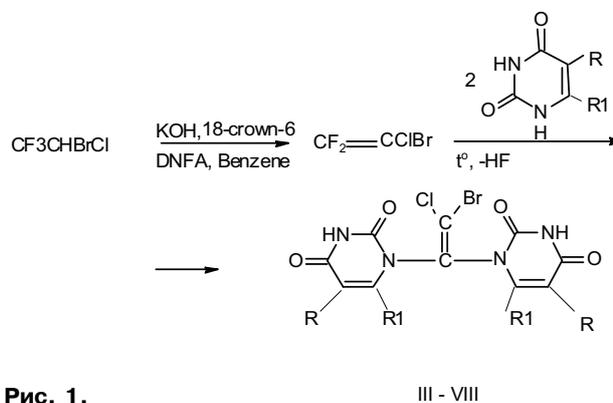
**Таблиця 1.** Параметри гострої токсичності гетероциклічних біс-похідних, бактерійних лектинів та їх молекулярних комплексів.

№ п/п	Біс-похідне	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Бактерійний лектин	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Молекулярний комплекс	LD <sub>50</sub> , мг/кг
1.	Сполука IV	515	Лектин 102	248	Сполука IV + лектин 102	335
2.	Сполука VI	125	Лектин 668	89	Сполука VI + лектин 668	137
3.	Сполука VII	415	Лектин 102	248	Сполука VII + лектин 102	635
4.	5-фторурацил (контроль)	375				

Молекулярні комплекси біс-похідних гетероциклу з бактерійними лектинами отримували механічним перемішуванням двох компонентів у фізіологічному розчині у співвідношенні 1:1. Для визначення середньотоксичної дози LD<sub>50</sub> синтезованих сполук, бактерійних лектинів та молекулярних комплексів використовували експрес-метод В.Б.Прозоровського з співавторами [1978]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою 22,0±2,0 г; шлях введення - підшкірний.

### Результати. Обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону та 5(6)-заміщених урацилів у молярному співвідношенні 1:2, в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі синтезовано нові біс-похідні урацилів з фармакофорною групою =C=CBrCl, (III - VIII), (рис. 1).



**Рис. 1.**

де, R= R1 = H (III); R= H, R1 = CH<sub>3</sub> (IV); R = CH<sub>3</sub>, R1 = H (V); R= F, R1 = H (VI); R= Br, R1 = H (VII); R= NO<sub>2</sub>, R1 = H (VIII).

В ІЧ спектрах сполук (III-VIII) ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 515, 615, 550-695  $\text{cm}^{-1}$ , інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750  $\text{cm}^{-1}$ , сигнали  $\text{CH}_3$ -груп для сполук (IV,V) при 2800, 3000  $\text{cm}^{-1}$ . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах сполук (III-VIII) підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub> в молекулах вихідних урацилів при 11.00-11.25 м.д., а також наявність протонів в положеннях C<sub>(5)</sub>H та C<sub>(6)</sub>H гетероциклічних ядер при 5,422 м.д. та 7,229-8,861 м.д. відповідно, 2 протонів в положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічних ядер при 4,048-10,7 м.д., які частково дейтеруються.

Для подальших досліджень біологічних властивостей відібрано біс-похідні 5-метилурацилу (сполука **IV**), 5-фторурацилу (сполука **VI**) та 5-бромурцилу (сполука **VII**).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних біс-похідних - гострої токсичності показало, що сполуки **IV** та **VII** відносяться до малотоксичних: LD<sub>50</sub> їх дорівнює 515 мг/кг та 415 мг/кг, відповідно (табл. 1). Сполука **VI** відноситься також до малотоксичних сполук, LD<sub>50</sub> її становить 125

мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 рази, відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння відноситься до малотоксичних сполук і має середню токсичну дозу 372 мг/кг. При введенні вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та клоніко-тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота і після 3-5 годин - тремор.

Препарати бактерійних лектинів проявляли більш токсичні властивості в порівнянні зі сполуками **IV** та **VII**; і за показниками середньо токсичних доз вони належать до помірно токсичних (лектин **668**,  $LD_{50}$  дорівнює 89мг/кг) та малотоксичних (лектин **102**,  $LD_{50}$  складає 200мг/кг) (табл. 1). При вивченні клінічної картини впливу лектинів в токсичних дозах на організм тварин відмічається поява тонічних і клонічних судом та парез задніх кінцівок.

Молекулярні комплекси гетероциклічних біс-похідних з

бактерійними лектинами відносяться до малотоксичних речовин: їх  $LD_{50}$  коливається між 635 та 137 мг/кг. Так, при з'єднанні більш токсичних речовин (сполука **VI** та лектин **668**) загальна токсичність молекулярного комплексу дещо (у 1,06 рази) зменшувалася, а у комплексів з менш токсичними компонентами  $LD_{50}$ , або зростала (у 1,28 рази для сполуки **IV** з лектином **102**), або понижалася (у 2,07 рази для сполуки **VII** з лектином **102**).

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Близька хімічна будова синтезованих гетероциклічних біс-похідних урацилів та протипухлинного препарату 5-фторурацилу дозволяє розглядати ці сполуки та їх молекулярні комплекси з бактерійними лектинами (які мають виражену протипухлинну активність) як потенційні лікарські протипухлинні засоби і відкриває нові перспективи для подальших робіт в напрямку онкофармакології.

### **Література**

- 1-Аллокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны /Герус И.И., Кольчева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. //Журн. органич. химии. - 1989. - Т.25, вып. 9. - С. 2020-2021.
- Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Ильченко А.Я. Гетероциклические соединения с фармакофорной галогензамещенной группой I. 2-бром-1,1-дифтор-2-хлорэтирование гетероциклических содинений с двумя гетеро атомами //Химия гетероцикл. соед. - 1997. - №7(361). - С. 967-971.
- Коваленко Э.А. Внеклеточные лектины бактерий //Микробиол. журн. - 1990. - Т.52, №3. - С. 92-99.
- Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Симоненко И.А. Лектины бактерий. - К.: Наукова думка, 1992. - 203 с.
- Прозоровський В.Б., Прозоровський В.П., Демченко В.М. Експрес метод визначення середньої ефективності дози та її помилки //Фармакол. та токсикол. - 1978. - Т.41, №4. - С. 407-509.
- Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.
- Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer //Clin. Pharmacol. - 1999. - Vol.48. - P. 265-277.
- Noordhuis P., Holwerda U. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer //Annals of oncology. - 2004. - Vol.15. - P. 1025-1032.

### **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПУТИ ПОИСКА СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ БИС-АДДУКТОВ - ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ЛЕКТИНАМИ**

**Вельчинская Е.В., Шарыкина Н.И., Коваленко Э.А.**

**Резюме.** С помощью нового метода синтеза, взаимодействием фторотана в качестве фторсодержащего синтона и 5(6)-замещенных урацилов в условиях межфазного катализа дибензо-18-краун-6-эфиром синтезированы новые бис-производные урацилов. Созданы молекулярные комплексы на основе синтезированных бис-производных урацилов и бактериальных лектинов: *Bacillus subtilis* 668 IMV и *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Определение одного из основных фармакологических индексов бис-производных и их молекулярных комплексов - острой токсичности показало, что бис-производные урацилов и их молекулярные комплексы относятся к малотоксичным соединениям: их  $LD_{50}$  колеблется от 635 и 125 мг/кг. Ближайшим аналогом синтезированных бис-производных урацилов является противоопухолевый препарат 5-фторурацил, что позволяет рассматривать их и соответствующие молекулярные комплексы с бактериальными лектинами как физиологически активные соединения с перспективой дальнейшего изучения согласно требований к потенциальным противоопухолевым препаратам для лечения человека.

**Ключевые слова:** урацил, лектин, фторотан, противоопухолевая активность.

### **PERSPECTIVE WAYS OF SEARCHES OF THE ANTI TUMOR MEDICINES AMONG NEW HETEROCYCLIC BIS-ADDUCTORS - DERIVATIVES OF URACILES AND THEIR MOLECULAR COMPLEXES WITH BACTERIAL LECTINS**

**Welchinska E.V., Sharikina N.I., Kovalenko E.A.**

**Summary.** Using a new method of synthesis between frototane, as fluorosubstituted syntone, and 5(6)-substituted uraciles under phase-transfer conditions of the 18-crown-6-complex new bis-adductors of uraciles were synthesized. Their new molecular complexes with bacterial lectines: *Bacillus subtilis* 668 IMV and *Bacillus polymyxa* 102 KGU were obtained. The main pharmacological index of the bis-adductors and their molecular complexes - toxicity were evaluated. These investigations shown that bis-adductors and their molecular complexes have not very high level of the toxicity -  $LD_{50}$  are from 635 to 125 mg/kg. The nearest analogical compound of the bis-adductors is anti tumor medicine 5-fluorouracile. Therefore the bis-adductors and their molecular complexes can be taken into attention as potential physiologically active compounds and have to be studied as potential anti tumor drugs for the patients' treatment.

**Key words:** uracile, lectin, frototane, anti tumor activity.

УДК: 615.2+616.006+547.854

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ФОСФОРИЛЬОВАНОГО УРАЦИЛУ

Григор'єва К.В., Шарикіна Н.І., Сергієнко О.В., Хавич О.А.

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" АМН України (вул. Єжена Потьє, 14, м. Київ, Україна, 03057)

**Резюме.** Проведено морфологічне дослідження ефективності нової протипухлинної сполуки, транспортної форми 5-фторурацилу, яка за попередніми даними є в 5 разів менш токсичною ніж 5-фторурацил при збереженні протипухлинного ефекту. Експеримент проведений на білих нелінійних щурах, яким була перещеплена саркома 45. Для дослідження були використані гістологічні та гістохімічні методи. Показано наростання альтеративних змін при збільшенні дози препаратів, які досягали найбільшого ступеня при застосуванні препаратів з інтервалами введення через 48 та 72 години. Морфологічні зміни пухлинної тканини відповідають III-IV ступеню ушкодження при оцінці лікувального патоморфозу за критеріями Г.А.Лавникової.

**Ключові слова:** фторпіримідини, гістологія, гістохімія, протипухлинні препарати.

### Вступ

Значне розповсюдження онкологічних захворювань та подальше зростання захворюваності злякаєшими новоутвореннями різних локалізацій постійно потребує розробки нових високоефективних протипухлинних засобів.

5-фторурацил є давно відомим і різнобічно вивченим препаратом, який і сьогодні використовується в схемах лікування новоутворень шлунка, товстої кишки, підшлункової залози та пухлин інших локалізацій [Darnton et al., 1993; Gillham et al., 2007; Laarhoven et al., 2006; Noordhui et al., 2004; Peters, Groeningen, 1991].

При морфологічному дослідженні ефективності 5-фторурацилу як в експериментальних умовах, так і в клініці, в тканині пухлин спостерігаються дистрофічні зміни різного ступеня вираженості, різке зростання клітинного поліморфізму, зниження кількості мітозів, явища апоптозу. Виражені гемоциркуляторні порушення проявляються розповсюдженими стазами, агрегацією формених елементів крові, тромбозом, поширеними крововиливами [Кравченко, 1995; Юшков, 1971]. На ультраструктурному рівні перші зміни в структурі пухлин під впливом 5-фторурацилу відмічаються через 12 годин після введення і спостерігаються в основному в ядрі - множинні інвагінації ядерної оболонки, агрегація хроматину, зниження електронної щільності ядер. В подальшому, через 24-48 годин має місце порушення структури мітохондрій та дезорганізація каналців ендоплазматичного ретикулуму [Коновалова, 1970].

В той же час, в клініці та експерименті відмічалась значна кількість побічних негативних аспектів дії 5-фторурацилу, таких як прояви шлунково-кишкової токсичності, імунотоксичності [Kossov et al., 2003].

Все вищевказане обумовило мету та завдання нашої роботи - морфологічними методами дослідити ефективність нової сполуки, транспортної форми 5-фторурацилу, яка, за попередніми даними, є менш токсичною, ніж 5-фторурацил при збереженні протипухлинного ефекту.

### Матеріали та методи

Проведено морфологічне дослідження ефективності нової сполуки, транспортної форми 5-фторурацилу. За попередніми даними, дана сполука є в 5 разів менш токсичною ніж 5-фторурацил при збереженні протипухлинного ефекту. Дослід-

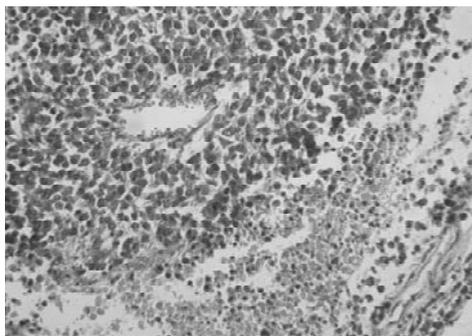
ження проведені на білих нелінійних щурах, яким була перещеплена саркома 45. Були використані фосфорильований урацил, який застосовували в дозах 70-110 мг/кг з інтервалами введення 24-96 годин, і 5-фторурацил, який вводили в еквівалентних дозах з вищевказаними інтервалами введення. Контролем слугував матеріал, взятий від тварин-носіїв пухлини, яким не вводили лікувальний препарат.

Призначені для гістологічного та гістохімічного дослідження шматочки тканини фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну та рідині Карнуа, за стандартизованими методиками, зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації та поміщали у парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3-5 мкм зафарблювали гематоксиліном та еозином та за методикою van Gieson. Нуклеїнові кислоти виявляли за методом Шубича, фібрин - за методом Слінченко. Препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Leica.

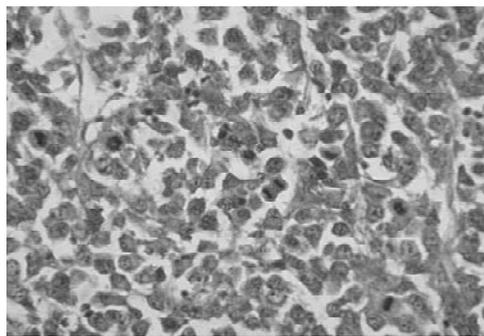
### Результати. Обговорення

При гістологічному дослідженні пухлин контрольних тварин звертає на себе увагу їх значна васкуляризація, тканина пухлини представлена периваскулярним муфтоподібним розростанням поліморфних клітин. Судини пухлини за структурою подібні капілярам, в більшості своїй стінка їх сформована розташованими на базальній мембрані інтактними ендотеліоцитами, що є характерним для даного виду пухлин [Ганцев, Хуснутдинов, Хуснутдинов, 2003]. Строма пухлин була представлена рідкою сіткою тонких ніжних волокон, що розділюють масу пухлинних клітин на часточкоподібні чи альвеолоподібні комплекси. Спостерігались різкий поліморфізм та висока мітотична активність клітин пухлини з великою кількістю патологічних мітозів. Гістохімічними методами в пухлинних клітинах виявлявся високий вміст нуклеїнових кислот як в ядрі, так і у цитоплазмі. По периферії навколо-судинних "муфт" шар клітин виявляє ознаки незворотної альтерації - в цій зоні спостерігається пікноз і фрагментація клітин, з формуванням апоптичних тілець із ущільненим хроматином і слабка інфільтрація лімфоцитами, що також підтверджує належність описаних змін [Романенко, 1996] до апоптозу (рис. 1, 2).

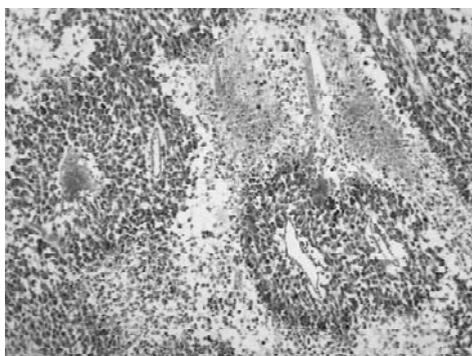
При дослідженні пухлин тварин після введення 5-фторурацилу та фосфорильованого урацилу в різних лікувальних



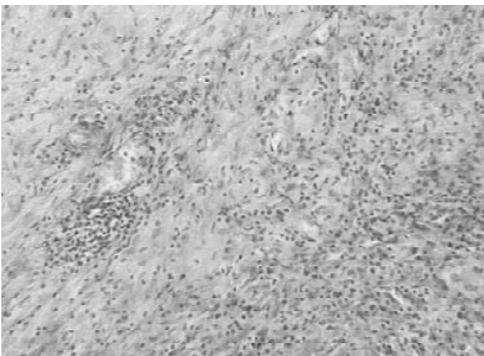
**Рис. 1.** Гістологічна структура пухлини контрольного щура: периваскулярне розростання поліморфних клітин із загибеллю їх по периферії, інфільтрація псевдокапсули Фарбування гематоксилином та еозином. X200.



**Рис. 2.** Пухлина контрольного щура: поліморфізм та значна мітотична активність клітин пухлини Фарбування за методом Шубича. X400.



**Рис. 3.** Гістологічна структура пухлини щура, що одержував фосфорильований урацил чотириохратно через 72 години в дозі 100мг\кг маси тіла: некроз тканини пухлини Фарбування гематоксилином та еозином. x 100.



**Рис. 4.** Пухлина щура, що одержував фосфорильований урацил шестикратно через 24 годин в дозі 80мг\кг маси тіла: формування рубця в зоні некрозу. Фарбування гематоксилином та еозином. X100.

режимах відзначено виражене розповсюдження та поглиблення явищ ушкодження тканини пухлини, зниження її мітотичної активності та часткове або в окремих випадках повне заміщення її сполучною тканиною та формування сполучнотканинного рубця.

При гістологічному дослідженні відмічається розповсюдження альтеративних змін тканини пухлини з поглибленням їх та вираженою перевагою явищ незворотного ушкодження пухлинної паренхіми у випадку застосування обох препаратів. Так, до проявів апоптичної загибелі периферійного шару клітин периваскулярних пухлинних муфт приєднується поширення зон некрозу, внаслідок чого формується характерна для фторпіримідинів [Heidelberger, Griesbach, 1958] картина окремих острівців пухлинної паренхіми, оточених тканинним детритом (рис. 3).

Слід зазначити, що також розповсюджуються ознаки апоптичної загибелі клітин пухлини, посилюються прояви їх дистрофії. Збережена пухлинна паренхіма виглядає більш мноморфною, ніж у контрольних тварин. Кількість мітозів, в тому числі патологічних, в ній значно зменшується.

Гемоциркуляторні порушення у досліджуваних пухлинах при наявності великої кількості судин синусоїдного типу набувають дисемінованого характеру з множинними тромба-

ми переважно в зонах ушкодження пухлинної паренхіми у просвіті колабованих судин. В той же час, синусоїди в центрах острівців пухлинної тканини або повнокровні, або спорожні, без ознак тромбоутворення.

Виявлені альтеративні зміни супроводжує помірне посилення запальної інфільтрації як демаркаційної зони, так і вогнищ некрозу. Лише в окремих випадках спостерігається виражена запальна інфільтрація тканинного детриту. В периферійній зоні пухлин спостерігається розростання молоді сполучної тканини. У частині спостережень мало місце склерозування тканини пухлин, вона зберігалась у вигляді окремих комплексів пухлинних клітин між шарами зрілої сполучної тканини (рис. 4).

Наявність, ступінь розповсюженості та вираженості процесів альтерації, гемоциркуляторних змін, вторинної запальної інфільтрації та склерозування дещо відрізнялися в залежності

від режиму введення та дози застосовуваних препаратів і посилювалися із наростанням дози препарату та досягали найбільшого ступеня при застосуванні препаратів з інтервалами введення через 48 та 72 години. По мірі збільшення проміжку часу між введеннями препаратів більш виразними стають зниження поліморфізму та мітотичної активності пухлинної тканини. При застосуванні 5-фторурацилу ознаки зниження клітинного поліморфізму були менш виражені ніж при застосуванні досліджуваного протипухлинного засобу. В той же час в цих групах тварин більшої розповсюженості набувають ознаки апоптичної загибелі пухлинних клітин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені морфологічні дослідження вказують на наявність структурних змін саркоми S-45 при застосуванні 5-фторурацилу та фосфорильованого урацилу. Введення тваринам препаратів призводить до значного посилення альтеративних змін та гемоциркуляторних розладів у тканині пухлини із склерозуванням її.

2. Морфологічні зміни пухлинної тканини відповідають III-IV ступеню ушкодження при оцінці лікувального патоморфозу за критеріями Г.А.Лавникової (Ганцев, Хуснутдинов, 2003).

3. Ступінь вираженості означених змін відрізняється в залежності від дози застосованих препаратів та режиму введення їх. При використанні протипухлинних препаратів через 24 години та 48 годин та при максимальних дозах з інтервалом введення через 72 години в тканині пухлин превалюють глибокі розповсюджені процеси альтерації з помірною запальною інфільтрацією, що наростають із збільшенням застосованої дози. При введенні препаратів через 72 та 96 годин в

пухлинній тканині найбільш виражені ознаки зниження поліморфізму, мітотичної активності та розповсюдження ознак апоптичної елімінації пухлинних клітин. При введенні 5-фторурацилу ознаки зниження клітинного поліморфізму були менш виразними. Сполучення цих двох тенденцій у тварин з застосуванням високих доз препарату з інтервалом введення 72 години робить даний режим, по морфологічним критеріям, найбільш ефективним.

### Література

- Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. - Москва, 2003. - С. 159
- Коновалова А.Л. Сравнительное электронно-микроскопическое исследование действия антиметаболитов 5-фторурацила и 6-меркаптопурина на перевиваемую аденокарциному 755: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1970. - 8 с.
- Кравченко О.В. Метод термохіміотерапії у комплексному лікуванні хворих на дисемінований і локально поширений колоректальний рак: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 1995. - 10 с.
- Романенко А.М. Апоптоз и рак //Архив патологии. - 1996. - №3. - С. 18-23.
- Юшков С.Ф., Розенберг І.Б. Влияние сарколизина и 5-фторурацила на рост перевиваемых опухолей и реакцию окружающей соединительной ткани //Фармакология и токсикология. - 1971. - №6. - С. 718.
- Gillham C.M., Reynolds J., Hollywood D. Predicting the response of localised oesophageal cancer to neo-adjuvant chemoradiation //World Journal of Surgical Oncology. - 2007. - Vol.5. - P. 97-100.
- Heidelberger C., Griesbach L. Studies on Fluorinated Pyrimidines II. Effects on Transplanted Tumors //Cancer research. - 1958. - Vol.18. - P. 305-317.
- Histopathological findings in oesophageal carcinoma with and without preoperative chemotherapy / S.J.Darnton, S.M.Allen, C.W.Edwards, H.R.Matthews //J. Clin. Pathol. - 1993. - Vol.46. - P. 51-55.
- Kossoy G., Herzl B.H., Avinoach I. Human soluble tumor-associated antigens promote the suppression of rat mammary tumors by 5-fluorouracil and stimulate the functional activity of immune organs: Experimental and morphological studies //International Journal of Molecular Medicine. - 2003. - Vol.12. - P. 797-801.
- Laarhoven H.W., Gambarota G. Carbogen Breathing Differentially Enhances Blood Plasma Volume and 5-Fluorouracil Uptake in Two Murine Colon Tumor Models with a Distinct Vascular Structure //Neoplasia. - 2006. - Vol.8, №6. - P. 477-487.
- Noordhui I.P., Holwerda U., Van der Wilt C.L. 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthase inhibition of human colorectal cancers //Annals of Oncology. - 2004. - Vol.15. - P. 1025-1032.
- Peters G.J., Groeningen C.J. Clinical relevance of biochemical modulation of 5-fluorouracil //Annals of Oncology. - 1991. - Vol.2. - P. 469-480.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ФОСФОРИЛИРОВАННОГО УРАЦИЛА

**Григорьева Е.В., Шарыкина Н.И., Сергиенко О.В., Хавич О.А.**

**Резюме.** Проведено морфологическое исследование эффективности нового противоопухолевого соединения, транспортной формы 5-фторурацила, которое по предварительным данным  $\epsilon$  в 5 раз менее токсично чем 5-фторурацил при сохранении противоопухолевого эффекта. Эксперимент проведен на белых нелинейных крысах, которым была перевита саркома 45. Для исследования были использованы гистологические и гистохимические методы. Показано нарастание альтеративных изменений при увеличении дозы препарата которые достигали наивысшей степени при использовании препаратов с интервалами введения через 48 и 72 часа. Морфологические изменения опухолевой ткани соответствуют ???-?V степени повреждения при оценке лечбного патоморфоза по критериям Лавниковой Г.А.

**Ключевые слова:** фторпиримидины, гистология, гистохимия, противоопухолевые препараты.

### EXPERIMENTAL STUDY OF A NEW FLUORINATED URACIL ANTITUMOUR EFFECT

**Grygorieva E.V., Sharykina N.I., Sergienko O.V., Khavich O.A.**

**Summary.** Morphological study of a new antitumour substance has been carried out. According to previous findings the substance is 5-fold less toxic than 5-fluorouracil retaining (preserving) antitumour effect. White rats bearing sarcoma 45 were used in the study. Histological and histochemical processing of tissues was applied. It was shown the accumulation of tumour alterations due to the dosage increase. The substance injections every 48 and 72 hours resulted in the highest rate of alterations. Morphological signs of tumour tissue injuries correspond to 3-rd - 4-th alteration degree according to Lavnicova's criteria.

**Key words:** fluoropyrimidines, histology, histochemistry, antitumour drugs.

УДК: 616.33-002+615.212.3+616.08+616.092.9

### ПРОТИВИРАЗКОВА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

**Шеремета Л.М.**

Івано-Франківський державний медичний університет (вул. Галицька, 4, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

**Резюме.** Дослідження проведені на білих рандомбредних щурах, яким моделювали субхронічну виразку шлунку введенням ацетилсаліцилової кислоти. Ліпофлавіон і ліпін вводили, внутрішньоочеревинно, у дозі - 30 мг/кг, протягом 3 дб, одночасно із введенням ацетилсаліцилової кислоти, для визначення лікувально-профілактичної ефективності. Препарати порівняння

3. Ступінь вираженості означених змін відрізняється в залежності від дози застосованих препаратів та режиму введення їх. При використанні протипухлинних препаратів через 24 години та 48 годин та при максимальних дозах з інтервалом введення через 72 години в тканині пухлин превалюють глибокі розповсюджені процеси альтерації з помірною запальною інфільтрацією, що наростають із збільшенням застосованої дози. При введенні препаратів через 72 та 96 годин в

пухлинній тканині найбільш виражені ознаки зниження поліморфізму, мітотичної активності та розповсюдження ознак апоптичної елімінації пухлинних клітин. При введенні 5-фторурацилу ознаки зниження клітинного поліморфізму були менш виразними. Сполучення цих двох тенденцій у тварин з застосуванням високих доз препарату з інтервалом введення 72 години робить даний режим, по морфологічним критеріям, найбільш ефективним.

### Література

- Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. - Москва, 2003. - С. 159
- Коновалова А.Л. Сравнительное электронно-микроскопическое исследование действия антиметаболитов 5-фторурацила и 6-меркаптопурина на перевиваемую аденокарциному 755: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1970. - 8 с.
- Кравченко О.В. Метод термохіміотерапії у комплексному лікуванні хворих на дисемінований і локально поширений колоректальний рак: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 1995. - 10 с.
- Романенко А.М. Апоптоз и рак //Архив патологии. - 1996. - №3. - С. 18-23.
- Юшков С.Ф., Розенберг І.Б. Влияние сарколизина и 5-фторурацила на рост перевиваемых опухолей и реакцию окружающей соединительной ткани //Фармакология и токсикология. - 1971. - №6. - С. 718.
- Gillham C.M., Reynolds J., Hollywood D. Predicting the response of localised oesophageal cancer to neo-adjuvant chemoradiation //World Journal of Surgical Oncology. - 2007. - Vol.5. - P. 97-100.
- Heidelberger C., Griesbach L. Studies on Fluorinated Pyrimidines II. Effects on Transplanted Tumors //Cancer research. - 1958. - Vol.18. - P. 305-317.
- Histopathological findings in oesophageal carcinoma with and without preoperative chemotherapy / S.J.Darnton, S.M.Allen, C.W.Edwards, H.R.Matthews //J. Clin. Pathol. - 1993. - Vol.46. - P. 51-55.
- Kossoy G., Herzl B.H., Avinoach I. Human soluble tumor-associated antigens promote the suppression of rat mammary tumors by 5-fluorouracil and stimulate the functional activity of immune organs: Experimental and morphological studies //International Journal of Molecular Medicine. - 2003. - Vol.12. - P. 797-801.
- Laarhoven H.W., Gambarota G. Carbogen Breathing Differentially Enhances Blood Plasma Volume and 5-Fluorouracil Uptake in Two Murine Colon Tumor Models with a Distinct Vascular Structure //Neoplasia. - 2006. - Vol.8, №6. - P. 477-487.
- Noordhui I.P., Holwerda U., Van der Wilt C.L. 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthase inhibition of human colorectal cancers //Annals of Oncology. - 2004. - Vol.15. - P. 1025-1032.
- Peters G.J., Groeningen C.J. Clinical relevance of biochemical modulation of 5-fluorouracil //Annals of Oncology. - 1991. - Vol.2. - P. 469-480.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ФОСФОРИЛИРОВАННОГО УРАЦИЛА

**Григорьева Е.В., Шарыкина Н.И., Сергиенко О.В., Хавич О.А.**

**Резюме.** Проведено морфологическое исследование эффективности нового противоопухолевого соединения, транспортной формы 5-фторурацила, которое по предварительным данным  $\epsilon$  в 5 раз менее токсично чем 5-фторурацил при сохранении противоопухолевого эффекта. Эксперимент проведен на белых нелинейных крысах, которым была перевита саркома 45. Для исследования были использованы гистологические и гистохимические методы. Показано нарастание альтеративных изменений при увеличении дозы препарата которые достигали наивысшей степени при использовании препаратов с интервалами введения через 48 и 72 часа. Морфологические изменения опухолевой ткани соответствуют ???-?V степени повреждения при оценке лечбного патоморфоза по критериям Лавниковой Г.А.

**Ключевые слова:** фторпиримидины, гистология, гистохимия, противоопухолевые препараты.

### EXPERIMENTAL STUDY OF A NEW FLUORINATED URACIL ANTITUMOUR EFFECT

**Grygorieva E.V., Sharykina N.I., Sergienko O.V., Khavich O.A.**

**Summary.** Morphological study of a new antitumour substance has been carried out. According to previous findings the substance is 5-fold less toxic than 5-fluorouracil retaining (preserving) antitumour effect. White rats bearing sarcoma 45 were used in the study. Histological and histochemical processing of tissues was applied. It was shown the accumulation of tumour alterations due to the dosage increase. The substance injections every 48 and 72 hours resulted in the highest rate of alterations. Morphological signs of tumour tissue injuries correspond to 3-rd - 4-th alteration degree according to Lavnicova's criteria.

**Key words:** fluoropyrimidines, histology, histochemistry, antitumour drugs.

УДК: 616.33-002+615.212.3+616.08+616.092.9

### ПРОТИВИРАЗКОВА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

**Шеремета Л.М.**

Івано-Франківський державний медичний університет (вул. Галицька, 4, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

**Резюме.** Дослідження проведені на білих рандобредних щурах, яким моделювали субхронічну виразку шлунку введенням ацетилсаліцилової кислоти. Ліпофлавіон і ліпін вводили, внутрішньоочеревинно, у дозі - 30 мг/кг, протягом 3 дб, одночасно із введенням ацетилсаліцилової кислоти, для визначення лікувально-профілактичної ефективності. Препарати порівняння

- кверцетин в гранулах та  $\alpha$ -токоферолу ацетат - вводили аналогічно. Зменшення виразкового індексу у групах тварин, лікованих ліпофлавоном і ліпіном свідчить про здатність ліпосомальних препаратів спричиняти противиразкову дію за умов лікувально-профілактичного режиму їх введення. На нашу думку, противиразкова активність ліпофлавонової ліпінової пов'язана із антиоксидантним та мембранопротективним впливом препаратів, завдяки чому зменшується глибина уражень в період формування патології, що підтверджується даними біохімічних та морфогістологічних досліджень.

**Ключові слова:** експериментальна виразка шлунку, ліпосомальні препарати.

### Вступ

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки є однією із найчастіших патологій шлунково-кишкового тракту. В багатьох країнах до 40% пацієнтів гастроентерологічного профілю страждають на виразкову хворобу і щорічно їх кількість збільшується [Василишин, 1999]. У патогенезі виразкової хвороби важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окислення (ВРО) та стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [Звягинцева та др., 2002]. Результати чисельних досліджень свідчать про первинне виникнення гістоморфологічних порушень у слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки, які призводять до посиленої генерації вільних радикалів. Ці зміни відбуваються на фоні зниження активності ферментів системи АОЗ. Тривале надлишкове накопичення продуктів ПОЛ викликає ішемічне пошкодження слизової шлунку, а при ішемії руйнується слизовий бар'єр, що призводить до ретродифузії іонів  $H^+$ , які безпосередньо пошкоджують епітелій і, стимулюючи розвиток внутрішньоклітинного ацидозу, сприяють утворенню тромбів у мікросудинах поверхневого шару слизової оболонки шлунку [Пасечников та др., 1990].

Фактором активації ВРО ліпідів може служити антиоксидантна недостатність слизової оболонки, що розвивається під впливом ішемії-реперфузії. При стресових впливах, вживанні нестероїдних протизапальних засобів у слизовій оболонці генеруються вільні радикали, які спричиняють зрив у діяльності системи АОЗ через недостатність простагландинів, інтенсивність синтезу яких залежить від рівня цАМФ у клітині, а також від кількості іонів  $Ca$  [Гурин, Логунов, 1998]. Оскільки, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки є захворюванням етіологічно і патогенетично неоднорідним, то засобів і способів лікування її існує багато [Бабак, Фадеєнко, 1997]. Виходячи із того, що ліпосомальні препарати завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній, мембранопротекторній дії можуть зменшувати ступінь ураження слизової і прискорювати її регенерацію ми досліджували противиразкову дію ліпінової ліпофлавонової у щурів з модельованими субхронічними виразками [Ito et al., 1998; Литус та др., 1994].

Метою роботи було визначення противиразкової активності ліпосомальних препаратів у порівнянні з еталонними антиоксидантами кверцетином в гранулах та  $\alpha$ -токоферолу ацетатом.

### Матеріали та методи

Субхронічну виразку шлунку моделювали введенням ацетилсаліцилової кислоти перорально в дозі 150 мг/кг протягом трьох днів [Стефанов та ін., 2001]. Досліди проведено на 54 білих нелінійних щурах, масою тіла 180-200 г. Тварини були поділені на групи: 1-а - неліковані; 2-а - ліковані ліпофлавоном (30 мг/кг); 3-я - ліковані ліпіном (30 мг/кг); 4-

а - ліковані кверцетином в гранулах (по 5 мг/кг); 5-а - ліковані  $\alpha$ -токоферолу ацетатом (по 18 мг/кг); 6-а - інтактні тварини. Для вивчення лікувально-профілактичної активності ліпосомальних і референс-препаратів їх введення проводили паралельно з введенням ацетилсаліцилової кислоти, тобто під час формування патології. В експериментах використано: ін'єкційну форму ліпофлавонової, у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі ("Біолік", Україна); ліпін, ін'єкційна форма, у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі ("Біолік", Україна);  $\alpha$ -токоферолу ацетат 10% олійний розчин (ICN Pharmaceuticals АО "Октябрь", Росія); кверцетин в гранулах по 2 г у пакетах ("Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна). Еутаназію тварин проводили під ефірним наркозом. Інтегральні показники розраховували за формулами [Стефанов та ін., 2001]. Вміст первинних та кінцевих продуктів ПОЛ визначали за [Стальная, Гаришвили, 1977]. Результати оброблялись на РС з використанням програм Excel і Statistica.

### Результати. Обговорення

Відтворення виразки шлунку в експерименті на тваринах при застосуванні НПЗЗ є одним із найбільш відповідних методів моделювання цієї патології, і, практично, прирівнюється до ерозивно-виразкових процесів у людей, що тривалий час приймають ці препарати [Подзорова, 1999]. Для оцінки ефективності розраховували виразковий індекс (ВІ) та противиразкову активність (ПА).

Застосування ліпофлавонової ліпінової та референс-препаратів сприяло виживаності тварин і полегшувало перебіг аспіринової виразки у піддослідних щурів. Зокрема, летальний випадок відмічали тільки у групі нелікованих тварин (табл. 1).

За умов лікувально-профілактичного введення найвищу противиразкову ефективність спостерігали у групі тварин, лікованих ліпофлавоном, що проявилось у зменшенні ВІ майже у 5 разів, порівняно з контролем і достовірно відрізнялось

**Таблиця 1.** Інтегральні та морфологічні показники лікувально-профілактичної противиразкової ефективності ліпосомальних та референтних препаратів на моделі аспіринової виразки.

Групи тварин	Лікувально-профілактичний режим введення		
	Виживаність, %	ВІ	ПА, %
Контроль	88	2,0	-
Ліпофлавонової, 30 мг/кг	100	0,44 <sup>1</sup>	78
Ліпін, 30 мг/кг	100	0,57 <sup>1</sup>	71
альфа-токоферолу ацетат, 19 мг/кг	100	0,88 <sup>1,2</sup>	56 <sup>2</sup>
Кверцетин, 5 мг/кг	100	1,32 <sup>1,2</sup>	34 <sup>2</sup>

**Примітка:** <sup>1</sup>-  $p < 0,05$  порівняно з контролем; <sup>2</sup>-  $p < 0,05$  порівняно з лікованими ліпофлавоном і ліпіном.

**Таблиця 2.** Вміст ТБК-реактивів та дієвих кон'югатів у сироватці крові щурів з аспіриновою виразкою та при застосуванні лікарських засобів у лікувально-профілактичному режимі введення.

Групи тварин (n=8-9)	Показники	
	ДК, ммоль/л	ТБК-АП, нмоль/л
Інтактні тварини	0,363±0,008	0,526±0,01
Контроль	0,41±0,013 <sup>1</sup>	0,599±0,015 <sup>1</sup>
Ліпофлавіон, 30 мг/кг	0,37±0,009 <sup>2</sup>	0,536±0,013 <sup>2</sup>
Ліпін, 30 мг/кг	0,38±0,004 <sup>1,2</sup>	0,55±0,02 <sup>1,2</sup>
альфа-токоферолу ацетат, 19 мг/кг	0,381±0,008 <sup>1,2,3</sup>	0,566±0,006 <sup>1,2,3</sup>
Кверцетин 5 мг/кг	0,396±0,015 <sup>1,3</sup>	0,574±0,01 <sup>1,2,3</sup>

**Примітка:** <sup>1</sup> - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами; <sup>2</sup> - p<0,05 порівняно з контролем; <sup>3</sup> - p<0,05 порівняно з лікованими ліпіном і ліпофлавіоном.

від груп, які отримували референтні препарати (p<0,05; табл. 1). ПА ліпосомальних засобів була високою і становила понад 70%. Найменшу противиражкову активність виявляв кверцетин в гранулах: у тварин, що отримували цей препарат, спостерігали утворення виразок у 55%, хоч кількість виразок та їх розміри були меншими, ніж у нелікованих щурів; у 33% слизова шлунку була набряклою та гіперемійованою з поодинокими крововиливами; у 11% щурів слизова залишалась без видимих змін (табл. 1).

Дослідження показників, що характеризують активність процесів ПОЛ, було проведено на час закінчення експерименту. Посилення активності процесів ПОЛ у нелікованих тварин з модельованою виразковою патологією проявилось у збільшенні вмісту ТБК-АП та ДК в сироватці крові (табл. 2).

Зокрема, кількість ТБК-АП зросла на 14% порівняно з інтактними тваринами (p<0,05), а рівень ДК підвищився

на 13% (p<0,05). При лікуванні тварин ліпофлавіоном і ліпіном відмічали зменшення активності ліпопероксидації порівняно з контрольною групою (табл. 2). При введенні ліпофлавіону рівень ДК і ТБК-АП зменшувався відповідно на 10% і 12% (p<0,05), а при застосуванні ліпіну - на 8% і 9% (p<0,05).

Використання ліпофлавіону за умов субхронічної виразки шлунку призвело до найбільш вираженого зменшення активності процесів ПОЛ, що може бути пов'язаним із прямою антиоксидантною дією кверцетину, який входить до його складу та мембрановідновлюючою дією фосфатидилхолінових ліпосом. Референтні препарати теж виявляли антиоксидантну активність, але її величина була суттєво меншою, ніж у ліпосомальних препаратів (p<0,05; табл. 2).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. За умов субхронічної аспіринової виразки ліпофлавіон і ліпін в дозі 30 мг/кг за лікувально-профілактичного введення виявляють виразний антиульцерогенний ефект, що проявляється зменшенням виразкового індекса.

2. Противиражкова активність ліпофлавіону і ліпіну складає понад 70% і є суттєво вищою, ніж у референтних препаратів.

3. Ліпофлавіон і ліпін проявляють виражену антиоксидантну дію, пригнічуючи активність процесів ПОЛ.

4. За лікувально-профілактичною ефективністю за аспіринової виразки у щурів препарати, використані у нашому дослідженні, можна розподілити наступним чином: ліпофлавіон > ліпін > токоферолу ацетат > кверцетин.

Перспективним, на нашу думку, є розробка рекомендацій та схеми лікування за умов клінічного дослідження ліпофлавіону і ліпіну при медикаментозних виразках у лікувально-профілактичному режимі введення.

### Література

- Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. - Харьков: Основа, 1997. - 240 с.
- Василишин Р.И. Статистический анализ распространенности язвенной болезни желудка по данным анкетирования //Вісник проблем біол. і медицини. - 1999. - Вип.2. - С. 42-44.
- Гурин Н.Н., Логунов К.В. Медикаментозные язвы желудка - взляды последних лет //Терапевт. арх. - 1998. - №8. - С. 84-86.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів. (Методичні рекомендації) /За ред. члена-кореспондента АМН України О.В. Стефанова. - Київ: 2001. - С. 334-352.
- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки //Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №1(7). - С. 49-51.
- Литус В.И., Дегтярева И.В., Стефанов А.В. Применение липина в комплексной терапии больных язвенной болезнью //Актуальні питання охорони здоров'я. - К., 1994. - Вип. 1. - С. 43-44.
- Пасечников В.Д., Погромов А.П., Лашкевич А.В. Роль свободных радикалов в патогенезе язвенной болезни (Обзор) //Медицинский реферативный журнал. - Разд.17. - 1990. - №11. - С. 3-7.
- Подзорова А.В. Методы экспериментального моделирования язвы в различных отделах желудочно-кишечного тракта //Вестник проблем биологии и медицины. - № 2. - 1999. - С. 48-52.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты //Современные методы в биохимии /Под ред. В.Н. Ореховича. - М.: - 1977. - С. 44-46.
- Antiulcer effects of antioxidants: effect of probucol /M. Ito, Y. Suzuki, M. Ishihara //Eur. J. Pharmacol. - 1998. - Vol.354, №2-3. - P. 189-196.

### ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Шеремета Л.**

**Резюме.** В опытах на белых крысах изучали эффективность липофлавона (липосомального кверцетина) и липина при субхронической язве желудка и сравнивали с эталонными антиоксидантами а-токоферола ацетатом и кверцетином в гранулах. При лечебно-профилактическом режиме введения липосомальных препаратов в дозе 30 мг/кг нами получены результаты, свидетельствующие о выраженной противоязвенной активности исследуемых препаратов.

**Ключевые слова:** аспириновая язва желудка, липосомальные препараты, противоязвенная активность.

ANTIULCEROUS ACTIVITY OF THE LIPOSOMAL PREPARATIONS

Sheremeta L.M.

**Summary.** The trial was performed on white rats to study an efficacy of Lipoflavon (Liposomal Quercetin) and Lipin at subacute gastric ulcer induced by acetylsalicylic acid compared to the standard antioxidants  $\alpha$ -Tocopherol acetate and Quercetin in granules. The prophylactic and medicinal antiulcerous activity of Lipoflavon and Lipin in dosage 30 mg per kg due to the antioxidant and membrane protective influencing was shown.

**Key words:** aspirin induced ulcer, liposomal preparations, antiulcerous activity.

УДК: 615.015:616.89-008.464

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІНБОРОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ АМНЕЗІЯХ

Побережець О.Л., Степанюк Г.І.

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Введення щурам з експериментальними амнезіями (скополамінова, атропінова, електрошокова) вінборону (3 мг/кг, внутрішньоочеревинно), так само як і пірацетаму (200 мг/кг, внутрішньоочеревинно), сприяло відновленню порушених мнестичних процесів у піддослідних тварин. Про це свідчило скорочення показників сумарної тривалості перебування щурів у темному відсіку установки на моделі умовної реакції пасивного уникання.

**Ключові слова:** вінборон, пірацетам, експериментальні амнезії.

Вступ

Спектр використання ноотропних препаратів (пірацетам, фенібут, аміналон та ін.) є досить великим. Їх застосовують для лікування різних порушень когнітивних функцій, мислення, в тому числі мнестичних, що виникають в результаті гіпоксії, інтоксикації, гострого та хронічного алкоголізму, травми мозку, а також при різних дегенеративних пошкодженнях мозку, в тому числі сенільній деменції та інших порушеннях мозкового кровообігу [Воронина, 1991; Машковский, 2006]. Важливим є і те, що ноотропи - чи не єдина група нейротропних засобів, які застосовують не лише з метою фармакотерапії, а й з метою фармакопрофілактики. В сучасному світі, який бурхливо розвивається, потреба в ноотропних препаратах постійно зростає. Це зумовлено як широкою розповсюдженістю цереброваскулярної патології, яка часто призводить до погіршення пам'яті, так і не завжди достатньою ефективністю препаратів даної групи, та наявністю у них побічних ефектів [Машковский, 2006]. Однією із складових властивостей ноотропів, як відомо, є їх здатність відновлювати порушені мнестичні (тобто пов'язані з пам'яттю) функції [Машковский, 2006].

Сьогодні ведеться активний пошук нових речовин з нейротропними, в тому числі ноотропними властивостями, придатних для створення на їх основі лікарських засобів з вказаною дією [Бульон и др., 2004; Буров и др., 2000; Гречко, 1998; Сидорова та ін., 2005; Ярош та ін., 2005].

Враховуючи багатогранність етіопатогенезу нейродеструктивних захворювань ЦНС, на нашу думку, доцільним було б застосування препаратів з політропними фармакологічними ефектами, які можуть впливати одночасно на різні ланки патогенезу зазначених процесів. Це узгоджується і з думкою інших дослідників [Бурчинский, 1998; Бурчинский, 2003]. Таким лікарським засобом, на наш погляд, може стати вінборон - широкий спектр фармакологічних властивостей якого - протиішемічна, антигіпоксична, антиагрегантна, протизапальна, спазмолітична, імуномодулююча, антиоксидантна, стимулюючий вплив на мікроциркуляторні та репаративні

процеси [Степанюк та ін., 2002], добре співставляються з патогенезом нейродеструктивних захворювань центральної нервової системи. Як лікарський засіб з політропними властивостями, вінборон сьогодні використовується в лікуванні ішемічної хвороби серця, аритмій, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, гепатитах, тощо [Сергеев, 2002; Степанюк та ін., 2002; Степанюк, 2002]. Даних за вплив вінборону на перебіг амнезії в літературі немає, що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Метою дослідження було охарактеризувати вплив вінборону на перебіг різних форм амнезії в експерименті для визначення перспектив поглибленого вивчення препарату в якості ноотропного засобу.

Матеріали та методи

Експерименти проведено на 82 статевозрілих щурах-самцях масою тіла  $200 \pm 40$  грамів, які знаходились у науково-дослідній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Щури були поділені на наступні групи (по 7-10 тварин у кожній): 1 група - інтактні тварини; 2 група - щури з скополаміновою амнезією без лікування (контроль); 3 група - щури з скополаміновою амнезією, ліковані вінбороном; 4 група - щури з скополаміновою амнезією, ліковані пірацетамом (препарат порівняння); 5 група - щури з атропіновою амнезією без лікування (контроль); 6 група - щури з атропіновою амнезією, ліковані вінбороном; 7 група - щури з атропіновою амнезією, ліковані пірацетамом; 8 група - щури з електрошоковою амнезією (контроль); 9 група - щури з електрошоковою амнезією, ліковані вінбороном; 10 група - щури з електрошоковою амнезією, ліковані пірацетамом.

Ноотропну дію вінборону в порівнянні з пірацетамом оцінювали за його впливом на перебіг умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) у щурів з експериментальним моделюванням скополамінової, атропінової та електрошокової амнезії. УРПУ виробляли у тварин таким чином. Щурів тре-

ANTIULCEROUS ACTIVITY OF THE LIPOSOMAL PREPARATIONS

Sheremeta L.M.

**Summary.** The trial was performed on white rats to study an efficacy of Lipoflavon (Liposomal Quercetin) and Lipin at subacute gastric ulcer induced by acetylsalicylic acid compared to the standard antioxidants  $\alpha$ -Tocopherol acetate and Quercetin in granules. The prophylactic and medicinal antiulcerous activity of Lipoflavon and Lipin in dosage 30 mg per kg due to the antioxidant and membrane protective influencing was shown.

**Key words:** aspirin induced ulcer, liposomal preparations, antiulcerous activity.

УДК: 615.015:616.89-008.464

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІНБОРОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ АМНЕЗІЯХ

Побережець О.Л., Степанюк Г.І.

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Введення щурам з експериментальними амнезіями (скополамінова, атропінова, електрошокова) вінборону (3 мг/кг, внутрішньоочеревинно), так само як і пірацетаму (200 мг/кг, внутрішньоочеревинно), сприяло відновленню порушених мнестичних процесів у піддослідних тварин. Про це свідчило скорочення показників сумарної тривалості перебування щурів у темному відсіку установки на моделі умовної реакції пасивного уникання.

**Ключові слова:** вінборон, пірацетам, експериментальні амнезії.

Вступ

Спектр використання ноотропних препаратів (пірацетам, фенібут, аміналон та ін.) є досить великим. Їх застосовують для лікування різних порушень когнітивних функцій, мислення, в тому числі мнестичних, що виникають в результаті гіпоксії, інтоксикації, гострого та хронічного алкоголізму, травми мозку, а також при різних дегенеративних пошкодженнях мозку, в тому числі сенільній деменції та інших порушеннях мозкового кровообігу [Воронина, 1991; Машковский, 2006]. Важливим є і те, що ноотропи - чи не єдина група нейротропних засобів, які застосовують не лише з метою фармакотерапії, а й з метою фармакопрофілактики. В сучасному світі, який бурхливо розвивається, потреба в ноотропних препаратах постійно зростає. Це зумовлено як широкою розповсюдженістю цереброваскулярної патології, яка часто призводить до погіршення пам'яті, так і не завжди достатньою ефективністю препаратів даної групи, та наявністю у них побічних ефектів [Машковский, 2006]. Однією із складових властивостей ноотропів, як відомо, є їх здатність відновлювати порушені мнестичні (тобто пов'язані з пам'яттю) функції [Машковский, 2006].

Сьогодні ведеться активний пошук нових речовин з нейротропними, в тому числі ноотропними властивостями, придатними для створення на їх основі лікарських засобів з вказаною дією [Бульон и др., 2004; Буров и др., 2000; Гречко, 1998; Сидорова та ін., 2005; Ярош та ін., 2005].

Враховуючи багатогранність етіопатогенезу нейродеструктивних захворювань ЦНС, на нашу думку, доцільним було б застосування препаратів з політропними фармакологічними ефектами, які можуть впливати одночасно на різні ланки патогенезу зазначених процесів. Це узгоджується і з думкою інших дослідників [Бурчинский, 1998; Бурчинский, 2003]. Таким лікарським засобом, на наш погляд, може стати вінборон - широкий спектр фармакологічних властивостей якого - протиішемічна, антигіпоксична, антиагрегантна, протизапальна, спазмолітична, імуномодулююча, антиоксидантна, стимулюючий вплив на мікроциркуляторні та репаративні

процеси [Степанюк та ін., 2002], добре співставляються з патогенезом нейродеструктивних захворювань центральної нервової системи. Як лікарський засіб з політропними властивостями, вінборон сьогодні використовується в лікуванні ішемічної хвороби серця, аритмій, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, гепатитах, тощо [Сергеев, 2002; Степанюк та ін., 2002; Степанюк, 2002]. Даних за вплив вінборону на перебіг амнезії в літературі немає, що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Метою дослідження було охарактеризувати вплив вінборону на перебіг різних форм амнезії в експерименті для визначення перспектив поглибленого вивчення препарату в якості ноотропного засобу.

Матеріали та методи

Експерименти проведено на 82 статевозрілих щурах-самцях масою тіла  $200 \pm 40$  грамів, які знаходились у науково-дослідній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Щури були поділені на наступні групи (по 7-10 тварин у кожній): 1 група - інтактні тварини; 2 група - щури з скополаміновою амнезією без лікування (контроль); 3 група - щури з скополаміновою амнезією, ліковані вінбороном; 4 група - щури з скополаміновою амнезією, ліковані пірацетамом (препарат порівняння); 5 група - щури з атропіновою амнезією без лікування (контроль); 6 група - щури з атропіновою амнезією, ліковані вінбороном; 7 група - щури з атропіновою амнезією, ліковані пірацетамом; 8 група - щури з електрошоковою амнезією (контроль); 9 група - щури з електрошоковою амнезією, ліковані вінбороном; 10 група - щури з електрошоковою амнезією, ліковані пірацетамом.

Ноотропну дію вінборону в порівнянні з пірацетамом оцінювали за його впливом на перебіг умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) у щурів з експериментальним моделюванням скополамінової, атропінової та електрошокової амнезії. УРПУ виробляли у тварин таким чином. Щурів тре-

**Таблиця 1.** Вплив вінборону (3 мг/кг) та пірацетаму (200 мг/кг) на тривалість перебування щурів зі скополаміновою амнезією у темному відсіку камери (сек.), (M±m).

Умови досліджу	n	Час перебування щурів в темному відсіку камери (сек.)		Динаміка (в %) відносно першого дня дослідження
		1-й день	2-й день	
Інтактні щурі	10	151,2±4,51	46,5±9,74*	-69,25
Скополамінова амнезія (контроль)	10	132,5±12,44	139,2±5,95	+5,05
Скополамінова амнезія, лікована вінбороном	10	164,0±2,70	11,0±5,41**	-93,3
Скополамінова амнезія, лікована пірацетамом	10	146,2±5,95	10,5±3,24**	- 92,8

**Таблиця 2.** Вплив вінборону (3 мг/кг) та пірацетаму (200 мг/кг) на тривалість перебування щурів з атропіновою амнезією у темному відсіку камери (сек.), (M±m).

Умови досліджу	n	Час перебування щурів в темному відсіку камери (сек.)		Динаміка (в %) відносно першого дня дослідження
		1-й день	2-й день	
Інтактні щурі	10	151,2±4,51	46,5±9,74*	-69,25
Атропінова амнезія, (контроль)	7	147±6,5	142,28±7,86	-3,2
Атропінова амнезія, лікована вінбороном	7	154,43±6,04	44,57±8,46**	- 71,1
Атропінова амнезія, лікована пірацетамом	7	136,86±7,1	48,28±8,31**	- 64,7

**Таблиця 3.** Вплив вінборону (3 мг/кг) та пірацетаму (200 мг/кг) на тривалість перебування щурів з електрошоковою амнезією у темному відсіку камери (сек.), (M±m).

Умови досліджу	n	Час перебування щурів в темному відсіку камери (сек.)		Динаміка (в %) відносно першого дня дослідження
		1-й день	2-й день	
Інтактні щурі	10	151,2 ± 4,51	46,5 ± 9,74*	-69,25
Електрошокова амнезія (контроль)	7	148,7±7,2	148±4,99	-0,5
Електрошокова амнезія, лікована вінбороном	7	141,28±8,46	35,43±5,44**	-74,9
Електрошокова амнезія, лікована пірацетамом	7	139,57±7,56	36,57±6,5**	- 73,8

**Примітка:** 1) \* -  $p \leq 0,05$  відносно першого дня дослідження, 2) # -  $p \leq 0,05$  відносно другого дня відповідного контролю.

нували протягом 3 хвилин у спеціальній камері, що складалася з двох відсіків - темного та світлого. На початку досліджу тварин опускали у світлий відсік камери, хвостом до отвору, що веде в темний відсік з електродною підлогою. Тварина активно пересувалася в темний відсік (норковий рефлекс). В кінці третьої хвилини, коли тварина знаходилася у темному відсіку камери, на електродну підлогу подавався електричний струм силою 0,45 мА [Головенко, 2002], в результаті чого тварина швидко покидала темний відсік камери. Зазначені види амнезій моделювали у щурів одразу ж після вироблення УРПУ шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення тваринам скополаміну гідроброміду в дозі 1 мг/кг [Головенко, 2002; Ярош та ін., 2005], або атропіну у дозі 40 мг/кг [Громов і др., 1993], та методом максимального електро-

шоку (20 мА, 500 мс) [Головенко, 2002]. УРПУ виробляли у тварин згідно методу описаного М.Я.Головенко [2002]. Збереження УРПУ оцінювали через 24 години за показниками сумарної тривалості (в сек) перебування щурів у темному відсіку установки.

Препарати, які досліджувались, вводили одноразово за одну годину до оцінки збереження УРПУ у щурів: вінборон - внутрішньоочеревинно у дозі 3мг/кг, яка, за даними літератури [Дякова, 2005], проявляє виразну протиішемічну дію в умовах експериментальної тромбоемболії судин мозку. В якості препарату порівняння використовували поширений ноотропний засіб пірацетам у терапевтично ефективній дозі - 200 мг/кг, запозичений із літератури [Ярош та ін., 2005]. Терапевтичну дію вінборону та пірацетаму на кожній моделі амнезії оцінювали за динамікою (в %) показників сумарної тривалості перебування щурів у темному відсіку камери відносно першого дня досліджу.

Статистичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з використанням  $t$  - критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни показників при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Із даних, наведених в таблицях 1, 2 та 3, видно, що на другий день досліджу, після вироблення УРПУ, час перебування інтактних щурів в темному відсіку камери зменшувався в середньому на 69%. Це свідчило про збереження в пам'яті тварин слідової реакції на небезпеку (подразнення електротоком). Під дією скополаміну, атропіну та максимального електрошоку час перебування щурів в темному відсіку установки, на другий день досліджу, на відміну від інтактних тварин, практично не відрізнявся від аналогічного показника в перший день експерименту. Це свідчить про виникнення у щурів амнезії на небезпеку - можливість виникнення більшого відчуття в темному відсіку камери.

Введення шурам вінборону (3 мг/кг), так само як і пірацетаму (200 мг/кг), вірогідно відновлювало процеси пам'яті у піддослідних тварин, порушені дією скополаміну, атропіну або максимального електрошоку. На це вказувало статистично вірогідне, як і у інтактних щурів, скорочення часу перебування тварин у темному відсіку на другий день досліджу. При цьому за величиною антиамнестичної дії вінборон на всіх моделях амнезії практично зіставлявся з пірацетамом. Підтвердженням була відсутність статистично вірогідної різниці в динаміці сумарної тривалості перебування тварин в темному відсіку камери відносно першого дня експерименту на тлі дії досліджуваних препаратів (табл. 1, 2 та 3).

Отже, результати проведених досліджень свідчать про наявність у вінборону (3 мг/кг), як і у пірацетаму (200 мг/

кг), виражених антиамнестичних властивостей в умовах експериментальних амнезій.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Лікування порушених мнестичних процесів у щурів з експериментальними амнезіями (скополамінова, атропінова, максимальний електрошок) вінбороном в дозі 3мг/кг, так

як і пірацетамом в дозі 200мг/кг, призводило до відновлення пам'яті у тварин. Співставляючи терапевтичні дози досліджуваних препаратів, слід зазначити, що вінборон в 67 раз активніший за пірацетам, що може мати певне економічне значення.

Отримані дані свідчать про перспективність поглибленого вивчення вінборону в якості ноотропного засобу, конкурентоспроможного з пірацетамом.

### Література

- Антиамнестичний ефект цитофлавина і нейронула при ішемическом порушенні мозгового кровообігу у крыс /Бульон В.В., Федотова Ю.О., Коваленко А.Л. і др. //Експериментальна і клінічна фармакологія. - 2004. - Т.67, №5. - С. 5-8.
- Буров Ю.В., Узденский А.Б., Робакидзе Т.Н. Сравнительный анализ нейропротекторной активности нового химического соединения VP и пирacetama //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2000. - Т.129, №4. - С. 430-432.
- Бурчинский С.Г. Ноотропы как фармакопрофилактические средства: новые стратегии, новые возможности //Журнал практичного лікаря. - 2003. - №1. - С. 63-66.
- Бурчинский С.Г. Политропность фармакологического эффекта - как основа современной патогенетической терапии простудных заболеваний // Фармакологічний вісник. - 1998. - №1. - С. 36-38.
- Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями /Степанюк Г.І., Черешнюк І.Л., Степанюк Н.Г. та ін. //Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002. - №1. - С. 111-114.
- Воронина Т.А. Современные проблемы фармакологии ноотропов: состояние и перспективы //Фармакол. и токсикол. - 1991. - Т.54, №2. - С. 6-11.
- Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук //Методичні рекомендації. - К., 2002. - 27 с.
- Гречко А.Т. Нейротропная активность пептидных иммуномодуляторов //Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т.61, №4. - С. 14-16.
- Дякова О.В. Профілактична ефективність вінборону при гіпоксичних станах (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2005. - 22 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006. - 1200 с.
- Нетрусова С. Патогенетичні та симптоматичні складові клінічного ефекту ноотропів //Ліки України. - 2005. - С. 84-87.
- Ноотропна активність похідних 4-гідразинохіназоліну при судомних та гіпоксичних ушкодженнях головного мозку /І.В.Сидорова, Н.О.Нестерова, І.В.Беленічев, С.І.Коваленко //Клінічна фармація. - 2005. - Т.9, №1. - С. 35-40.
- Сергеев С.В. Вплив вінборону на перебіг експериментальних гепатитів //Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2002. - 20 с.
- Степанюк Н.Г. Ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастро-дуоденальної зони (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2002. - 19 с.
- Фармакологический анализ свободнорадикального механизма интоксикационных нарушений памяти /Л.А.-Громов, В.А.Портнягина, П.И.Серода, Л.С.Бобкова //Патолог. физиология и эксперим. терапия. - 1993. - №1. - С. 8-10.
- Ярош О.К., Дудко О.Т., Громов Л.О. Клініко-експериментальна оцінка церебропротективної дії олатропілу //Клінічна фармація. - 2005. - Т.9, №1. - С. 12-17.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИНБОРОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АМНЕЗИЯХ

**Побережец О.Л., Степанюк Г.И.**

**Резюме.** Введение крысам с экспериментальными амнезиями (скополаминавая, атропиновая, электрошоковая) вінборона (3 мг/кг, внутривбрюшинно), так же как и пирacetama (200 мг/кг, внутривбрюшинно), способствовало возобновлению нарушенных мнестических процессов у подопытных животных. Об этом свидетельствовало сокращение показателей суммарной длительности пребывания крыс в темном отсеке установки на модели условной реакции пассивного избегания.

**Ключевые слова:** вінборон, пирacetам, експериментальні амнезії.

### EFFICIENCY OF VINBORON AT EXPERIMENTAL AMNESIA

**Poberezhets O.L., Stepanyuk G.I.**

**Summary.** Introduction to rats with an experimental amnesia (scopolaminic, atropinic, electroshock) вінборон (3 mg/kg, intraperitoneally), as well as pирacetam (200 mg/kg, intraperitoneally) promoted to renewal of broken memory processes at experimental animals. The reduction of total time that rats were staying in the dark part of the cage on the model of passive avoiding as a conditional reaction testified to it.

**Key words:** вінборон, pирacetam, experimental amnesia.

УДК: 615.256.2+615.256.4/.5

### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ФІТОЕСТРОГЕНІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ САМЦІВ ЩУРІВ

**Селюкова Н.Ю., Коренєва Є.М., Карпенко Н.О.**

ДУ Інститут проблем ендокринної патології (вул. Артема, 10, м. Харків, Україна, 61002)

кг), виражених антиамнестичних властивостей в умовах експериментальних амнезій.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Лікування порушених мнестичних процесів у щурів з експериментальними амнезіями (скополамінова, атропінова, максимальний електрошок) вінбороном в дозі 3мг/кг, так

як і пірацетамом в дозі 200мг/кг, призводило до відновлення пам'яті у тварин. Співставляючи терапевтичні дози досліджуваних препаратів, слід зазначити, що вінборон в 67 раз активніший за пірацетам, що може мати певне економічне значення.

Отримані дані свідчать про перспективність поглибленого вивчення вінборону в якості ноотропного засобу, конкурентоспроможного з пірацетамом.

### Література

- Антиамнестичний ефект цитофлавина і нейронула при ішемическом порушенні мозгового кровообігу у крыс /Бульон В.В., Федотова Ю.О., Коваленко А.Л. і др. //Експериментальна і клінічна фармакологія. - 2004. - Т.67, №5. - С. 5-8.
- Буров Ю.В., Узденский А.Б., Робакидзе Т.Н. Сравнительный анализ нейропротекторной активности нового химического соединения VP и пирacetama //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2000. - Т.129, №4. - С. 430-432.
- Бурчинский С.Г. Ноотропы как фармакопрофилактические средства: новые стратегии, новые возможности //Журнал практичного лікаря. - 2003. - №1. - С. 63-66.
- Бурчинский С.Г. Политропность фармакологического эффекта - как основа современной патогенетической терапии простудных заболеваний // Фармакологічний вісник. - 1998. - №1. - С. 36-38.
- Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями /Степанюк Г.І., Черешнюк І.Л., Степанюк Н.Г. та ін. //Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002. - №1. - С. 111-114.
- Воронина Т.А. Современные проблемы фармакологии ноотропов: состояние и перспективы //Фармакол. и токсикол. - 1991. - Т.54, №2. - С. 6-11.
- Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук //Методичні рекомендації. - К., 2002. - 27 с.
- Гречко А.Т. Нейротропная активность пептидных иммуномодуляторов //Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т.61, №4. - С. 14-16.
- Дякова О.В. Профілактична ефективність вінборону при гіпоксичних станах (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2005. - 22 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006. - 1200 с.
- Нетрусова С. Патогенетичні та симптоматичні складові клінічного ефекту ноотропів //Ліки України. - 2005. - С. 84-87.
- Ноотропна активність похідних 4-гідразинохіназоліну при судомних та гіпоксичних ушкодженнях головного мозку /І.В.Сидорова, Н.О.Нестерова, І.В.Беленічев, С.І.Коваленко //Клінічна фармація. - 2005. - Т.9, №1. - С. 35-40.
- Сергеев С.В. Вплив вінборону на перебіг експериментальних гепатитів //Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2002. - 20 с.
- Степанюк Н.Г. Ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастро-дуоденальної зони (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2002. - 19 с.
- Фармакологический анализ свободнорадикального механизма интоксикационных нарушений памяти /Л.А.-Громов, В.А.Портнягина, П.И.Серода, Л.С.Бобкова //Патолог. физиология и эксперим. терапия. - 1993. - №1. - С. 8-10.
- Ярош О.К., Дудко О.Т., Громов Л.О. Клініко-експериментальна оцінка церебропротективної дії олатропілу //Клінічна фармація. - 2005. - Т.9, №1. - С. 12-17.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИНБОРОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АМНЕЗИЯХ

**Побережец О.Л., Степанюк Г.И.**

**Резюме.** Введение крысам с экспериментальными амнезиями (скополаминавая, атропиновая, электрошоковая) вінборона (3 мг/кг, внутривбрюшинно), так же как и пирacetama (200 мг/кг, внутривбрюшинно), способствовало возобновлению нарушенных мнестических процессов у подопытных животных. Об этом свидетельствовало сокращение показателей суммарной длительности пребывания крыс в темном отсеке установки на модели условной реакции пассивного избегания.

**Ключевые слова:** вінборон, пирacetам, експериментальні амнезії.

### EFFICIENCY OF VINBORON AT EXPERIMENTAL AMNESIA

**Poberezhets O.L., Stepanyuk G.I.**

**Summary.** Introduction to rats with an experimental amnesia (scopolaminic, atropinic, electroshock) вінборон (3 mg/kg, intraperitoneally), as well as pирacetam (200 mg/kg, intraperitoneally) promoted to renewal of broken memory processes at experimental animals. The reduction of total time that rats were staying in the dark part of the cage on the model of passive avoiding as a conditional reaction testified to it.

**Key words:** вінборон, pирacetam, experimental amnesia.

УДК: 615.256.2+615.256.4/.5

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ФІТОЕСТРОГЕНІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ САМЦІВ ЩУРІВ

**Селюкова Н.Ю., Коренєва Є.М., Карпенко Н.О.**

ДУ Інститут проблем ендокринної патології (вул. Артема, 10, м. Харків, Україна, 61002)

**Резюме.** У статевозрілих самців щурів, яким вводили суміш фітоестрогенів у різні періоди онтогенезу (підсосний період, період статевого дозрівання та дорослі), у дозі 20 мг/кг маси тіла протягом 30 днів визначали стан репродуктивної функції. При введенні ізофлавонової суміші самцям у статевозрілому віці у самок, які були ними запліднені, зростає рівень доімплантаційних втрат, а при введенні фітоестрогенів у підсосний період та статевозрілим самцям спостерігається порушення диференціації статевих клітин у циклі сперматогенезу. Отримані дані свідчать, що найбільш уразливим періодом до дії фітоестрогенів у самців-щурів є 1-30 доба життя.

**Ключові слова:** фітоестрогени, репродуктивна функція, сперматогенез, самці щурів, періоди онтогенезу.

## Вступ

Несприятлива демографічна ситуація в Україні, що певною мірою пов'язана з поширенням чоловічого безпліддя, віддзеркалює стан цієї проблеми в усьому світі. Окрім таких чинників як погана екологія, стреси, захворювання, увагу привертає відносно новий фактор як стрімке входження в раціон європейців страв з бобових, які є багатим джерелом ФЕ (фітоестрогенів). Так звана "конюшинна хвороба" ініціювала вивчення складу, біологічної дії, особливо на репродуктивну функцію, цих сполук.

Різноманітні, часом протилежні, результати досліджень показали наявність вікових змін чутливості організму до ФЕ, яка, зокрема, найменша у дорослих тварин і більшою мірою проявляється до настання статевої зрілості [Strohcher et al., 2003]. За умов впливу ФЕ у фетальному, неонатальному або пубертатному віці у піддослідних самок після досягнення статевої зрілості спостерігаються такі віддалені ефекти як гіперплазія протоків молочної залози, фіброз, порушення лактації [Foster et al., 2004.], збільшення матки [Jou et al., 2000], порушення естральних циклів [Biskoff et al., 1962].

Суперечливими є дані про чутливість чоловічого організму до ФЕ. Так, у щурів самців препубертатного віку геністеїн викликав зниження маси яєчка і кількості сперміїв [Anderson et al., 2002], а у мавп, які отримували ФЕ сої з молоком матері у період неонатальної тестикулярної активності, знижувався рівень тестостерону [Sharpe et al., 2002]. У той же час у самців щурів, які отримували геністеїн (40 або 50 мг/кг) неонатально та в період лактації гаметогенез не порушувався [Lewis et al., 2003; Nagao et al., 2001]. Фітоестрогенізація у цей період здатна модифікувати генну експресію в яєчку плодів без морфологічних проявів таких наслідків [Naciff et al., 2005].

Репродуктивна система дорослих самців має відносно низьку чутливість до токсичної дії ізофлавонів [Faqi et al., 2004], що виявляється відсутністю змін плодючості [Kuselova et al., 2004]. Поряд з повідомленнями про зміни гормонального гомеостазу внаслідок уживання ФЕ [Dillingham et al., 2005], є свідчення про позитивний вплив ФЕ на сперматогенез, стимуляцію капацитації, акросомальної реакції та запліднювальних здібностей [Klein et al., 2002].

Таким чином, не існує загальноприйнятої думки щодо факторів, які визначають чутливість чоловічої репродуктивної функції до дії ФЕ. В зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення найбільш вразливого вікового періоду призначення ФЕ для цієї функції.

## Матеріали та методи

Роботу виконано на 69 щурах обох статей популяції Вістар, масою 250-300 г, віком 4-6 місяців. 43 самця були розподілені на 4 групи. Матерям щурів 2-ї групи у період лактації

протягом 30 днів згодовували з кормом препарат Genistein Soy Complex isoflavone-rich (фірми SoyLife, USA), що містить геністеїн, дайдзеїн та гліцетеїн у співвідношенні 1,0:4,2:2,5 у дозі (за "геністеїновим еквівалентом") 20 мг/кг маси тіла. Щури 3-ї групи отримували препарат аналогічно у такій же дозі з 35 по 65 добу життя. Щури 4-ї групи отримували препарат з 90 по 120 добу життя. Контрольну групу (група 1) склали інтактні щури відповідного віку. Після досягнення тваринами 120 денного віку їх спаровували 8 днів з інтактними самками, у яких попередньо був визначений нормальний (4-5 денний) естральний цикл. День появи у піхвових мазках сперматозоїдів вважали першим днем вагітності. Після цього тварин знеживлювали шляхом декапітації і досліджували стан сперматогенезу за показниками спермограм (за методом Мелованова), визначали масу органів (гіпофіз, тимус, надниркові залози, вентральна частина передміхурової залози, сім'яники). Запліднених самок знеживлювали на 20 день вагітності, на аутопсії визначали кількість жовтих тіл, місць імплантацій, плодів. Розраховували індекси запліднення та вагітності, рівень ембріональних втрат [Стефанов, 2001].

Щури отримувалися у стандартних умовах віварію при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, й питному режимі ad libitum, що узгоджується з національними "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах" [Україна, 2003].

Статистичний аналіз результатів проводили параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв t Стьюдента, U Вілкоксона-Манна-Вітні зважаючи на характер розподілу даних у вибірках та  $\chi^2$  [Гланц, 1998].

## Результати. Обговорення

Дані, що були отримані при розтині запліднених самок на 20-й день вагітності, показали, що самці усіх груп були фертильними, а величини індексів запліднення та вагітності суттєво не відрізнялися від контрольних показників. Аналогічні результати отримані для показників, що свідчать про стан процесу імплантації та протікання вагітності при фітоестрогенізації самців у період лактації та у період пубертату. У інтактних самок, що були запліднені самцями, які зазнали фітоестрогенізації у статевозрілому віці, рівень доімплантаційної загибелі ембріонів був статистично достовірно вищим таких у самок, спарованих з інтактними самцями. Останнє може бути наслідком продукування дефектних статевих клітин.

При вивченні спермограм тварин, які отримували ФЕ у період лактації (група 2), не знайдено змін у кількості сперматозоїдів та їх рухливості, але відмічено дворазове зростання відсотку патологічно змінених сперміїв ( $p < 0,05$ , табл. 1). Серед аномальних форм велику частку складали двоого-

**Таблиця 1.** Показники спермограми самців щурів підданих дії фітоестрогенів.

Вік фітоестрогенізації тварин	Статистичний показник	Сперматозоїди		
		концентрація, млн/мл	рухливість, %	патологічні форми, %
1 Контроль	n	12	12	12
	$\bar{X}$	27,46	65,33	19,04
	$S_x$	4,40	5,41	2,48
2 Підсосний період	n	10	10	10
	$\bar{X}$	33,60	63,70	40,05 <sup>1)</sup>
	$S_x$	3,13	5,89	4,20
3 Пубертатний період	n	11	11	11
	$\bar{X}$	29,95	53,82	23,73
	$S_x$	2,37	5,18	3,00
4 Статевозрілий вік	n	10	10	10
	$\bar{X}$	22,2	60,7	36,9 <sup>1)</sup>
	$S_x$	3,6	4,8	4,3

**Примітка:** <sup>1)</sup> - статистично вірогідні відмінності від групи контроль.

лові клітини, які спостерігались у 60% тварин цієї групи.

Призначення суміші у пубертатний період (група 3) не призводило до змін кількісних та якісних параметрів спермограми відносно інтактних тварин. Слід відмітити наявність серед патологічних форм присутність двоголових сперматозоїдів, але доля щурів, у яких спостерігалась дана патологія в три рази менша (18%) за таку у тварин, що одержували фітоестрогени з 1 по 30 добу постнатального життя.

У групі 4 відмічено статистично вірогідне збільшення відсотку патологічних форм спермій. Тобто, при відсутності змін у кількості гамет частина клітин з морфологічними дефектами збільшується за умов вживання ФЕ дорослими тваринами. При вивченні впливу фітоестрогенів на масові коефіцієнти органів самців показано, що отримання ізофлавонової суміші з молоком матері не впливало на відносну масу таких андрогензалежних органів як сім'яники, їх придатки, сім'яні пухирці, вентральну частину передміхурової залози, статевого члену, надниркових залоз та гіпофізу. Аналіз змін масових коефіцієнтів досліджених органів (табл. 2) показав, що у щурів групи 2, які одержували ФЕ у підсосний період, у дорослому віці маса органів репродуктивної системи не відрізняється від такої у контрольних інтактних щурів. Але відносна маса тимуса у цих тварин на 66,6% більша ( $p < 0,005$ ),

що може свідчити про зменшення інгібуючого впливу андрогенів на цей орган імунної системи. Спостерігається також зниження відносної маси селезінки.

Призначення суміші у пубертатний період не викликало змін у відносній масі вивчених органів репродуктивної системи тварин по досягненні ними статевої зрілості. При цьому спостерігали зростання відносної маси гіпофізу, що свідчить про можливе розрегулювання у системі гіпофіз-гонади. У тварин цієї групи, як і у попередньої, визначено більшу масу тимуса, яка перевищує таку у інтактних тварин майже у 1,5 рази ( $p < 0,01$ ).

У статевозрілих самців щурів під впливом ФЕ статистично вірогідно підвищувалась відносна маса сім'яних пухирців та гіпофізу, що може бути наслідком змін гормонального стану цих тварин [Сомова та ін., 2008]. Маса тимуса, на відміну від фітоестрогенізації в інші вікові періоди онтогенезу, навпаки, вірогідно знизилась. Маса надниркових залоз статевозрілих щурів незалежно від віку введення ФЕ не змінювалась.

Таким чином, одержання ФЕ тваринами чоловічої статі спричиняє порушення функціонування органів відтворення у щурів, різні в залежності відстроку призначення. Найбільш вагомим порушенням спостерігались при введенні ФЕ у віці 1-30 доба життя з молоком матері. Наші спостереження узгоджуються з даними інших авторів, у яких зазначено, що ФЕ особливо небезпечні при попаданні їх до організму, що розвивається, при прийомі їх вагітними або жінками, що годують [Levy, 1995]. Ці ефекти схожі з тими, що спостерігались при введенні синтетичного естрогену діетилстильбестролу [Burroughs, 1990]. Сукупність даних дозволяє зробити висновок, що найбільш уразливим періодом до дії ФЕ є час лактації.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. При введенні ізофлавонової суміші самцям у статевозрілий вік

**Таблиця 2.** Відносна маса органів самців щурів, мг/100 г.

Вік фітоестрогенізації	Статистичний показник	Сім'яники	Епідиміси	Сім'яні пухирці	Вентральна простата	Надниркові залози	Тимус	Гіпофіз	Селезінка
1. Контроль	n	12	12	12	12	12	11	12	12
	$\bar{X}$	1081,72	379,23	194,73	164,79	17,36	55,43	2,22	386,24
	$S_x$	62,29	17,92	16,02	10,91	1,23	6,89	0,15	17,18
2. Підсосний період	n	10	10	10	10	9	9	10	10
	$\bar{X}$	1116,01	377,20	231,57	167,37	18,96	92,36	2,84	319,60
	$S_x$	39,17	12,80	11,47	13,66	1,20	6,32	0,17	15,26
	$P_{1,2}$						<0,005		<0,01
3. Пубертатний період	n	11	11	11	11	11	10	10	11
	$\bar{X}$	1160,29	376,46	216,15	162,41	17,23	81,69	3,28	340,00
	$S_x$	50,16	20,51	11,62	11,07	0,92	3,02	0,25	20,87
	$P_{1,3}$						<0,01	<0,001	
4. Статевозрілий вік	n	10	10	8	8	7	8	9	8
	$\bar{X}$	1041,9	370,55	250,55	184,04	15,42	38,08	3,03	358,61
	$S_x$	40,15	9,5	17,1	12,2	1,1	2,38	0,2	17,3
	$P_{1,4}$			<0,05			<0,05	<0,005	

зрілому віці у самок, які були ними запліднені, зростає рівень доімплантаційних втрат.

2. Наслідком уведення ФЕ шурам (у підсосний період та статевозрілим самцям) є порушення диференціації статевих клітин у циклі сперматогенезу.

3. Відносна маса сім'яних пухирців та гіпофізу вірогідно підвищувалась лише за умов уведення ФЕ у статевозрілому віці.

4. Найбільш уразливим періодом до дії ФЕ у самців-щурів є 1-30 доба життя.

Отримані результати свідчать про перспективність та необхідність подальшого визначення чутливості деяких етапів онтогенезу до дії ФЕ за показниками гонадотоксичності та фертильності дорослих тварин; визначення можливості відстроченого прояву дії лікарських засобів, основою яких є ФЕ, на репродуктивну систему.

### Література

- Вплив фітоестрогенів на репродуктивну систему самок щурів та їх нащадків / Сомова О.В., Гладкова А.І., Чистякова Е.Є. та ін. // Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи (Сьомі Данилевські читання): Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 21-22 лют. 2008 р. - Харків, 2008. - С. 127-127.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - К., 2001. - 581 с.
- Anderson L. Spermogram of adult rats after prepubertal treatment by genistein / L.Anderson, M.West, N.McClure // Hum. Reprod. - 2002. - Vol.17, Abstr. Book 1. - P. 137.
- Burroughs C.D. Reproductive abnormalities in female mice exposed neonatally to various doses of coumestrol / C.D.Burroughs, K.T.Mills H.A.Bern // J. Toxicol. Environ. Health. - 1990. - Vol.30. - P. 105-122.
- Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine - active compound on reproductive development in Sprague-Dawley rats genistein and methoxychlor / Jou L., Casanova M., Bartolucci E.I. et al. // Toxicol. Sci. - 2000. - Vol.66, №1. - P.91-104.
- Early exposure to genistein exerts long-lasting effects on the endocrine and immune systems in rats / Klein S.L., Wtsniewski A.B., Marson A.L. et al. // Molec. Med. - 2002. - Vol.8, №11. - P.742-743.
- Estrogene effect of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study / Strohcher T., Chagnon M.C., Pinnert M.E. et al. // Reprod. Toxicol. - 2003. - Vol.17, №4. - P. 421-432.
- Gene expression changes induced in the testis by transplental exposure in high and low doses of 17 (alpha) - ethynyl estradiol, genistein, or bisphend A / Naciff I.M., Hess K.A., Overmann G.et al. // Toxicol. Sci. - 2005. - Vol.86, №2. - P. 396-416.
- Kuselova V. Body and organ weight, sperm acrosomal statens and reproduction after genistein and diethylstilbestrol treatment of CD1 mice in a multigenerational study / V.Kuselova, I.Pecnicova, M.Boubebik // Theriogenology. - 2004. - Vol.61, №7-8. - P. 1307-1325.
- Mammary gland morphology in Sprague-Dawley rats following treatment with an organochlorine mixture in utero and neonatal genistein / Foster W.G., Younglai E.V., Boutross-Tadross O. et al. // Toxicol. Sci. - 2004. - Vol.77, №1. - P. 91-100.
- Relative potencies of several estrogen-like compounds found in forages / E.V.Biskoff, A.L.Livingston, R.Hendrickson, A.W.Booth // Agric. Food. Chem. - 1962. - Vol.10. - P. 410-412.
- Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein / Nagao T., Yasminova S., Satto Y. et al. // Reprod. Toxicol. - 2001. - Vol.15, №4. - P. 399-411.
- Reproductive toxicity assessment of chronic dietary exposure to soy isoflavones in male rats / A.S.Faqi, W.D.Johnson, R.L.Morrissey, D.L.McCormick // Reprod. Toxicol. - 2004. - Vol.18, №4. - P. 605-611.
- Sharpe R.M. Infant feeding with soy formula milk: effects on the testis and on blood testosterone levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity / R.M.Sharpe, B.Martin, K.Morris // Hum. Reprod. - 2002. - Vol.17, №7. - P. 1692-1703.
- Soy protein isolates of varying isoflavone content exert minor effects on serum reproductive hormones in healthy young men / Dillingham B.L., McVeigh B.L., Lampe I.W. et al. // J. Nutr. - 2005. - Vol. 135. - P. 584-591.
- The effect of prenatal exposure to the phytoestrogen genistein on sexual differentiation in rats / J.R.Levy, K.A.Faber, L.Ayyash, C.L.Hughes // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1995. - Vol. 208, №1. - P.60-66.
- The effects of the phytoestrogen genistein on the postnatal development of the rat / Lewis R.W., Brooks N., Milburn G.M. et al. // Toxicol. Sci. - 2003. - Vol.71, №1. - P. 74-83.

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ФИТОЭСТРОГЕНОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМЦОВ КРЫС

**Селюкова Н.Ю., Коренева Е.М., Карпенко Н.А.**

**Резюме.** У половозрелых самцов крыс, которым вводили смесь фитоэстрогенов в разные периоды онтогенеза (подсосный период, период полового созревания и взрослые) в дозе 20 мг/кг массы тела 30 дней определяли состояние репродуктивной функции. При введении смеси изофлавонов самцам в половозрелом возрасте у самок, которые были ими оплодотворены, возрастает уровень доимплантационных потерь, а при введении фитоэстрогенов в подсосный период и половозрелым самцам наблюдаются нарушения дифференциации половых клеток в цикле сперматогенеза. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее уязвимым периодом к действию фитоэстрогенов у самцов крыс является период с 1 по 30 день жизни.

**Ключевые слова:** фитоэстрогены, репродуктивная функция, сперматогенез, самцы крыс, периоды онтогенеза.

### AGE DISTINCTIONS OF PHYTOESTROGEN INFLUENCE ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION IN MALE RATS

**Selyukova N.Yu., Koreneva E.M., Karpenko N.A.**

**Summary.** The reproductive function's state was examined in the matured males who have been exposed to phytoestrogens influence in a dose of 20 mg per kg on body mass within 30 days during their neonatal period, puberty and mature age. Preimplantation losses of the pregnant female were elevated by insemination of the matured males treated with phytoestrogens at mature age. The disturbances of the

*sex cells' differentiation in spermatogenesis cycle took place after phytoestrogen exposure during neonatal and mature period. The obtained data testifies to the fact that the most vulnerable period to the phytoestrogens lasts from 1 to 30 days of the male's life.*

**Key words:** phytoestrogens, reproductive function, spermatogenesis, male rats, periods of ontogenesis.

УДК: 616.127-092:[616.12-008.46-036.12+616.379-008.64]

## МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

**Рындина Н.Г.**

Харьковский национальный медицинский университет (переулок 23 Августа, г. Харьков, Украина, 61018)

**Резюме.** *Обследован 101 пациент с хронической сердечной недостаточностью. У 78 больных диагностирован синдром инсулинорезистентности, 23 пациента не имели метаболических нарушений. Всем больным проведено эхокардиологическое исследование. У большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синдромом инсулинорезистентности определено концентрическое ремоделирование миокарда. Масса миокарда левого желудочка была достоверно выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синдромом инсулинорезистентности, у которых диагностирована концентрическая гипертрофия, по сравнению с больными без метаболических нарушений с тем же типом ремоделирования миокарда.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, синдром инсулинорезистентности, ремоделирование.

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний, серьезной причиной нарушения трудоспособности и уменьшения длительности жизни населения [Амосова, 2000; Воронков, 2001]. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2,0%, однако среди лиц старше 65 лет она достигает 6-10%. В США, например, около 5 млн. пациентов страдают ХСН и ежегодно диагностируется 500 тыс. новых случаев данного заболевания [Hunt et al., 2001]. Смертность таких пациентов в течение года достигает 15-25% [Воронков, 2004].

Доминирующими причинами ХСН являются артериальная гипертензия и ИБС. К другим установленным факторам риска ХСН относятся гипертрофия левого желудочка, пороки сердца, диабет, табакокурение и ожирение [Малая, 2002; Eriksson et al., 1989]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение были объединены в понятие синдрома инсулинорезистентности (СИ) - кластера факторов кардио-васкулярного риска. Распространенность данного симптомокомплекса достигает 25% среди взрослого населения [Reaven et al., 1989]. В исследовании NHANES III наличие ХСН существенным образом ассоциировалось с СИ [Ford, Giles, 2003]. E. Ingelsson et al. (2005) описывают инсулинорезистентность как независимый от ранее установленных факторов риска ХСН. Есть указания на то, что инсулинорезистентность обладает прямыми эффектами на миокард. Она имеет отношение как к дисфункции миокарда левого желудочка, так и к его ремоделированию [Devereux et al., 2000].

Под ремоделированием миокарда понимают процесс комплексного нарушения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую нагрузку или утрату части жизнеспособного миокарда. Процесс ремоделирования в первую очередь включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик желудочков. Ремоделирование миокарда часто предшествует клиничес-

ким проявлениям сердечной недостаточности, может самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию левого желудочка и отрицательно влиять на качество жизни и прогноз больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-функционального состояния левого желудочка сердца у пациентов ХСН в сочетании с СИ по сравнению с больными без метаболических нарушений и оценка вариантов ремоделирования миокарда у данных групп пациентов.

### Материалы и методы

В исследование включены 101 пациент (61 мужчина и 40 женщин) в возрасте от 31 до 82 лет с ХСН I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). У всех больных была диагностирована гипертоническая болезнь II-III стадии. У обследованных больных определены различные варианты ИБС - стабильная стенокардия - у 58,9%, постинфарктный кардиосклероз - у 25,6%. Больные были разделены на 2 группы. В 1 группу включены 78 больных (средний возраст 60,32±10,83 лет) ХСН с клинико-лабораторными признаками СИ, во 2-23 больных (средний возраст 60,45±11,05 лет) ХСН без метаболических нарушений. Для верификации СИ в данной работе использованы критерии Экспертной комиссии национальной (США) образовательной программы по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (NCEP ATP III). Для определения инсулинорезистентности использовали индекс HOMA (homeostasis model assessment). Данный критерий был предложен на основании определения уровня верхнего квартиля распределения данных в исследовании NHANES III [Ford, Giles, 2003]. Мерой инсулинорезистентности считалось значение индекса HOMA более 2,68.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при проведении ультразвукового исследования сердца с по-

*sex cells' differentiation in spermatogenesis cycle took place after phytoestrogen exposure during neonatal and mature period. The obtained data testifies to the fact that the most vulnerable period to the phytoestrogens lasts from 1 to 30 days of the male's life.*

**Key words:** phytoestrogens, reproductive function, spermatogenesis, male rats, periods of ontogenesis.

УДК: 616.127-092:[616.12-008.46-036.12+616.379-008.64]

## МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

*Рындина Н.Г.*

Харьковский национальный медицинский университет (переулок 23 Августа, г. Харьков, Украина, 61018)

**Резюме.** *Обследован 101 пациент с хронической сердечной недостаточностью. У 78 больных диагностирован синдром инсулинорезистентности, 23 пациента не имели метаболических нарушений. Всем больным проведено эхокардиологическое исследование. У большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синдромом инсулинорезистентности определено концентрическое ремоделирование миокарда. Масса миокарда левого желудочка была достоверно выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синдромом инсулинорезистентности, у которых диагностирована концентрическая гипертрофия, по сравнению с больными без метаболических нарушений с тем же типом ремоделирования миокарда.*

**Ключевые слова:** *хроническая сердечная недостаточность, синдром инсулинорезистентности, ремоделирование.*

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний, серьезной причиной нарушения трудоспособности и уменьшения длительности жизни населения [Амосова, 2000; Воронков, 2001]. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2,0%, однако среди лиц старше 65 лет она достигает 6-10%. В США, например, около 5 млн. пациентов страдают ХСН и ежегодно диагностируется 500 тыс. новых случаев данного заболевания [Hunt et al., 2001]. Смертность таких пациентов в течение года достигает 15-25% [Воронков, 2004].

Доминирующими причинами ХСН являются артериальная гипертензия и ИБС. К другим установленным факторам риска ХСН относятся гипертрофия левого желудочка, пороки сердца, диабет, табакокурение и ожирение [Малая, 2002; Eriksson et al., 1989]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение были объединены в понятие синдрома инсулинорезистентности (СИ) - кластера факторов кардио-васкулярного риска. Распространенность данного симптомокомплекса достигает 25% среди взрослого населения [Reaven et al., 1989]. В исследовании NHANES III наличие ХСН существенным образом ассоциировалось с СИ [Ford, Giles, 2003]. E. Ingelsson et al. (2005) описывают инсулинорезистентность как независимый от ранее установленных факторов риска ХСН. Есть указания на то, что инсулинорезистентность обладает прямыми эффектами на миокард. Она имеет отношение как к дисфункции миокарда левого желудочка, так и к его ремоделированию [Devereux et al., 2000].

Под ремоделированием миокарда понимают процесс комплексного нарушения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую нагрузку или утрату части жизнеспособного миокарда. Процесс ремоделирования в первую очередь включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик желудочков. Ремоделирование миокарда часто предшествует клиничес-

ким проявлениям сердечной недостаточности, может самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию левого желудочка и отрицательно влиять на качество жизни и прогноз больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-функционального состояния левого желудочка сердца у пациентов ХСН в сочетании с СИ по сравнению с больными без метаболических нарушений и оценка вариантов ремоделирования миокарда у данных групп пациентов.

### Материалы и методы

В исследование включены 101 пациент (61 мужчина и 40 женщин) в возрасте от 31 до 82 лет с ХСН I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). У всех больных была диагностирована гипертоническая болезнь II-III стадии. У обследованных больных определены различные варианты ИБС - стабильная стенокардия - у 58,9%, постинфарктный кардиосклероз - у 25,6%. Больные были разделены на 2 группы. В 1 группу включены 78 больных (средний возраст 60,32±10,83 лет) ХСН с клинико-лабораторными признаками СИ, во 2-23 больных (средний возраст 60,45±11,05 лет) ХСН без метаболических нарушений. Для верификации СИ в данной работе использованы критерии Экспертной комиссии национальной (США) образовательной программы по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (NCEP ATP III). Для определения инсулинорезистентности использовали индекс HOMA (homeostasis model assessment). Данный критерий был предложен на основании определения уровня верхнего квартиля распределения данных в исследовании NHANES III [Ford, Giles, 2003]. Мерой инсулинорезистентности считалось значение индекса HOMA более 2,68.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при проведении ультразвукового исследования сердца с по-

**Таблица 1.** Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов ХСН с СИ и у пациентов ХСН без метаболических нарушений.

Типы ремоделирования левого желудочка	ХСН+ синдромом инсулинорезистентности, n=78	ХСН без синдрома инсулинорезистентности, n=23
Концентрическое ремоделирование	52 больных (66,7%)	12 больных (52,2%)
Концентрическая гипертрофия	26 больных (33,3%)	11 больных (47,8%)

мощью аппарата "Радмир М" (TN628A в одно- и двухмерном режиме). Определяли размеры и объемы левого желудочка сердца в фазы систолы (КСР и КСО) и диастолы (КДР и КДО), измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗС), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ) для оценки систолической функции сердца. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле L.Teihholz:  $MM\text{ЛЖ} = 1,04 * [(7 * (КДР + ТМЖП + ТЗС\text{ЛЖ}) / 3) / (2,4 + КДР + ТМЖП + ТЗС\text{ЛЖ}) - (7 * КДР / (2,4 + КДР))]$ , где КДР - конечно-диастолический размер, ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС ЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ. Относительную толщину стенок в диастолу (ОТС) определяли по формуле:  $ОТС = (ТМЖП + ТЗС\text{ЛЖ}) / КДР$ .

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела во второй степени и выражали в г/м<sup>2</sup>. В данном исследовании мы ориентировались на критерии Европейского общества по изучению гипертензии (2001), согласно которых гипертрофия левого желудочка диагностировалась при значении ИММЛЖ более 125 г/м<sup>2</sup> независимо от пола пациента.

Определение типов геометрического ремоделирования миокарда левого желудочка проводилась по классификации Ganau и Devereux. На основании величин ИММ ЛЖ и ОТС выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия (ИММ ЛЖ < 125 г/м<sup>2</sup>, ОТС < 0,45); 2) концентрическое ремоделирование (ИММ ЛЖ < 125 г/м<sup>2</sup>, ОТС > 0,45); 3) концентрическая ГЛЖ (ИММ ЛЖ > 125 г/м<sup>2</sup>, ОТС > 0,45); 4) эксцентрическая ГЛЖ (ИММ ЛЖ > 125 г/м<sup>2</sup>, ОТС < 0,45) [Ganau et al., 1992].

Статистическая обработка представлена в виде средних величин, стандартного отклонения. Статистическая значимость различных средних определена по критерию F - Фишера.

**Результаты. Обсуждение**

При изучении морфо-функциональных показателей гемодинамики было выявлено два типа ремоделирования миокарда левого желудочка: концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия (табл. 1).

В первой группе больных концентрическое ремоделирование выделили у 52 больных (66,7%), концентрическую гипертрофию левого желудочка - у 26 (33,3%). У больных второй группы признаки концентрического ремоделирования выявили у 12

пациентов (52,2%), у 11 пациентов (47,8%) отмечали признаки концентрической гипертрофии.

Больные с метаболическими нарушениями были также разделены на группы по наличию инсулинорезистентности, учитывая индекс НОМА (табл. 2). В группе инсулинорезистентных больных концентрическое ремоделирование наблюдали у 25 пациентов (78,1%), концентрическую гипертрофию - у 7 (21,9%). Среди больных с нормальной чувствительностью тканей к инсулину концентрическое ремоделирование выделили у 5 пациентов (83,3%), концентрическую гипертрофию только у 1 (16,7%).

При распределении пациентов первой группы по функциональным классам выявлено, что при ХСН I функционального класса концентрическую гипертрофию определили у 5 больных (17,9%), концентрическое ремоделирование - у 23 (82,1%). Среди больных ХСН II функционального класса у 23 пациента (65,7%) выделили концентрическое ремоделирование, у 12 (34,3%) - концентрическую гипертрофию. У пациентов ХСН III функционального класса у 6 больных (40%) выявили концентрическое ремоделирование, у 9 (60%) - концентрическую гипертрофию.

В таблице 3 представлены основные гемодинамические показатели, характеризующие систолическую функцию левого желудочка, отдельно для пациентов обеих групп с учетом типа геометрии миокарда. У пациентов 1 группы с концентрическим ремоделированием выявлено достоверное повышение ФВ, ОТС (p < 0,001) по сравнению с больными, у которых определена концентрическая гипертрофия. Уровень показателей КДР, КСР, КДО, КСО, ММЛЖ, ИММЛЖ, УО (p < 0,001), ТЗС, ТМЖП (p < 0,05) был достоверно выше у пациентов с концентрической гипертрофией, чем с концентрическим ремоделированием. У пациентов 2 группы показатель ОТС также был выше при концентрическом ремоделировании, чем у пациентов с концентрической гипертрофией (p < 0,01). Уровень КДР, КДО, ММЛЖ, ИММЛЖ, УО (p < 0,001), КСР, КСО (p < 0,01) у пациентов с концентрической гипертрофией достоверно превышал уровень данных показателей у лиц с концентрическим ремоделированием. Уровень ФВ, ТЗС, ТМЖП у пациентов 2 группы с различными типами ремоделирования достоверно не отличались (p > 0,05).

При сравнении данных 1 и 2 групп по большинству

**Таблица 2.** Типы ремоделирования миокарда в зависимости от чувствительности тканей к инсулину и функционального класса ХСН у пациентов с СИ.

Чувствительность тканей к инсулину и функциональный класс ХСН	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая гипертрофия
Инсулинорезистентные пациенты, n=32	26 больных (81,3%)	7 больных (21,9%)
Пациенты с нормальной чувствительностью тканей к инсулину, n=6	5 больных (83,3%)	1 больной (16,7%)
ХСН I ФК, n=28	23 больных (82,1%)	5 больных (17,9%)
ХСН II ФК, n=35	23 больных (65,7%)	12 больных (34,3%)
ХСН III ФК, n=15	6 больных (40%)	9 больных (60%)

**Таблица 3.** Показатели центральной гемодинамики у пациентов ХСН с СИ и ХСН без метаболических нарушений с учетом варианта ремоделирования миокарда (M±m).

Показатели гемодинамики	ХСН+ синдромом инсулинорезистентности, n=78		ХСН без синдрома инсулинорезистентности, n=23	
	концентрическое ремоделирование, n=52	концентрическая гипертрофия, n=26	концентрическое ремоделирование, n=12	концентрическая гипертрофия, n=11
КСР, см	3,19±0,41*	3,9±0,56	3,08±0,32**	3,56±0,38
КДР, см	4,44±0,42*	5,2±0,58	4,26±0,23**	4,93±0,36
ТЗС, см	1,38±0,10*	1,44±0,12	1,36±0,06	1,42±0,15
ТМЖП, см	1,3±0,97*	1,36±0,1	1,31±0,05	1,32±0,11
ОТС	0,61±0,07*	0,54±0,07	0,63±0,03**	0,56±0,07
ФВ, %	55,3±7,00*	49,21±7,98	53,9±7,73	53,43±8,16
КДО, мл	90,84±20,83*	134,3±29,08	81,44±10,46**	115,1±18,67
КСО, мл	41,62±14,56*	67,82±23,04	37,88±9,72**	53,7±13,79
УО, мл/мин	49,22±10,9*	66,45±11,37	43,56±6,81**	61,36±13,28
ММЛЖ, г	219,3±28,04*	284±39,88	206,4±15,63**	255,3±30,31#
ИММЛЖ	107,6±14,85*	144,8±16,3	108±7,68**	139,2±14,95

**Примечание:** \* - различие показателей достоверно между концентрическим ремоделированием и концентрической гипертрофией в группе ХСН+ синдромом инсулинорезистентности; \*\* - различие показателей достоверно между концентрическим ремоделированием и концентрической гипертрофией в группе сХСН; # - различие показателей достоверно у больных в группе с ХСН+ синдромом инсулинорезистентности, имеющих концентрическую гипертрофию по сравнению с группой больных с ХСН, имеющих концентрическую гипертрофию.

показателей отличий между группами выявлено не было (p>0,05). Однако определен достоверно более высокий уровень ММЛЖ у пациентов 1 группы с концентрической гипертрофией по сравнению с больными 2 группы, у которых выявлен тот же тип ремоделирования (p<0,05).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ХСН с СИ преобладали лица с концентрическим ремоделированием (66,7%) по сравнению с концентрической гипертрофией (33,3%). Во второй группе больных типы ремоделирования миокарда распределились с примерно одинаковой частотой. Такие результаты сходны с данными других авторов. Связь именно концентрического ремоделирования с СИ была показана в работе Sundstrum и соавторов [2000]. При исследовании выявлено увеличение частоты концентрической гипертрофии у лиц с метаболическими нарушениями по мере прогрессирования ХСН (13% у лиц с I ФК, 34,3% с II ФК, 60% с III ФК). Выявленные изменения, по-видимому, указывают на влияние СИ на степень выраженности ремоделирования миокарда.

В нашем исследовании определен достоверно более высокий уровень ММЛЖ у пациентов 1 группы с концентрической гипертрофией (284±39,88 г/м<sup>2</sup>) по сравнению с больными 2 группы с тем же типом ремоделирования (255,3±30,31 г/м<sup>2</sup>). Выявленная взаимосвязь может свидетельствовать о

влиянии инсулинорезистентности и/или гиперинсулинемии на более выраженное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с нарушенной чувствительностью тканей к инсулину. Полученные нами данные сходны с результатами исследований Ю.В.Зиминой и соавторов [1998]. Возможно, такие данные связаны с тем, что при синдроме инсулинорезистентности более высокий уровень инсулина, как митогенного фактора, влияют на процессы роста и ремоделирования сердечно-сосудистой системы посредством воздействия на собственные рецепторы, либо на рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-1 [Sowers, 1997].

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. При изучении морфо-функциональных показателей миокарда выявлено два типа ремоделирования миокарда у пациентов обеих групп. Среди пациентов ХСН в сочетании с синдромом инсулинорезистентности преобладали лица с концентрическим ремоделированием по сравнению с пациентами, у которых определена концентрическая гипертрофия.

2. При исследовании выявлено увеличение частоты концентрической гипертрофии у лиц с метаболическими нарушениями по мере прогрессирования ХСН, что, по-видимому, свидетельствует о влиянии синдрома инсулинорезистентности на степень выраженности ремоделирования миокарда.

3. У пациентов ХСН с синдромом инсулинорезистентности, у которых была выявлена концентрическая гипертрофия, определено достоверное увеличение уровня ММЛЖ по сравнению с пациентами без метаболических нарушений с тем же вариантом ремоделирования, что отражает влияние синдрома инсулинорезистентности на более выраженное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с нарушением чувствительности тканей к инсулину.

Полученные результаты расцениваются нами как научное обоснование целесообразности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

### Литература

- Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. - 2000. - №2. - С. 7-12.
- Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром // Укр. терапевт. журн. - 2001. - №1. - С. 17-20.
- Воронков Л.Г., Богачова Н.В. Варіаційна клінічна і гемодинамічна характеристика ритму серця та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Український кардіологічний журнал. - 2004. - №2 - С. 49-52.
- Клиническая и гемодинамическая ха-

- рактеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка с гиперсекрецией инсулина /Ю.В.Зимин, Т.В.Родоманченко, Т.А.Бойко, Е.А.Федосеева //Кардиология. - 1998. - №4. - С. 9-13.
- Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. - Х.: Торсинг, 2002. - 768 с.
- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) / Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. // Circulation. - 2001. - Vol.104. - P. 2996-3007.
- Ford E.S., Giles W.H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions // Diabetes Care. - 2003. - Vol.26. - P. 575-81.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension //J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol.19. - P. 1550-1558.
- Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study / Devereux R.B., Roman M.J., Paranicos M. et al. //Circulation. - 2000. - Vol.101. - P. 2271-6.
- Insulin resistance and risk of congestive heart failure / Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J. et al. //JAMA. - 2005. - Vol.294. - P. 334-41.
- Reaven G., Hollenbeck C., Chen Y. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance //Diabetologia. - 1989. - Vol.32. - P. 52-55.
- Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913 /Eriksson H., Svardsudd K., Larsson B. et al. //Eur. Heart. J. - 1989. - Vol.10. - P. 647-56.
- Sowers J.R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology //Hypertension. - 1997. - Vol.29. - P. 691-699.

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

**Риндіна Н.Г.**

**Резюме.** Обстежений 101 хворий з хронічною серцевою недостатністю. У 78 хворих було виявлено синдром інсулінорезистентності, 23 пацієнта не мали метаболічних порушень. Усіх хворих обстежено ехокардіографічно. У більшості пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з синдромом інсулінорезистентності діагностовано концентричне ремоделювання міокарду. Маса міокарду лівого шлуночка була достовірно вищою у пацієнтів хронічною серцевою недостатністю з синдромом інсулінорезистентності, що мали концентричну гіпертрофію, у співвідношенні з пацієнтами без метаболічних порушень з тим же самим типом ремоделювання.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, синдром інсулінорезистентності, ремоделювання.

### STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME

**Ryndina N.G.**

**Summary.** One hundred one patients with chronic heart failure were studied. Insulin resistance syndrome was diagnosed in 78 patients, 23 patients didn't have metabolic disorders. All patients have been studied by echocardiography. The majority of patients with insulin resistance syndrome had concentric remodeling of myocardium. Left ventricular myocardium mass was significantly higher in patients with insulin resistance syndrome, who had concentric hypertrophy of myocardium.

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance syndrome, remodeling.

УДК: 616.342.-002.44-085.234.+615.015

### МЕСТО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКОВОЙ БОЛЕЗНИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**Галушко Н.В.**

Городской онкодиспансер г. Севастополя (ул. Пожарова, 6, г. Севастополь, Украина, 335000)

**Резюме.** В работе осуществлен анализ литературных данных и собственных результатов исследований применения гомеопатических лекарственных средств при лечении раковой болезни желудка и кишечника. Результаты анализа показали перспективы использования гомеопатической терапии в современной схеме лечения раковой болезни желудка и кишечника. Автором обосновано место гомеопатии в хирургическом, терапевтическом лечении раковой болезни желудка и кишечника.

**Ключевые слова:** рак желудка и кишечника, эндоскопия, гомеопатия, лечение гипертермии, апоптоз.

#### Введение

Несмотря на то, что уже в "Каноне врачебной науки" Ибн-Сины есть упоминание о заболеваниях желудка и кишечника, проблема патогенеза и лечения этих заболеваний актуальна и сегодня [Буглак, 1999; Варшавский, 1990]. Большинство методов лечения направлено на различные патогенетические звенья раковой болезни, однако каждый

из этих методов имеет свои ограничения и особенности. Целью нашей работы был анализ литературных данных и своих собственных наблюдений применения гомеопатических лекарств для лечения раковой болезни желудка и кишечника. Более 70% врачей Германии, 50% врачей Франции и Англии сегодня назначают гомеопатические препараты. В

- рактеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка с гиперсекрецией инсулина /Ю.В.Зимин, Т.В.Родоманченко, Т.А.Бойко, Е.А.Федосеева //Кардиология. - 1998. - №4. - С. 9-13.
- Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. - Х.: Торсинг, 2002. - 768 с.
- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) / Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. // Circulation. - 2001. - Vol.104. - P. 2996-3007.
- Ford E.S., Giles W.H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions // Diabetes Care. - 2003. - Vol.26. - P. 575-81.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension //J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol.19. - P. 1550-1558.
- Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study / Devereux R.B., Roman M.J., Paranicos M. et al. //Circulation. - 2000. - Vol.101. - P. 2271-6.
- Insulin resistance and risk of congestive heart failure / Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J. et al. //JAMA. - 2005. - Vol.294. - P. 334-41.
- Reaven G., Hollenbeck C., Chen Y. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance //Diabetologia. - 1989. - Vol.32. - P. 52-55.
- Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913 /Eriksson H., Svardsudd K., Larsson B. et al. //Eur. Heart. J. - 1989. - Vol.10. - P. 647-56.
- Sowers J.R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology //Hypertension. - 1997. - Vol.29. - P. 691-699.

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

**Риндіна Н.Г.**

**Резюме.** Обстежений 101 хворий з хронічною серцевою недостатністю. У 78 хворих було виявлено синдром інсулінорезистентності, 23 пацієнта не мали метаболічних порушень. Усіх хворих обстежено ехокардіографічно. У більшості пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з синдромом інсулінорезистентності діагностовано концентричне ремоделювання міокарду. Маса міокарду лівого шлуночка була достовірно вищою у пацієнтів хронічною серцевою недостатністю з синдромом інсулінорезистентності, що мали концентричну гіпертрофію, у співвідношенні з пацієнтами без метаболічних порушень з тим же самим типом ремоделювання.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, синдром інсулінорезистентності, ремоделювання.

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME**

**Ryndina N.G.**

**Summary.** One hundred one patients with chronic heart failure were studied. Insulin resistance syndrome was diagnosed in 78 patients, 23 patients didn't have metabolic disorders. All patients have been studied by echocardiography. The majority of patients with insulin resistance syndrome had concentric remodeling of myocardium. Left ventricular myocardium mass was significantly higher in patients with insulin resistance syndrome, who had concentric hypertrophy of myocardium.

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance syndrome, remodeling.

**УДК:** 616.342.-002.44-085.234.+615.015

**МЕСТО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКОВОЙ БОЛЕЗНИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

**Галушко Н.В.**

Городской онкодиспансер г. Севастополя (ул. Пожарова, 6, г. Севастополь, Украина, 335000)

**Резюме.** В работе осуществлен анализ литературных данных и собственных результатов исследований применения гомеопатических лекарственных средств при лечении раковой болезни желудка и кишечника. Результаты анализа показали перспективы использования гомеопатической терапии в современной схеме лечения раковой болезни желудка и кишечника. Автором обосновано место гомеопатии в хирургическом, терапевтическом лечении раковой болезни желудка и кишечника.

**Ключевые слова:** рак желудка и кишечника, эндоскопия, гомеопатия, лечение гипертермии, апоптоз.

**Введение**

Несмотря на то, что уже в "Каноне врачебной науки" Ибн-Сины есть упоминание о заболеваниях желудка и кишечника, проблема патогенеза и лечения этих заболеваний актуальна и сегодня [Буглак, 1999; Варшавский, 1990]. Большинство методов лечения направлено на различные патогенетические звенья раковой болезни, однако каждый

из этих методов имеет свои ограничения и особенности. Целью нашей работы был анализ литературных данных и своих собственных наблюдений применения гомеопатических лекарств для лечения раковой болезни желудка и кишечника. Более 70% врачей Германии, 50% врачей Франции и Англии сегодня назначают гомеопатические препараты. В

Украине гомеопатические лекарства согласно закону Украины "Про лікарські засоби" від 4 квітня 1996 р. (№ 123/96 - ВД) отнесены к лекарственным средствам. Простота применения, нетоксичность, отсутствие побочных действий гомеопатических препаратов позволяет активно использовать их для общего оздоровления и улучшения качества жизни у раковых больных.

*Цель работы:* оценить опыт ведения больных раковой болезнью желудка и кишечника неоперабельных по тяжести общего состояния, отказывающихся от операции или прооперированных паллиативно, получавших дополнительно химиорadioтерапию.

### Материалы и методы

Все группы больных формировались только при выявлении у них во время эндоскопического исследования опухоли, верифицированной гистологически. Контрольная группа была сформирована из 30 неоперабельных больных, наблюдавшихся в Севастопольском онкодиспансере.

Для лечения нами были использованы 22 гомеопатических препарата, в конституции которых имеется предрасположенность к раковым заболеваниям. Наиболее часто назначались следующие препараты: Abrot, Apis, Arn, Ars-i, Bap, Botrax, Bry, Caust, Chel, Colch, Cond, Con, Eup-p, Gels, Hamm, Kreos, Lach, Ornitog, Puls, Sars, Tab, Thyia. На основании фармакодинамики выбранных лекарств, в течение пяти лет работы гомеопатические лекарства назначались в виде крупки для конкретного пациента, с учетом его конституции и местного поражения, а также степени реактивности организма. У первой и второй групп пациентов лечение проводилось амбулаторно, совместно с местным проведением эндоскопических манипуляций. Эндоскопические манипуляции включали периодическую коагуляцию патологической ткани частично или полностью с последующим введением *Urina gravidarum*, *Tincturae Colchicum*, *Tincturae Plantago*, *Oleum Thyia*, *Acidum nicotinicum*. Больные наблюдались каждые 2 месяца, им проводилась эндоскопия с необходимыми манипуляциями и гистологической верификацией до регенерации пораженной слизистой *delayed death* /apoptosis.

### Результаты. Обсуждение

Первую группу составили 30 человек. Анализируя результаты лечения больных, неоперабельных по тяжести общего состояния с раком желудка и кишечника, можно отметить улучшение качества жизни этих пациентов. Восстанавливалось пищеварение, повышался аппетит, снижалась температура, уходили отеки, ощущение слабости уменьшалось. Облегчалось течение сопутствующей патологии. Эндоскопически первичная опухоль четко отграничивалась от окружающих тканей, покрывающая ее слизистая не имела дефектов, прекращались кровотечения.

Во второй группе, состоящей из 12 человек у части пациентов с отграниченной формой аденокарциномы, отказывающихся от операции на ампуле прямой кишки или при появлении рецидивов в области анастомоза желудка после его экстирпации по поводу аденокарциномы, проведение эндос-

копических манипуляций совместно с лечением привело к выздоровлению, катамнез 5 лет. Эндоскопическое местное лечение ранних раков хорошо сочетается с комплексными гомеопатическими препаратами (*Traumeel*, *Mucosa-comp*), способствуя более быстрой репарации, снятию болевого симптома и диспепсических проявлений [Шрикант, 1997].

Пациенты, длительно не соглашающиеся на операцию с изъязвленной формой рака желудка, диагностируемой как хроническая язва на первом этапе, наблюдались еженедельно, в количестве 5 человек. На фоне проводимого лечения отмечалось хорошее субъективное состояние, имелось частичное рубцевание с грубой конвергенцией окружающей слизистой, что продолжало настораживать, и каждый раз брать биопсию с краев язвы. После гистологической верификации на 5-7 раз проведения эндоскопической лечебной манипуляции с этими больными проводилась очередная беседа и они передавались в онкохирургию.

В третьей группе, состоящей из 25 человек гомеопатическими лекарствами назначались в виде крупки без эндоскопических манипуляций. Отмечалось прекращение болей, рвоты, тошноты, снижалась температура, восстанавливался сон. Облегчалось течение сопутствующей патологии. Эффективность гомеопатических лекарств при раковой болезни оценивалась по влиянию этих лекарств на диспепсический и болевой синдром в контрольной и первой группе.

Из диспепсических симптомов чаще отмечались отрыжка и тяжесть в эпигастрии: в контрольной группе у 100% пациентов, в исследуемых  $\text{Lim}=100\%\pm 92,59\%$ . Купирование этих симптомов в контрольной группе наблюдалось за  $5,17\pm 0,19$  (в днях), в исследуемых  $\text{Lim}=1,52\pm 0,12$ . При исследовании проявления болевого симптома, по критерию достоверности Стьюдента  $t>2$  можно с вероятностью безошибочного прогноза утверждать об эффективности проводимого лечения в исследуемых группах.

Болевой симптом наблюдался у 26,3% больных. Как правило, это поздние, "ночные боли" не выраженной интенсивности, боли после еды. В контрольной группе жалобы на боли у 6 (20%) пациентов, в исследуемой группе  $\text{Lim}=9(30\%)\pm 7(23,33\%)$ . Купирование этого симптома в контрольной группе наблюдалось за  $1,67\pm 0,2$ , на фоне приема анальгетиков, в исследуемых  $\text{Lim} = 1,38\pm 0,3$  на фоне приема анальгетиков и гомеопатических лекарств. По критерию достоверности  $t>2$  можно утверждать об эффективности купирования болевого симптома. Лучшие результаты наблюдались в первой группе, в которой пациенты получали гомеопатические препараты без приема анальгетиков. Таким образом, достоверно, что ликвидация диспепсического и уменьшения болевого синдромов у раковых больных на фоне приема препаратов совместно с гомеопатическими препаратами идет успешнее.

В предоперационном периоде у больных с раковой болезнью перед радикальной операцией введение гомеопатических средств способствует регенерации, уменьшению травматического фактора, профилактики кровотечения, спаечного процесса, в раннем послеоперационном периоде для усиления обезболивания, заживления послеоперационной раны

первичным натяжением, способствует более быстрому восстановлению пищеварения, уменьшая вздутие и послеоперационную атонию.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Гомеопатический метод как вспомогательный, может быть применен врачом, владеющим гомеопатическими знаниями, в лечении раковой болезни на всех стадиях, а имен-

но: как совместный с фармакотерапией у неоперабельной группы пациентов, альтернативный при отказе больных от оперативного лечения совместно с эндоскопическими вмешательствами, как вспомогательный совместно с фармакотерапией в хирургической группе больных для предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода.

Дальнейшие наблюдения перспективны для уточнения дифференцированных подходов к разным группам онкологических больных.

### Литература

- Буглак Н.П. Стандарты диагностики и лечения болезней органов пищеварения. - Симферополь: "Таврида", 1999. - 52 с.  
Варшавский В.И. Практическая гомеопатия. - Москва: "Медгиз". - 1989. - 256 с.  
Попова Т.Д., Зеликман Т.Я. Гомеопатическая терапия. - Киев, Здоровье, 1990. - 271 с.  
Шрикант М. Кулкарни. Гомеотерапия в хирургической практике. - Смоленск: "Гомеопатическая медицина". - 1997. - 217 с.

### МІСЦЕ ГОМЕОПАТИЧНОГО МЕТОДУ ПРИ ЛІКУВАННІ РАКОВОЇ ХВОРОБИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

*Галушко Н.В.*

**Резюме.** В дослідженні проведено аналіз літературних джерел та власних даних щодо використання гомеопатичних лікарських засобів при лікуванні ракової хвороби шлунку та кишечника. Результати аналізу показали перспективи використання гомеопатії в сучасних схемах їх лікування. Автором обґрунтовано місце гомеопатії в хірургічному, терапевтичному лікуванні ракової хвороби шлунку та кишечника.

**Ключові слова:** рак шлунку та кишечника, ендоскопія, гомеопатія, лікування гіпертермії, апоптоз.

### THE PLACE OF HOMEOPATHIC METHODS IN THE MODERN SCHEME OF TREATMENT OF CANCER DISEASES

*Galushko N.V.*

**Summary.** In the work it has been analyzed literature and own sources about homeopathic preparations in treatment of intestinal and ventricular cancer. The results of our research showed perspectives of the homeopathic method in modern schemes of their treatment. The authors substantiate the place of homeopathic methods in the modern scheme of the cancer treatment; including surgical and therapeutic.

**Key words:** intestinal and ventricular cancer, endoscopy, homeopathy, treatment of hyperthermia, apoptosis.

УДК: 615.2+616.006+547.854:546.33.185

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФОСФОРИЛЬОВАНОГО УРАЦИЛУ ФП-8 НА МІТОТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЕПІТЕЛІЮ КРИПТ КИШЕЧНИКУ ТВАРИН

*Григор'єва К.В., Бардик Ю.В., Шарикіна Н.І., Сергієнко О.В., Андрушко В.О.*

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології АМН України" (вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057)

**Резюме.** В дослідіах на щурах-пухлиноносіях визначали мітотичну активність епітелію крипт кишечника після введення фосфорильованого урацилу ФП-8 за різними схемами. Відібрано найбільш безпечний режим застосування. Запропоновано дослідження рівня проліферативної активності в епітелії крипт тонкого кишечника використовувати в якості моделі для оцінки ступеня гастроентеральної токсичності фторпіримідинів.

**Ключові слова:** фторпіримідини, протипухлинна дія, мітотична активність.

### Вступ

В фармакотерапії пухлинної хвороби значне місце займають фторпіримідини - 5-фторурацил та інші похідні.

Одним з побічних ефектів фторпіримідинів є негативний вплив на шлунково-кишковий тракт - гастроентеральна токсичність. Зазначене обумовлює актуальність пошуку нових, менш токсичних лікарських засобів в ряду фторпіримідинів.

Негативні прояви дії фторпіримідинів пов'язані з пригніченням проліферації клітин в криптах тонкого кишечника, що призводить до порушення процесу оновлення епітелію ворсинок. Відомо, що клітини, які розмножуються в криптах, з'являються на поверхні ворсинок протягом одного дня, через три дні вони досягають верхівки ворсинки і виштовхуються у

просвіт кишечника [Lipkin et al., 1963]. У експериментальних тварин епітелій кишечника оновлюється кожні три дні, у людини оновлення відбувається кожні п'ять або шість днів [Leshner et al., 1961].

В ДУ "Інститут фармакології та токсикології" АМН України створений фосфорильований урацил ФП-8, який містить 5-фторурацил та фосфорильований носій, що уповільнює вплив діючої речовини на організм. Сполука ФП-8 менш токсична, ніж 5-фторурацил, при збереженні протипухлинної активності. За результатами комплексних досліджень ФП-8 відібраний для впровадження в клінічну практику як перспективний протипухлинний засіб.

первичным натяжением, способствует более быстрому восстановлению пищеварения, уменьшая вздутие и послеоперационную атонию.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Гомеопатический метод как вспомогательный, может быть применен врачом, владеющим гомеопатическими знаниями, в лечении раковой болезни на всех стадиях, а имен-

но: как совместный с фармакотерапией у неоперабельной группы пациентов, альтернативный при отказе больных от оперативного лечения совместно с эндоскопическими вмешательствами, как вспомогательный совместно с фармакотерапией в хирургической группе больных для предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода.

Дальнейшие наблюдения перспективны для уточнения дифференцированных подходов к разным группам онкологических больных.

### Литература

- Буглак Н.П. Стандарты диагностики и лечения болезней органов пищеварения. - Симферополь: "Таврида", 1999. - 52 с.  
Варшавский В.И. Практическая гомеопатия. - Москва: "Медгиз". - 1989. - 256 с.  
Попова Т.Д., Зеликман Т.Я. Гомеопатическая терапия. - Киев, Здоровье, 1990. - 271 с.  
Шрикант М. Кулкарни. Гомеотерапия в хирургической практике. - Смоленск: "Гомеопатическая медицина". - 1997. - 217 с.

### МІСЦЕ ГОМЕОПАТИЧНОГО МЕТОДУ ПРИ ЛІКУВАННІ РАКОВОЇ ХВОРОБИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

*Галушко Н.В.*

**Резюме.** В дослідженні проведено аналіз літературних джерел та власних даних щодо використання гомеопатичних лікарських засобів при лікуванні ракової хвороби шлунку та кишечника. Результати аналізу показали перспективи використання гомеопатії в сучасних схемах їх лікування. Автором обґрунтовано місце гомеопатії в хірургічному, терапевтичному лікуванні ракової хвороби шлунку та кишечника.

**Ключові слова:** рак шлунку та кишечника, ендоскопія, гомеопатія, лікування гіпертермії, апоптоз.

### THE PLACE OF HOMEOPATHIC METHODS IN THE MODERN SCHEME OF TREATMENT OF CANCER DISEASES

*Galushko N.V.*

**Summary.** In the work it has been analyzed literature and own sources about homeopathic preparations in treatment of intestinal and ventricular cancer. The results of our research showed perspectives of the homeopathic method in modern schemes of their treatment. The authors substantiate the place of homeopathic methods in the modern scheme of the cancer treatment; including surgical and therapeutic.

**Key words:** intestinal and ventricular cancer, endoscopy, homeopathy, treatment of hyperthermia, apoptosis.

УДК: 615.2+616.006+547.854:546.33.185

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФОСФОРИЛЬОВАНОГО УРАЦИЛУ ФП-8 НА МІТОТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЕПІТЕЛІЮ КРИПТ КИШЕЧНИКУ ТВАРИН

*Григор'єва К.В., Бардик Ю.В., Шарикіна Н.І., Сергієнко О.В., Андрушко В.О.*

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології АМН України" (вул. Єжена Потьє, 14, м. Київ, Україна, 03057)

**Резюме.** В дослідідах на щурах-пухлиноносіях визначали мітотичну активність епітелію крипт кишечника після введення фосфорильованого урацилу ФП-8 за різними схемами. Відібрано найбільш безпечний режим застосування. Запропоновано дослідження рівня проліферативної активності в епітелії крипт тонкого кишечника використовувати в якості моделі для оцінки ступеня гастроентеральної токсичності фторпіримідинів.

**Ключові слова:** фторпіримідини, протипухлинна дія, мітотична активність.

### Вступ

В фармакотерапії пухлинної хвороби значне місце займають фторпіримідини - 5-фторурацил та інші похідні.

Одним з побічних ефектів фторпіримідинів є негативний вплив на шлунково-кишковий тракт - гастроентеральна токсичність. Зазначене обумовлює актуальність пошуку нових, менш токсичних лікарських засобів в ряду фторпіримідинів.

Негативні прояви дії фторпіримідинів пов'язані з пригніченням проліферації клітин в криптах тонкого кишечника, що призводить до порушення процесу оновлення епітелію ворсинок. Відомо, що клітини, які розмножуються в криптах, з'являються на поверхні ворсинок протягом одного дня, через три дні вони досягають верхівки ворсинки і виштовхуються у

просвіт кишечника [Lipkin et al., 1963]. У експериментальних тварин епітелій кишечника оновлюється кожні три дні, у людини оновлення відбувається кожні п'ять або шість днів [Leshner et al., 1961].

В ДУ "Інститут фармакології та токсикології" АМН України створений фосфорильований урацил ФП-8, який містить 5-фторурацил та фосфорильований носій, що уповільнює вплив діючої речовини на організм. Сполука ФП-8 менш токсична, ніж 5-фторурацил, при збереженні протипухлинної активності. За результатами комплексних досліджень ФП-8 відібраний для впровадження в клінічну практику як перспективний протипухлинний засіб.

Метою наших досліджень було вивчення рівня мітотичної активності в епітелії крипт тонкого кишечника при різних схемах введення сполуки ФП-8 для виявлення найбільш безпечного режиму використання.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах, яких утримували у стандартних умовах віварію Інституту з вільним доступом до води.

Всі тварини були розподілені на 4 дослідні групи і 1 контрольну (щурі-пухлиноносії без лікування).

В якості моделі використовували саркому 45 [Софьина і др., 1979]. Для цього 30 % пухлинну суспензію вводили щурам підшкірно. Параметром ефекту було гальмування пухлинного росту. Мінімальний критерій значущості більше 50-70%. На 4-5 добу після трансплантації починали внутрішньоочеревинне введення сполуки ФП-8 за різними терапевтичними схемами: в дозі 100 мг/кг - 6 введень через 48 год. (1 дослідна група) та 4 введення через 72 год. (2 дослідна група); в дозі 90 мг/кг - 4 введення через 72 год. (3 дослідна група) та 4 введення через 96 год. (4 дослідна група).

Тварини контрольної групи - носії саркоми 45 одержували фізіологічний розчин.

Для мікроскопічного дослідження препарати тонкого та товстого кишечника фіксували у 10% розчині нейтрального

формаліну за стандартизованою методикою, зневоднювали у етанолі зростаючої концентрації та поміщали у парафін. Гістологічні зрізи 5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином [Меркулов, 1961]. На гістологічних препаратах реєстрували різні фази мітозу, для чого проглядали 1500 клітин в криптах тонкого та товстого кишечника. Критерієм оцінки був мітотичний індекс (MI). MI та індекси фаз мітозу виражали в промілі. Коефіцієнт зміни мітотичного індексу (A) розраховували за формулою :

$$A = \frac{MI_k - MI_d}{MI_k} \cdot 100$$

### Результати. Обговорення

Результати досліджень представлені в таблицях 1, 2.

Отримані дані свідчать, що рівень мітотичної активності в епітелії тонкого кишечника нелікованих щурів-носіїв саркоми 45 значно вищий, ніж в епітелії товстого кишечника (MI 52,2‰ та 35,6‰ відповідно).

Після введення сполуки ФП-8 за різними схемами мало місце пригнічення мітотичної активності в епітелії тонкого кишечника, що виражалось у зниженні мітотичного індексу на 44,2-80,8%. Найменше пригнічення мітотичної активності спостерігалось в 4 дослідній групі тварин (90 мг/кг, 4 введення через 96 год. - 44,2%). При збільшенні дози введеної сполуки чи зменшенні інтервалу часу між введеннями

виявлялось більш виражене пригнічення мітотичної активності (на 70%-81%).

Аналіз розподілу фаз мітозу зазначив відсутність профаз в 1-3 дослідних групах тварин. Відсутність профаз свідчить про виражену токсичну дію сполуки, яка пов'язана із значним зменшенням кількості клітин, які вступають в мітоз. Проте порушення співвідношення фаз мітозу не виявлено, не відзначено затримки клітин в окремих фазах мітозу та затримки процесу ділення клітин. Відсоток зниження індексу фаз мітозу значно не відрізняється на всіх фазах і відповідає відсотку зниження загального MI.

Зазначене свідчить, що найменші прояви побічної дії препарату мають місце в 4

**Таблиця 1.** Мітотична активність в епітелії тонкого кишечника щурів-носіїв саркоми 45 при різних схемах введення сполуки ФП-8.

Група тварин	Мітотичний індекс, ‰	Пригнічення мітотичної активності, %	Індекс профаз, ‰, пригнічення, %	Індекс метафаз, ‰, пригнічення, %	Індекс анафаз, ‰, пригнічення, %	Індекс тілофаз, ‰, пригнічення, %
1 - ФП-8, 100 мг/кг, 6 введень через 48 год	14,76±1,90	71,70	- -	8,81±1,67 60,00	3,09±0,72 69,70	2,86±0,48 82,70
2 - ФП-8, 100 мг/кг, 4 введення через 72 год	15,83±1,30	69,65	- -	7,46±0,95 66,70	0,69±0,017 54,00	7,68±0,48 76,70
3 - ФП-8, 90 мг/кг, 4 введення через 72 год	10,00±0,71	80,83	- -	5,00±0,47 77,50	1,43±0,01 76,20	3,57±0,02 84,50
4 - ФП-8, 90 мг/кг, 4 введення через 96 год	29,10±0,22	44,18	1,67±0,58 64,90	11,33±2,21 49,00	4,44±1,78 56,40	12,22±1,11 26,20
Контроль (щурі-пухлиноносії)	52,15±4,08	-	3,16±0,62 -	22,22±1,30 -	10,20±2,67 -	16,56±1,00 -

**Таблиця 2.** Мітотична активність в епітелії товстого кишечника щурів-носіїв саркоми 45 при різних схемах введення сполуки ФП-8.

Група тварин	Мітотичний індекс, ‰	Пригнічення мітотичної активності, %	Індекс профаз, ‰, пригнічення, %	Індекс метафаз, ‰, пригнічення, %	Індекс анафаз, ‰, пригнічення, %	Індекс тілофаз, ‰, пригнічення, %
1 - ФП-8, 100 мг/кг, 6 введень через 48 год	19,26±1,96	45,80	0,82±0,16 38,30	9,05±1,70 42,60	4,57±0,88 45,90	4,78±0,91 52,20
2 - ФП-8, 100 мг/кг, 4 введення через 72 год	19,33±1,84	45,63	- -	9,27±1,90 41,20	2,59±0,75 45,70	8,07±2,09 39,30
3 - ФП-8, 90 мг/кг, 4 введення через 72 год	28,92±4,52	18,65	- -	15,0±1,91 4,90	1,78±0,69 31,60	12,14±1,43 18,60
4 - ФП-8, 90 мг/кг, 4 введення через 96 год	35,55±2,23	0	1,00±0,32 49,60	16,11±2,78 16,90	5,22±0,67 2,30	13,56±2,89 +35,60
Контроль (щурі-пухлиноносії)	35,55±2,34	-	1,33±0,89 -	15,77±1,78 -	8,45±1,33 -	10,00±0,89 -

дослідній групі тварин - сполука ФП-8, 90,0 мг/кг, 4 введення через 96 год.

При дослідженні епітелію товстого кишечника зміни мітотичної активності мали такий же характер, але рівень її пригнічення після введення сполуки ФП-8 за різними схемами був значно нижче (від 18,7% до 45,6%). Відносно значне зниження мітотичного індексу спостерігалось лише при введенні сполуки в дозі 100 мг/кг (1 та 2 дослідні групи - 43,0% та 45,6%). Доза 90,0 мг/кг, 4 введення через 96 год. не призводила до змін досліджених показників. Тобто залежність від дози та схеми введення сполуки ФП-8 виявилась і при дослідженні мітотичної активності в епітелії товстого кишечника, але при цьому пригнічення мітотичної активності виражено значно менше, ніж в епітелії тонкого кишечника. Це свідчить про меншу чутливість епітелію товстого кишечника до дії фторпіримідинів.

Відомо, що після введення фторпіримідинів пригнічення проліферації клітин в криптах тонкого кишечника відбувається після їх метаболічних перетворень, які пов'язані з активним процесом фосфорилування. В кишечнику цей процес відбувається за допомогою фермента оротатфосфорибозилтрансферази, з наступним утворенням активного метаболіту 5-фтор-2-дезоксидуридин-5-монофосфату, який є специфічним інгібітором тимідилатсинтетики [Muracami et

al., 2000; Islam, Begun, 2002].

Встановлено, що блокування процесу фосфорилування фторпіримідинів в кишечнику, зокрема за рахунок селективного пригнічення активності оротатфосфорибозилтрансферази специфічним інгібітором оксонатом калію (potassium oxonate) значно зменшує прояви гастроентеральної токсичності [Yoshisue et al., 2000; Ochiai et al., 2002].

Менша чутливість епітелію товстого кишечника до пошкоджуючої дії препарату, можливо, пов'язана з меншим рівнем активності ферментів, відповідних за метаболічну активацію фторпіримідинів, їх фосфорилування, зокрема, зменшенням кількості та активності оротатфосфорибозилтрансферази.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати досліджень мітотичної активності в епітелії тонкого та товстого кишечника свідчать, що найменші зміни цих показників мають місце при застосуванні сполуки ФП-8 в дозі 90 мг/кг, 4 введення через 96 год. Тобто зазначений режим використання можна вважати найбільш безпечним.

Дослідження рівня проліферативної активності, зокрема, мітотичної, в епітелії крипт тонкого кишечника може бути використано для оцінки ступеня гастроентеральної токсичності фторпіримідинів.

### Література

Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. - Л.: Медгиз, Ленинградское отделение, 1961. - 339 с.

Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США /Под ред. З.П.Софьиной, А.Б.Сыркина (СССР), А.Голдина, А.Кляйна (США). - М.: Медицина, 1979. - 296 с.

Islam Md., Begun S. Synergistic cytotoxic effect between serine threonine phosphatase inhibitors and 5-fluorouracil: a novel sept for modulation of cytotoxic effect //Cancer Chemother. Pharmacol. - 2002. - Vol.49. - P. 111-118.

Leshner S., Fry R.J.M., Cohn H.I. Age and

degeneration time mouse duodenal epithelial cell //Exp.Cell. Res. - 1961. - Vol.24. - P. 334.

Lipkin M., Sherlock P., Bell B. Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. 11.Cell renewal in stomach, ileum, colon and rectum //Gastroenterology. - 1963. - Vol.45. - P. 721.

Muracami Y., Kazuno H., Emura T. Different mechanism of acquired resistance to fluorinated pyrimidines in human colorectal cancer cells //Int. J. Oncol. - 2000. - Vol.17. - №2. - P. 277-283.

Ochiai T., Sugitani M., Nishimura K. Correlation between 5-fluorouracil

sensitivity as measured by collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test and expression of orotate phosphoribosyl transferase, thymidilate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer // Anticancer. Res. - 2002. - Vol.21. - P. 2023- 2027.

Yoshisue K., Masuda H., Matsushima E. Tissue Distribution and biotransformation of potassium oxonate oral administration of a novel antitumor agent (drug combinations of tegafur, 5 chloro-2,4 dihydrooxypyridine, and potassium oxonate) to rats //Drug metab. dispos. - 2000. - Vol.28, №10. - P. 1162-1167.

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННОГО УРАЦИЛА ФП-8 НА МИТОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЯ КРИПТ КИШЕЧНИКА ЖИВОТНЫХ

Григорьева Е.В., Бардик Ю.В., Шарыкина Н.И., Сергиенко О.В., Андрушко В.А.

**Резюме.** В опытах на крысах-опухоленосителях изучали митотическую активность эпителия крипт кишечника после введения фосфорилированного урацила ФП-8 по различным схемам. Отобран наиболее безопасный режим применения. Предложено исследование уровня пролиферативной активности в эпителии крипт тонкого кишечника использовать в качестве модели для оценки степени гастроентеральной токсичности фторпириимидинов.

**Ключевые слова:** фторпириимидины, противоопухолевое действие, митотическая активность.

### RESEARCH OF THE FLUORINATED URACYL FP-8 EFFECTS ON INTESTINAL CRYPT EPITHELIUM MITOTIC ACTIVITY IN ANIMALS

Grygorieva K.V., Bardik Yu.V., Sharykina N.I., Sergienko O.V., Andruschko V.O.

**Summary.** Study of intestinal crypt epithelium mitotic activity after FP-8 application has been carried out using different treatment regimens. Tumour bearing rats were used in the experiment. The most harmless regimen has been selected. The investigation of proliferative activity of intestinal crypt epithelium was proposed as a model of gastroenterological toxicity assessment of fluoropyrimidines.

**Key words:** fluoropyrimidines, antitumour activity, mitotic activity.

УДК: 615.015:591.4:611.12:616-009.12

## ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ ТА ЙОГО ПОЄДНАНЬ З ТРИМЕТАЗИДИНОМ, ТІОТРИАЗОЛІНОМ, ТАУРИНОМ ТА УБІХІНОНОМ НА ВМІСТ ЛІПІДІВ, АТФ ТА ПРОЦЕСИ ПЕРОКСИДАЦІЇ В СЕРЦІ ЩУРІВ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Данченко О.П.

Кафедра внутрішніх хвороб №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Досліди проведені на щурах-самцях Вістар, які отримували гіперхолестеринемічну (3% холестерин) дієту протягом 4-х тижнів. Першу групу склали інтактні щури. Інші тварини були розподілені на групи, які на тлі гіперхолестеринемічної дієти отримували симвастатин (60 мг/кг/день), симвастатин і таурин (200 мг/кг/день), симвастатин і тіотриазолін (50 мг/кг/день), симвастатин і триметазидин (10 мг/кг/день), симвастатин і убіхінон (10 мг/кг/день). Високохолестеринова дієта викликала значне підвищення рівня холестерину і тригліцеридів в серці щурів при одночасному зниженні вмісту АТФ і убіхінону. Також відмічалось вірогідне підвищення вмісту маленового діальдегіду, карбонільних груп, активності ксантиноксидази та зниження активності каталази і глутатіонпероксидази. Ці зміни мали зворотній характер при монотерапії симвастатином, однак вміст АТФ і убіхінону продовжував знижуватись. Тіотриазолін і убіхінон зменшували явища оксидативного стресу, а таурин і тіотриазолін в більшій мірі посилювали гіполіпідемічну дію симвастатину. Вміст АТФ і убіхінону в серці щурів виявився вищим при одночасному застосуванні разом із симвастатином убіхінону і триметазидину.

**Ключові слова:** гіперхолестеринемія, симвастатин, таурин, тіотриазолін, триметазидин, убіхінон.

### Вступ

Серед лікарських засобів призначених для лікування і профілактики атеросклеротичного ураження серця та судин чільне місце займають статини, які володіють як гіполіпідемічною дією, так і протизапальними, протитромбогенними, протипроліферативними властивостями [Jasinska et al., 2007]. Механізм дії статинів пов'язують з гальмуванням ключової реакції синтезу холестерину - утворення мевалонОВОЇ кислоти - яка є джерелом ізопреноїдних еквівалентів. Однак ця реакція забезпечує не лише синтез холестерину, але й утворення компонента мітохондріального електронотранспортного ланцюга убіхінону та процес посттрансляційного ізопренілювання білків, який необхідний для регуляції численних клітинних функцій [Baker, 2005; Jasinska et al., 2007; Perez-Sala, 2007]. Саме через це статинам притаманна низка побічних ефектів. Індукований статинами дефіцит убіхінону здатен зменшувати енергозабезпечення кардіоміоцитів та їх антиоксидантний потенціал, а порушення ізопренілювання білків пов'язують із розвитком статинової міопатії. Одним з шляхів оптимізації терапії статинами є пошук коректорів, які б могли мінімізувати несприятливу дію статинів при збереженні їх терапевтичних ефектів. Такі коректори слід шукати серед препаратів, які володіють власною кардіотропною дією і призначення яких, одночасно зі статинами, є терапевтично доцільним. До них належить триметазидин, який має цитопротективну та протиішемічну дію і здатен посилювати синтез АТФ [Stanley, Marzilli, 2003]. Подібними ефектами володіють тіотриазолін, таурин та убіхінон [Birdsall, 1998; Farswan et al., 2005; Мазур і др., 2005]. Однак, в якій мірі ці препарати здатні змінювати вплив симвастатину на серце, залишається невідомим.

**Мета роботи:** оцінити вплив симвастатину та його поєднання з триметазидином тіотриазоліном, таурином та убіхіноном на ліпідний склад, вміст убіхінону та АТФ, процеси пероксидації та антиоксидантні системи серця у щурів на тлі гіперхолестеринемії.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на 85 білих щурах-самцях з початковою масою 180-230 г, яких утримували на стандартному сухому раціоні виробництва НВП Ф.У.Д. (м. Київ). Тварини були розподілені на 7 груп. Перша група (інтактні щури) утримувалась на сухому кормі, до якого додавали соняшникову олію в кількості 5% від маси корму. Тварини всіх інших груп знаходились протягом 4 тижнів на гіперхолестеринемічній дієті, яка складалась зі сухого корму, що містив 3% холестерину, 0,12% метилтіоурацилу. Холестерин та метилтіоурацил попередньо розчиняли в соняшниковій олії, додавали до сухого корму і ретельно перемішували (вміст олії складав 5% від маси сухого корму). Тварини 2 групи отримували з кормом лише холестерин (нелікований контроль). Тварини наступних груп на фоні навантаження холестерином перорально отримували симвастатин в дозі 60 мг/кг (3 група), або симвастатин разом з препаратами-коректорами (4, 5, 6 та 7 групи). Триметазидин застосовували в дозі 10 мг/кг (4 група), тіотриазолін - в дозі 50 мг/кг (5 група), таурин - в дозі 200 мг/кг (6 група), препарат убіхінону кудесан - в дозі 10 мг/кг (7 група). Симвастатин та інші препарати вводили протягом 28 днів перорально у вигляді водних суспензій за допомогою зонда.

Серце тварин забирали після 18 годинного голодування. Для отримання постядерного гомогенату серце перфузували холодним 0,154 М розчином калію хлориду, гомогенізували в скляному гомогенізаторі з тефлоновим товчачиком та центрифугували при 800 g 10 хвилин. Гомогенати зберігали в рідкому азоті. Вміст маленового діальдегіду оцінювали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, білкових карбонільних груп - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразинном [Levine et al., 1994]. Ліпіди в гомогенаті серця екстрагували за методом Фольча. Вміст загального холестерину визначали за реакцією Златкіс-Зака, тригліцеридів - за кількістю формальдегіду, що утворюється при окисленні гліцерину перйодатом

[Меншиков, 1987]. Активність ксантинооксидази (КФ 1.1.3.22) визначали використовуючи в якості субстрату ксантин (кінцева концентрація 75 мкМ), а утворену сечову кислоту визначали за поглинанням при 293 нм [Suzuki et al., 1998]. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.15.1.1) визначали за падінням вмісту відновленого глутатіону в присутності пероксиду водню [Roy, Liehr, 1989]. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю руйнування пероксиду водню, вміст якого визначали за реакцією з перманганатом калію [Асатиани, 1969]. Вміст убіхінону в гомогенаті серця визначали після його екстракції охолодженою сумішшю метанолу та пентану за різницею поглинання окисленої та відновленої форми убіхінону при 275 нм [Прохорова, 1982; Донченко, 1988]. Вміст АТФ визначали в тканині серця, замороженій в рідкому азоті, після осадження білків хлорною кислотою і виділення АТФ методом тонкошарової хроматографії з кількісним визначенням за фосфором [Северин, Соловьева, 1989].

### Результати. Обговорення

Встановлено (табл. 1), що навантаження щурів холестерином викликає суттєве підвищення (на 163% та 80%, відповідно) вмісту загального холестерину в сироватці крові та гомогенаті серця та зростання рівня тригліцеридів в гомогенаті серця (на 62%). Введення щурам симвастатину суттєво протидіяло зростанню рівня холестерину в сироватці крові та накопиченню холестерину та тригліцеридів в серці щурів. Тому у порівнянні з інтактними тваринами вміст холестерину в сироватці крові зростав лише на 86%, а рівні холестерину та тригліцеридів в серці - лише на 39 та 34% відповідно. Навантаження щурів холестерином викликало деяке зниження вмісту убіхінону та АТФ (на 17 та 13%, відповідно), хоча максимальне падіння їх вмісту (на 42 та 34%, відповідно) викликав симвастатин.

Застосування триметазидину посилювало (на рівні тенденції) дію симвастатину на рівень холестерину в сироватці крові і вміст холестерину та тригліцеридів в серці. Убіхінон відносно слабо впливав на дію симвастатину щодо вмісту ліпідів в сироватці крові та серці, тоді як тіотриазолін вірогідно посилював дію симвастатину щодо ліпідів. Однак в найбільшій мірі ефект симвастатину посилювався за рахунок таурину. У тварин, що отримували симвастатин в поєднанні з таурином, рівні холестерину і тригліцеридів були найнижчими.

Триметазидин, тіотриазолін та таурин на рівні тенденції протидіяли індукованому симвастатином зниженню вмісту убіхінону в серці щурів, однак лише введення убіхінону виявилось здатним повністю нормалізувати його вміст. Всі ці препарати вірогідно протидіяли викликаному симвастатином падінню АТФ в серці щурів, але в найбільшій мірі сприяв збереженню вмісту АТФ убіхінон, менше - триметазидин, тіотриазолін та таурин.

Нами знайдено, що навантаження щурів холестерином супроводжується розвитком оксидативного стресу (табл. 2), який проявляється зростанням вмісту продуктів пероксидації білків та ліпідів в серці, посиленням активності ферменту, що генерує вільно-радикальні форми кисню - ксантинооксидази та пригніченням активності антиоксидантних ферментів - каталази та глутатіонпероксидази. Вміст карбонільних груп білків зростав на 136%, малонового діальдегіду - на 120%, активності ксантинооксидази - на 209%. Активність каталази та глутатіонпероксидази, навпаки, падала в 1,81 та 1,77 рази. Введення симвастатину зменшувало прояви оксидативного стресу - тому і рівні карбонільних груп білків, малонового діальдегіду, активність ксантинооксидази зростали, відповідно, лише на 73, 82 та 148%, а активність каталази та глутатіонпероксидази знижувалась в 1,51 та 1,45 рази відповідно.

Триметазидин та таурин помірно посилювали антиоксидантну активність симвастатину, тому у тварин, що отримували ці препарати разом з симвастатином, вміст продуктів пероксидації білків та ліпідів та активність ксантинооксидази були вірогідно нижчими, а активність каталази і глутатіонпероксидази - вищими порівняно з тваринами, що отримували лише симвастатин. Ще більше антиоксидантні властивості симвастатину посилювались при його комбінуванні з тіотриазоліном і, особливо, убіхіноном, тому показники пероксидації білків та ліпідів і антиоксидантного захисту максимально наближались до значень у інтактних тварин.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що високохолестеринова дієта викликає суттєві зміни в серці щурів, які проявляються накопиченням холестерину та тригліцеридів в серці, зниженням рівнів убіхінону та АТФ в серці і розвитком оксидативного стресу. Підтверджена також і здатність симвастатину знижувати вміст холестерину в сироватці крові та серці тварин, що підтверджує основний механізм його дії - блокування синтезу холестерину.

Накопичення тригліцеридів в серці, яке виникає за умов гіперхолестеринемії, швидше всього є наслідком гальмуван-

**Таблиця 1.** Вміст холестерину, тригліцеридів, убіхінону та АТФ в серці щурів з гіперхолестеринемією, після 28-денного введення симвастатину та його поєднань з триметазидином, тіотриазоліном, таурином і препаратом убіхінону, (M±m).

Групи тварин	Сироватка крові	Гомогенат серця			
	Загальний холестерин, ммоль/л	Загальний холестерин, мкмоль/г	Тригліцериди, мкмоль/г	Убіхінон, мкг/г	АТФ, мкмоль/г
Інтактні, n=17	2,03±0,08	2,79±0,13	1,73±0,09	45,2±1,72	2,67±0,09
Навантаження холестерином					
Неліковані, n=17	5,34±0,15	5,03±0,19	2,81±0,15	37,5±1,66	2,32±0,08
Симвастатин, n=17	3,77±0,16	3,88±0,12	2,31±0,09	25,9±1,45	1,75±0,08
Симвастатин + триметазидин, n=9	3,13±0,30	3,55±0,17	2,19±0,13	30,1±2,29	2,18±0,13*
Симвастатин + тіотриазолін, n=9	2,95±0,20*	3,33±0,15*	2,02±0,11	29,8±2,06	2,09±0,12*
Симвастатин + таурин, n=8	2,47±0,12*	2,96±0,13	1,92±0,10	31,4±2,31	2,03±0,09*
Симвастатин + убіхінон, n=8	3,39±0,15	3,49±0,15	2,18±0,10	53,7±2,62*	2,46±0,11*

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності щодо групи "симвастатин".

**Таблиця 2.** Вміст продуктів пероксидації ліпідів і білків, активність про- та антиоксидантних ферментів в серці щурів з гіперхолестеринемією, після 28-денного введення симвастатину та його поєднань з триметазидином, тіотриазоліном, таурином чи препаратом убіхінону, ( $M \pm m$ ).

Групи тварин	Карбонільні групи, нмоль/мг білка	Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	Ксантиноксидаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	Каталаза, мкмоль/хв. на 1 мг білка	Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв. на 1 мг білка
Інтактні, n=17	0,22±0,011	2,40±0,11	0,67±0,035	71,0±3,06	141,0±5,14
Навантаження холестерином					
Неліковані, n=17	0,52±0,022	5,29±0,14	2,07±0,07	39,2±1,48	79,8±2,85
Симвастатин, n=17	0,38±0,012	4,36±0,12	1,66±0,058	47,0±1,72	97,3±3,24
Симвастатин + триметазидин, n= 9	0,31±0,018*	3,44±0,19*	1,34±0,070*	55,6±2,78*	114,1±5,39*
Симвастатин + тіотриазолін, n=9	0,28±0,018*	3,16±0,19*	1,17±0,075*	59,7±3,44*	120,5±6,18*
Симвастатин + таурин, n= 8	0,32±0,014*	3,56±0,18*	1,42±0,068*	54,5±2,25*	108,6±6,33
Симвастатин + убіхінон, n= 8	0,26±0,012*	2,89±0,14*	0,93±0,068*	60,2±3,01*	113,6±4,74*

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності щодо групи "симвастатин".

ня надлишком холестерину ліполітичної активності. Відомо, що аліментарна гіперхолестеринемія викликає у щурів суттєве падіння експресії постгепаринової ліпопротеїнази та печінкової ліпази [Sultan et al., 1995]. Знайдена нами здатність симвастатину знижувати рівень тригліцеридів в серці, очевидно, пов'язана з наявністю у препарату прямої активуючої дії щодо ліпази [Piorunski-Stolzmann, Piorunski-Mikolajczak, 2001]. Із застосованих нами препаратів-коректорів жоден вірогідно не модифікував ефект симвастатину щодо тригліцеридів серця.

Наші дослідження свідчать, що навантаження щурів холестерином вже само по собі здатне викликати падіння вмісту убіхінону та АТФ в серці щурів, хоча найбільші зміни в їх концентрації виникають у тварин, які на тлі гіперхолестеринемії отримували симвастатин. Подібні дані не викликають подиву, адже основним джерелом убіхінону в організмі є не стільки раціон, скільки ендogenousний його синтез з ацетил-КоА, а цей процес гальмується статинами на стадії утворення мевалонової кислоти. Оскільки убіхінон є складовою частиною електронно-транспортного ланцюга мітохондрій, то цілком зрозуміло, що його дефіцит може спричинити зменшення мітохондріального синтезу АТФ. Здатність інгібіторів гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази знижувати енергозабезпечення міокарда і, зокрема, вміст АТФ та креатинфосфату доведена експериментально [Писаренко та ін., 2001]. Однак, відомо, що і навантаження холестерином здатне пошкоджувати функцію мітохондрій і, зокрема, синтез АТФ внаслідок змін фізико-хімічних властивостей мембран [Rogers et al., 1980; Raffy, Teissie, 1999]. Цілком очевидно, що односпрямована дія симвастатину та гіперхолестеринемія на функціональний стан мітохондрій повинна розглядатись, як несприятливий чинник фармакотерапії статинами, що підвищує ризик токсичного впливу цих препаратів на серце і який, очевидно, потребує розробки заходів з корекції цього небажаного феномену.

Триметазидин, тіотриазолін та таурин доволі слабо впливали на рівень убіхінону в серці щурів і лише введення твари-

нам препарату убіхінону компенсувало його рівень в серці. Тому, очевидно, і рівень АТФ в серці виявився найвищим саме у тварин, що отримували препарат убіхінону. Однак і триметазидин також виявився здатним вірогідно протидіяти зниженню вмісту АТФ в серці, хоча це і не супроводжувалось адекватним зростанням вмісту убіхінону. Тому АТФ-зберігаючий ефект триметазидину пов'язаний, очевидно, з іншими механізмами. Відомо, що триметазидин посилює синтез АТФ в міокарді за рахунок переключення енергетичного метаболізму з окислення жирних кислот на окислення глюкози [Kantor et al., 2000]. Не виключено, що подібний механізм збереження АТФ є притаманним і тіотриазоліну. Можна висловити припущення, що здатність таурину протидіяти зниженню АТФ пов'язана з його високою гіпохолестеринемічною дією (за якою він перева-

жає триметазидин, тіотриазолін чи убіхінон) і яка пов'язана зі стимулюванням перетворення холестерину в жовчні кислоти, а зниження рівня холестерину в мітохондріальних мембранах, очевидно, усуває викликану надлишком холестерину депресію мітохондріальних функцій.

Здатність високохолестеринової дієти посилювати утворення радикалів кисню та пригнічувати активність антиоксидантних ферментів є добре знаним фактом, як і наявність у симвастатину та інших статинів значних антиоксидантних властивостей [Ungureanu et al., 2003; Дриницина, Зайцев, 2005]. Однак, наші дослідження свідчать, що тривале застосування навіть достатньо високих доз симвастатину не в змозі повністю компенсувати явища оксидативного стресу, ініційовані навантаженням холестерином. Тому доцільно підсилити вплив симвастатину на ці процеси. Це виявилось можливим, оскільки застосовані нами препарати в тій чи іншій мірі володіють антиоксидантними властивостями. Зокрема, тіотриазолін здатен знижувати рівень пероксинітриду та супероксидного радикалу та посилювати активність антиоксидантних ферментів [Беленічев та ін., 2006]. Антиоксидантний ефект триметазидину обумовлений збільшенням активності антиоксидантних ферментів [Тихазе і др., 2000]. Убіхінон здатен блокувати утворення супероксидних радикалів [Genova et al., 2003]. Таурин діє як потужний перехоплювач вільних радикалів кисню та активатор глутатіонової антиоксидантної системи [Hanna et al., 2004]. Тому поєднання симвастатину з цими речовинами і забезпечувало набагато більший ефект на прояви оксидативного стресу, ніж симвастатин сам по собі. При цьому найбільш масштабне зниження вмісту продуктів пероксидації та пригнічення активності ксантиноксидази забезпечує убіхінон.

Таким чином, поєднання симвастатину з триметазидином, тіотриазоліном, таурином та убіхіноном є цілком доцільним з огляду на наявність у них антиоксидантних та гіпохолестеринемічних властивостей, здатності протидіяти несприятливому впливу гіперхолестеринемії та симвастатину на

біоенергетику серця. Найбільш доцільним, з нашої точки зору, є поєднання симвастатину з триметазидином та тіотриазолоном, які вже застосовуються в кардіологічній практиці. Доцільним також є використання убіхінону, який застосовується в кардіологічній клініці в ряді країн. Таурин виявився потенційно найкращим протектором.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Високохолестеринова дієта викликає суттєві зміни в серці щурів, які проявляються в накопиченні холестерину і тригліцеридів, зниженні вмісту АТФ і убіхінону та розвитку оксидативного стресу, що характеризується вірогідним підвищенням вмісту малонового діальдегіду, карбонільних груп, активності ксантиноксидази, зниженням активності каталази і глутатіонпероксидази.

2. Монотерапія симвастатином сприяла меншому накопиченню в серці щурів холестерину та тригліцеридів, протидіяла зниженню активності каталази і глутатіонпероксидази

та зростанню вмісту малонового діальдегіду, карбонільних груп і активності ксантиноксидази, однак викликала суттєве зниження вмісту АТФ та убіхінону в серці щурів.

3. Убіхінон та триметазидин, а особливо таурин та тіотриазолін, посилюють гіполіпідемічну дію симвастатину. При цьому тіотриазолін, триметазидин, а найперше, убіхінон протидіяли індукованому симвастатином зниженню вмісту АТФ і убіхінону в серці тварин. Убіхінон, тіотриазолін, в меншій мірі триметазидин та таурин виявляють антиоксидантні властивості і зменшують рівень продуктів пероксидації ліпідів, білків та ксантиноксидази в серці і сприяють відновленню активності каталази і глутатіонпероксидази.

Таурин потенційно є найкращим протектором, однак, на теренах України відсутня його лікарська форма для застосування в терапевтичній практиці. Тому було б доречним рекомендувати створення таких препаратів на основі таурину, що дозволило б використовувати цей препарат в лікуванні багатьох хвороб (кардіоваскулярні захворювання, хвороби печінки, діабет та інші).

### Література

- Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. - М.: Наука, 1969. - 740 с.
- Донченко Г.В. Биохимия убихинона (Q). - Киев: Наукова думка, 1988. - 240 с.
- Дриницина С.В., Затеишиков Д.А. Антиоксидантные свойства статинов //Кардиология. - 2005. - №4. - С. 65-72.
- Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник //Под ред. проф. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
- Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тіотриазоліну /Бленічев І.Ф., Мазур І.А., Волошин М.А. та ін. // Ліки. - 2006. - №1-2. - С. 23-29.
- Прохорова М.И. Методы биохимических исследований. - Ленинград: Изд Ленинградского университета, 1982. - 272 с.
- Северин С.Е., Соловьева Г.А. Практикум по биохимии. - М.: Издательство МГУ, 1989. - 509 с.
- Снижение энергообеспечения миокарда при введении крысам ингибитора НМГ-СоА-редуктазы /Писаренко О.И., Ступнева И.М., Ланкин В.З., и др. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - №10. - С.401-403.
- Триметазидин как антиоксидант непрямого действия /А.К.Тихазе, В.З.Ланкин, Е.А.Жарова, С.В.Колычева // Бюл. эксп. биологии и медицины. - 2000. - №10. - С. 395-398.
- Baker S.K. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity //Muscle Nerve. - 2005. - Vol.31, №5. - P. 572-580.
- Birdsall T.C. Therapeutic applications of taurine //Altern. Med. Rev. - 1998. - Vol.3, №2. - P. 128-136.
- Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins / R.L.Levine, J.A.Williams, E.R.Stadtman, E.Shacter //Methods Enzymol. - 1994. - №233. - P. 346-357.
- Effect of dietary cholesterol on activity and mRNA levels of hepatic lipase in rat / Sultan F., Benhizia F., Lagrange D. et al. //Life Sci. - 1995. - Vol.56, №1. - P. 31-37.
- Evaluation of simvastatin antioxidant effects /D.Ungureanu, C.Filip, A.Artenie, R.Artenie //Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. - 2003. - Vol.107, №1. - P. 66-71.
- Jasinska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects // Pharmacol Rep. - 2007. - Vol.59, №5. - P. 483-499.
- Mitochondrial production of oxygen radical species and the role of Coenzyme Q as an antioxidant /Genova M.L., Pich M.M., Biondi A. et al. //Exp. Biol. Med. - 2003. - Vol.228, №5. - P. 506-513.
- Perez-Sala D. Protein isoprenylation in biology and disease: general overview and perspectives from studies with genetically engineered animals //Front Biosci. - 2007. - Vol.1, №12. - P. 4456-4472.
- Piorunska-Stolzmann M., Piorunska-Mikolajczak A. The influence of simvastatin on lipase and cholesterol esterase activity in the serum of men with coronary heart disease // Pharmacol Res. - 2001. - Vol.43, №4. - P. 359-362.
- Protective effect of coenzyme Q10 in simvastatin and gemfibrozil induced rhabdomyolysis in rats /M.Farswan, S.P.Rathod, A.B.Upaganlawar, A.Semwal //Indian. J. Exp. Biol. - 2005. - Vol.43, №10. - P. 845-848.
- Protective effect of taurine against free radicals damage in the rat myocardium / Hanna J., Chahine R., Aftimos G. et al. //Exp Toxicol. Pathol. - 2004. - Vol.56, №3. - P. 189-194.
- Raffy S., Teissie J. Control of lipid membrane stability by cholesterol content //Biophys J. - 1999. - Vol.76, №4. - P. 2072-2080.
- Rogers K.S., Higgins E.S., Grogan W.M. Influence of dietary cholesterol on mitochondrial function in the rat //J. Nutr. - 1980. - Vol.110, №2. - P. 248-254.
- Roy D., Liehr J.G. Changes in activities of free radical detoxifying enzymes in kidneys of male Syrian hamsters treated with estradiol //Cancer Res. - 1989. - Vol.49, №6. - P. 1475-1480.
- Stanley W.C., Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine //Fundam Clin Pharmacol. - 2003. - Vol.17, №2. - P. 133-145. Review.
- The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxydation to glucose oxydation by inhibiting mitochondrial Long Chain 3-Ketoacyl-Coenzym A Thiolase / P.E.Kantor, A.Lucien, R.Kozak, G.D.Lopashuk //Circ. Res. - 2000. - №86. - P. 580-588.
- Xanthine oxidase activity associated with arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats / Suzuki H., DeLano F.A., Parks D.A. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci U S A. - 1998. - Vol.95, №8. - P. 4754-4759.

**ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С ТРИМЕТАЗИДИНОМ, ТИОТРИАЗОЛИНОМ, ТАУРИНОМ И УБИКИНОНОМ НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ, АТФ И ПРОЦЕССЫ ПЕРОКСИДАЦИИ В СЕРДЦЕ КРЫС С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

**Данченко О.П.**

**Резюме.** *Опыты проведены на крысах-самцах Вистар, которые получали гиперхолестериновую (3% холестерин) диету на протяжении 4-х недель. Первую группу составили интактные крысы. Другие были разделены на группы, которые на фоне гиперхолестериновой диеты получали симвастатин (60 мг/кг/день), симвастатин и таурин (200 мг/кг/день), симвастатин и тиотриазолин (50 мг/кг/день), симвастатин и триметазидин (10 мг/кг/день), симвастатин и убихинон (10 мг/кг/день). Гиперхолестериновая диета вызывала значительное повышение уровня холестерина и триглицеридов в сердце крыс и одновременное снижение содержания АТФ и убихинона. Также отмечалось достоверное повышение уровня малонового диальдегида, карбонильных групп, активности ксантиноксидазы и снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы. Эти изменения носили обратный характер при монотерапии симвастатином, хотя содержание АТФ и убихинона продолжало снижаться. Тиотриазолин и убихинон уменьшали явления оксидативного стресса, а таурин и тиотриазолин в большей мере усиливали гиполлипидемическое действие симвастатина. Содержание АТФ и убихинона в сердце крыс оказалось выше при одновременном применении вместе из симвастатином убихинона и триметазида.*

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, симвастатин, таурин, тиотриазолин, триметазидин, убихинон.

**INFLUENCE OF SIMVASTATIN AND ITS COMBINATION WITH TAURINE, TIOTRIAZOLIN, TRIMETAZIDINE, UBIQUINONE ON CHOLESTEROL, ATP LEVELS AND LIPID PEROXIDATION IN THE HEART OF RATS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA**

**Danchenko O.P.**

**Summary.** *Male rats of Wistar line were fed with control (normal) and a high cholesterol diet with 3% cholesterol during 4 weeks. The rats were divided into groups. The first group was intact rats. Other rats were treated by simvastatin (60 mg/kg body weight/day), simvastatin plus taurine (200 mg/kg body weight/day), simvastatin plus tiotriazolin (50 mg/kg body weight/day), simvastatin plus trimetazidine (10 mg/kg body weight/day) or simvastatin plus ubiquinone (10 mg/kg body weight/day). High cholesterol diet fed animals registered significant increase in total cholesterol and triglycerides levels in the heart tissue, while ATP and ubiquinone contents were decreased. Abnormal increase in the levels of malondialdehyde and protein carbonyl as well as an elevation in the activities of xanthine oxidase and decrease in the activities of glutathione peroxidase and catalase was observed in the heart tissue of high cholesterol diet fed rats. These changes were restored partially by simvastatin however ATP and ubiquinone contents were decreased significantly. The combination of simvastatin and tiotriazolin or ubiquinone ameliorated the hypercholesterolemic-oxidative changes in the rats' heart tissue. Supplementation of taurine as well as tiotriazolin to simvastatin more effectively reduced in total cholesterol and triglycerides levels. Higher contents of ATP and ubiquinone in the rat's heart tissue were noted when simvastatin was coadministered with ubiquinone or trimetazidine.*

**Key words:** hypercholesterolemia, simvastatin, taurine, tiotriazolin, trimetazidine, ubiquinone.

**УДК:** 615.211:612.83:616.8-009.627-092.9

**ВПЛИВ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ЛІДОКАЇНУ ТА БУПІВАКАЇНУ НА СТАН БОЛЬОВОЇ ПЕРЦЕПЦІЇ ЩУРІВ ПРИ ІНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ**

**Коваленко О.Ю.**

Дніпропетровська державна медична академія (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

**Резюме.** *Проведено експериментальні дослідження, які показують дозозалежні зміни ноцицептивної перцепції під впливом регіонарної анестезії місцевоанестезуючими засобами лідокаїном та бупівакаїном за умов інтратекального введення до спинного мозку. Виявлено найбільш загальні закономірності розвитку анестезуючого ефекту при підведенні місцевоанестезуючих засобів лідокаїну та бупівакаїну до спинного мозку. Показано, що прояв анестезуючої активності підвищується залежно від дози, але при збільшенні активної анестезуючої дози фармакологічних засобів лідокаїну та бупівакаїну виявляються залежні від дози негативні прояви токсичної дії препаратів.*

**Ключові слова:** місцеві анестетики, інтратекальне введення, анальгетична активність.

**Вступ**

Вирішення проблеми болю та раціонального знеболювання залишається важливим напрямком розвитку теоретичної та практичної медицини [Стеблева, 2000; Малрой, 2003; Nolte, Kehlet, 2002; Sivasankar et al., 2003]. Але широкому використанню регіонарної анестезії у клінічній практиці заважає достатньо висока токсичність місцевих анестетиків, підведених епідурально та субдурально, що має прояв у нейротоксичній дії: судомогах, непритомності та порушеннях серцево-

судинної діяльності: аритміях, колапсі тощо [Томсон и др., 2003; Knudsen et al., 1997; Cox et al., 1998].

Основними шляхами профілактики гемодинамічних ускладнень регіонарної анестезії є: обмеження об'єму місцевого анестетика, який вводиться в епідуральний простір, що може зменшувати ефективність стрес-протекції при обширних порожнинних втручаннях. Але прискорена інфузія та використання вазоконстрикторів - адреноміметиків не може бути

**ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С ТРИМЕТАЗИДИНОМ, ТИОТРИАЗОЛИНОМ, ТАУРИНОМ И УБИКИНОНОМ НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ, АТФ И ПРОЦЕССЫ ПЕРОКСИДАЦИИ В СЕРДЦЕ КРЫС С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

**Данченко О.П.**

**Резюме.** *Опыты проведены на крысах-самцах Вистар, которые получали гиперхолестериновую (3% холестерин) диету на протяжении 4-х недель. Первую группу составили интактные крысы. Другие были разделены на группы, которые на фоне гиперхолестериновой диеты получали симвастатин (60 мг/кг/день), симвастатин и таурин (200 мг/кг/день), симвастатин и тиотриазолин (50 мг/кг/день), симвастатин и триметазидин (10 мг/кг/день), симвастатин и убихинон (10 мг/кг/день). Гиперхолестериновая диета вызывала значительное повышение уровня холестерина и триглицеридов в сердце крыс и одновременное снижение содержания АТФ и убихинона. Также отмечалось достоверное повышение уровня малонового диальдегида, карбонильных групп, активности ксантиноксидазы и снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы. Эти изменения носили обратный характер при монотерапии симвастатином, хотя содержание АТФ и убихинона продолжало снижаться. Тиотриазолин и убихинон уменьшали явления оксидативного стресса, а таурин и тиотриазолин в большей мере усиливали гиполлипидемическое действие симвастатина. Содержание АТФ и убихинона в сердце крыс оказалось выше при одновременном применении вместе из симвастатином убихинона и триметазида.*

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, симвастатин, таурин, тиотриазолин, триметазидин, убихинон.

**INFLUENCE OF SIMVASTATIN AND ITS COMBINATION WITH TAURINE, TIOTRIAZOLIN, TRIMETAZIDINE, UBIQUINONE ON CHOLESTEROL, ATP LEVELS AND LIPID PEROXIDATION IN THE HEART OF RATS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA**

**Danchenko O.P.**

**Summary.** *Male rats of Wistar line were fed with control (normal) and a high cholesterol diet with 3% cholesterol during 4 weeks. The rats were divided into groups. The first group was intact rats. Other rats were treated by simvastatin (60 mg/kg body weight/day), simvastatin plus taurine (200 mg/kg body weight/day), simvastatin plus tiotriazolin (50 mg/kg body weight/day), simvastatin plus trimetazidine (10 mg/kg body weight/day) or simvastatin plus ubiquinone (10 mg/kg body weight/day). High cholesterol diet fed animals registered significant increase in total cholesterol and triglycerides levels in the heart tissue, while ATP and ubiquinone contents were decreased. Abnormal increase in the levels of malondialdehyde and protein carbonyl as well as an elevation in the activities of xanthine oxidase and decrease in the activities of glutathione peroxidase and catalase was observed in the heart tissue of high cholesterol diet fed rats. These changes were restored partially by simvastatin however ATP and ubiquinone contents were decreased significantly. The combination of simvastatin and tiotriazolin or ubiquinone ameliorated the hypercholesterolemic-oxidative changes in the rats' heart tissue. Supplementation of taurine as well as tiotriazolin to simvastatin more effectively reduced in total cholesterol and triglycerides levels. Higher contents of ATP and ubiquinone in the rat's heart tissue were noted when simvastatin was coadministered with ubiquinone or trimetazidine.*

**Key words:** hypercholesterolemia, simvastatin, taurine, tiotriazolin, trimetazidine, ubiquinone.

**УДК:** 615.211:612.83:616.8-009.627-092.9

**ВПЛИВ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ЛІДОКАЇНУ ТА БУПІВАКАЇНУ НА СТАН БОЛЬОВОЇ ПЕРЦЕПЦІЇ ЩУРІВ ПРИ ІНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ**

**Коваленко О.Ю.**

Дніпропетровська державна медична академія (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

**Резюме.** *Проведено експериментальні дослідження, які показують дозозалежні зміни ноцицептивної перцепції під впливом регіонарної анестезії місцевоанестезуючими засобами лідокаїном та бупівакаїном за умов інтратекального введення до спинного мозку. Виявлено найбільш загальні закономірності розвитку анестезуючого ефекту при підведенні місцевоанестезуючих засобів лідокаїну та бупівакаїну до спинного мозку. Показано, що прояв анестезуючої активності підвищується залежно від дози, але при збільшенні активної анестезуючої дози фармакологічних засобів лідокаїну та бупівакаїну виявляються залежні від дози негативні прояви токсичної дії препаратів.*

**Ключові слова:** місцеві анестетики, інтратекальне введення, анальгетична активність.

**Вступ**

Вирішення проблеми болю та раціонального знеболювання залишається важливим напрямком розвитку теоретичної та практичної медицини [Стеблева, 2000; Малрой, 2003; Nolte, Kehlet, 2002; Sivasankar et al., 2003]. Але широкому використанню регіонарної анестезії у клінічній практиці заважає достатньо висока токсичність місцевих анестетиків, підведених епідурально та субдурально, що має прояв у нейротоксичній дії: судомомах, непритомності та порушеннях серцево-

судинної діяльності: аритміях, колапсі тощо [Томсон и др., 2003; Knudsen et al., 1997; Cox et al., 1998].

Основними шляхами профілактики гемодинамічних ускладнень регіонарної анестезії є: обмеження об'єму місцевого анестетика, який вводиться в епідуральний простір, що може зменшувати ефективність стрес-протекції при обширних порожнинних втручаннях. Але прискорена інфузія та використання вазоконстрикторів - адреноміметиків не може бути

бажаною для контингенту літнього віку при великих травмуючих операціях, в урологічній практиці [Рагозин и др., 1997; Шутін, 2000], а також у дитячій анестезіологічній практиці.

Але в умовах клініки часто потребуються повторні ін'єкції анестезуючих засобів при проведенні масивних оперативних втручань або для підтримки тривалого знеболювання у післяопераційному періоді. Внаслідок цього виникає нагальна необхідність експериментального пошуку адекватних засобів поліпшення тривалого анестезуючого ефекту фармакологічних препаратів, що вивчаються. Вирішення проблеми максимального зменшення та уникнення прояву небезпечних факторів, що призводять до токсичної дії препаратів, підвищення ефективності та безпеки регіонарної анестезії продовжує залишатися актуальним. Тому метою нашого дослідження було вивчення особливостей больового реагування експериментальних тварин при інтратекальному підведенні до спинного мозку різних доз основних місцевоанестезуючих засобів, які використовують для регіонарної анестезії.

**Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження виконані з залученням білих статевозрілих щурів-самців лінії Wistar масою 180-230 г. Догляд, утримання та годівля тварин здійснювалися відповідно до вимог нормативних документів [Западнюк та ін., 1983; Стефанов, 2001] в стандартних умовах виварію. У ході експерименту дотримувались етичних вимог до дослідження експериментального болю у тварин Міжнародної Асоціації з вивчення болю (IASP).

Для вивчення анальгетичної активності досліджуваних препаратів застосований альгометричний тест, оснований на сомато-сенсорних реакціях тварин при дії електричного подразника - метод електрошкірного подразнення кореня хвоста щура [Спасов и др., 2005; Le Bars et al., 2001]. Критерієм оцінювання складнорефлекторної відповіді на больове подразнення, в формуванні якої приймають участь як сегментарні, так і надсегментарні рівні регуляції ЦНС, визначали голосову реакцію тварин - реакцію вокалізації та ступінь гальмування рухомості хвостових м'язів (моторний блок).

Гризунам під шкіру дистальніше 10 мм від кореня хвоста вводились сталеві голчасті електроди діаметром 0,5 мм з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали у вихідному стані, а також через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60 хвилин (іноді до 120-180 хвилин за мірою необхідності) після одноразового інтратекального введення препаратів в дозованому об'ємі 0,04 мл, в оптимальних анестезуючих дозах згідно з характеристикою анестезуючого потенціалу кожного із засобів у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1 з прямокутними імпульсами 10 мс та частотою стимуляції - 100 Гц. Тривалість подразнюючої дії в кожному окремому випадку не перевищувала 1 с. Розміри больових порогів виражали у вольтах (В). У тварин контрольної групи в тому ж режимі застосовували 0,9% розчин хлориду натрію при інтратекальному введенні в дозованому об'ємі 0,04 мл.

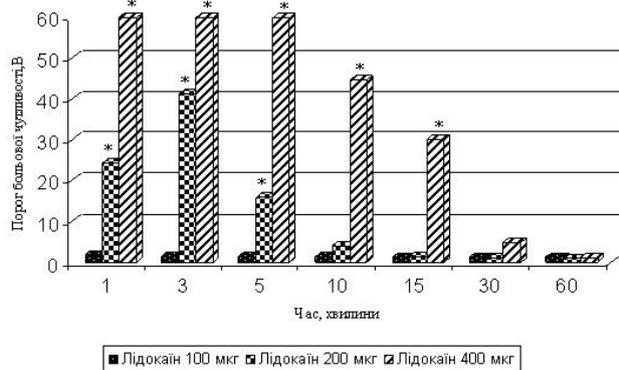
Оцінювання моторного блоку, що виникає при інтратек-

альному введенні препаратів, визначали по 5-ти бальній системі, яка відповідає експериментальним дослідженням [Мамчур и др., 2003]: 0 балів - тонус хвоста збережений, рухи його спостерігаються в повному об'ємі; 1 бал - збереження тонусу хвоста, але в одному положенні він не утримується; 2 бали - ослаблення тонусу хвоста, рухи мляві; 3 бали - зниження тонусу хвоста і можливість незначних рухів кореня хвоста при подразненні вище розміщених сегментів шкіри, що не входять в зону анестезії; 4 бали - загальна атонія хвоста, поява деяких рухів у відповідь на подразнення; 5 балів - стан повної атонії хвоста без виникнення рухів при больовому або електричному подразненні вище розміщених ділянок шкіри, що не входять в зону анестезії. Інтенсивність моторного блоку надалі оцінювалася на "висоті" регіонарної анестезії.

Отримані результати статистично оброблені з використанням t-критерію Стьюдента [Лакін, 1980; Лапач и др., 2001].

**Результати. Обговорення**

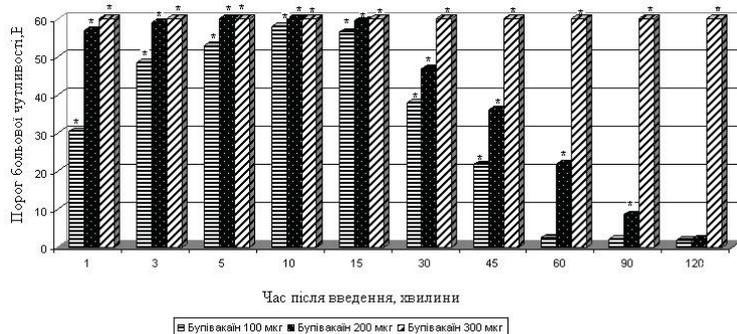
Вивчення фармакодинамики лідокаїну та аналіз змін порогів больової чутливості та ступеню рефлекторної моторної відповіді при електричному подразненні кореня хвоста щурів проводили під дією різних доз препарату: 100 мкг, 200 мкг, 400 мкг інтратекально (рис. 1, табл. 1). Нами встановлено наявність дозозалежної реакції при проведенні регіонарної анестезії в експерименті. Так, регіонарне введення лідокаїну в дозі 100 мкг не давало анестезуючого та анальгезуючого ефекту. Мінімально діючою анестезуючою дозою препарату при інтратекальному введенні була доза 200 мкг, моторний блок при цьому становив 4 бали, а максимально виражена анестезуюча доза препарату становить 400 мкг (моторний



**Рис. 1.** Динаміка змін порогу больового реагування при електроподразненні кореня хвоста щурів під впливом регіонарної анестезії лідокаїном (\* -  $p < 0,05$  - відмінності достовірні відносно контролю).

**Таблиця 1.** Рівень моторного блоку у щурів при інтратекальному введенні лідокаїну.

Показники	Вихідний стан	Препарати, дози			
		Контроль (0,9% фіз. р-н)	Лідокаїн 100 мкг	Лідокаїн 200 мкг	Лідокаїн 400 мкг
Рівень моторного блоку	0	0	0	4	5



**Рис. 2.** Особливості впливу бупівакаїну на зміни порогу больового реагування при електроподразненні кореню хвоста щурів за умов інтратекального введення (\* -  $p < 0,05$  - відмінності достовірні відносно контролю).

**Таблиця 2.** Рівень моторного блоку у щурів при інтратекальному введенні бупівакаїну.

Показники	Вихідний стан	Препарати, дози			
		Контроль (0,9% фіз. р-н)	Бупівакаїн 100 мг	Бупівакаїн 200 мг	Бупівакаїн 400 мг
Рівень моторного блоку	0	0	4	5	5

блок 5 балів). Але адекватна анестезуюча активність зберігається не достатньо довго, в середньому до 30 хвилин. При цьому максимальний прояв знеболюючої активності "на висоті" регіонарної анестезії обмежується в середньому 7-10 хвилинами. Це потребує при довготривалих оперативних втручаннях повторного введення препарату. Але у такому випадку виникає небезпека в плані ризику розвитку токсичної дії фармакологічного засобу та можливому виникненню ускладнень при проведенні регіонарної анестезії. Наші дослідження показали, що подальше підвищення дози фармакологічного засобу супроводжується підвищенням токсичної дії препарату та проявляється у порушенні загального стану тварини, збудженні та коливаннях частоти дихання і частоти серцевих скорочень.

Наступний місцевий анестетик, який використовують з метою регіонарної анестезії - бупівакаїн, нами було вивчено у дозах 100 мг, 200 мг, 300 мг при інтратекальному введенні до спинного мозку щурам (рис. 2, табл. 2). Аналіз змін порогів больової чутливості та ступеня рефлекторної моторної відповіді при електричному подразненні кореню хвоста щурів внаслідок дії різних доз бупівакаїну показав наступне: місцевий анестетик у дозі 100 мг викликав короточасну знеболюючу дію до 15 хвилин, але моторний блок при інтратекальному введенні даної дози препарату був недостатньо повним і дорівнював 4 бали. Далі нами з'ясовано, що застосування даного фармакологічного засобу у дозі 200 мг при інтратекальному введенні викликало більш сильний, порівняно із попередньою дозою, анестезуючий ефект з високим моторним блоком у 5 балів. При цьому дозуванні адекватна анестезуюча активність зберігається достатньо довго, до 30 хви-

лин. На максимальній висоті регіонарної анестезії її тривалість зберігається в середньому до 15-20 хвилин, що може бути використано при необхідності проведення оперативних втручань. Підвищення дози препарату до 300 мг задля зростання тривалості дії фармакологічного засобу викликає достатньо активне підвищення анальгетичної та анестезуючої активності на протязі 120 хвилин з тривалим повним моторним блоком у 5 балів. Але при використанні даної дози препарату підвищується ризик розвитку токсичних ефектів бупівакаїну та виникнення ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді, що проявлялося у порушенні загального стану тварин, частоти дихання, серцебиття та виникненні судом.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження виявляють найбільші загальні дозозалежні закономірності розвитку анестезуючого ефекту при підведенні місцевоанестезуючих засобів лідокаїну та бупівакаїну до спинного мозку. По прояву анестезуючої активності при інтратекальному введенні досліджувані засоби можна розташувати наступним чином: бупівакаїн (300мг) > бупівакаїн (200мг) > бупівакаїн (100мг) лідокаїн (400мг) > лідокаїн (200мг) > лідокаїн (100мг). При цьому підвищення активної анестезуючої дози фармакологічних засобів лідокаїну та бупівакаїну сприяє виникненню залежних від дози негативних проявів токсичної дії препаратів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені нами експериментальні дослідження показали, що анальгетична та анестезуюча активність місцевих анестетиків лідокаїну і бупівакаїну, що вивчались при інтратекальному введенні з метою регіонарної анестезії підвищується залежно від дози. Але при збільшенні активної анестезуючої дози фармакологічних засобів виявляються залежні від дози негативні прояви токсичної дії препаратів (порушення частоти дихання, серцебиття, виникнення судом). Тому, коли в умовах клініки потребуються повторні ін'єкції місцевоанестезуючих засобів при проведенні тривалих оперативних втручань, або для підтримки тривалого знеболювання у післяопераційному періоді, виникає нагальна необхідність експериментального пошуку адекватних засобів поліпшення тривалого анестезуючого ефекту фармакологічних засобів, що вивчались.

Таким чином, вирішення задачі покращення якості регіонарного знеболювання місцевими анестетиками лідокаїном та бупівакаїном можливе при вивченні глибинної дії існуючих препаратів та, можливо, утворенні нових ефективних дозованих комбінацій даних місцевих анестетиків із фармакологічними засобами інших груп. Це сприятиме розвитку нових шляхів оптимізації регіонарного знеболювання при проведенні оперативних втручань різного характеру в умовах клініки.

### Література

Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За

ред. О.В. Стефанова. - К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. - С. 79-

80.

Лабораторные животные. Разведение,

- содержание, использование в эксперименте /И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария, Б.В.Западнюк /Под ред. И.П.Западнюк. - К.: Вища школа, 1983. - 381 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1980. - 293 с.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2001. - 408 с.
- Малрой М. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство: Пер. с англ. /М.Малрой, С.А.-Панфилова /Под ред. проф. С.И.Емельянова. - М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. - 301 с.: ил.
- Оценка местной нейротоксичности лидокаина при эпидуральном введении /Томсон В.В., Волчков В.А., Бойкова Н.В. и др. //Анестезиология и реаниматология. - 2003. - №4. - С. 21-25.
- Сбалансированная региональная анестезия на основе эпидуральной блокады при обширных абдоминальных вмешательствах у пожилых пациентов /А.В.Рагозин, Г.Г.Семенченко, С.П.Козлов, В.А.Светлов //Анест. и реаним. - 1997. - №5. - С. 55-59.
- Спасов А.А., Черников М.В., Киабия С.Т. Обезболивающая активность антагонистов 5-НТЗ-рецепторов // Журнал "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины". 2005, том 139, № 4, С. 416-419.
- Стеблева Т.В. Экстенное эндопротезирование больных пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, его анестезиологическое, обеспечение, профилактика соматических осложнений: дисс. ... канд.мед.наук (14.00.22., 14.00.27). - С-Пб., 2000. - 187 с.
- Шутін С.А. Анестезіологічне забезпечення трансплантації нирки //Одеський медичний журнал. - 2000. - №6 (62). - С. 47-50.
- Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: Метод. рекомендации /В.И.Мамчур, Е.Ю.Коваленко, Г.И.-Степанюк, А.А.Столярчук. - Киев, 2003. - 48 с.
- Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers BJA /Knudsen K., Beckman Suurkula M., Blomberg S. et al. // Brit. J. Anaesth. - 1997. - Vol.78, №5. - С. 507-514.
- Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block BJA /C.R.Cox, M.R.Checketts, N.Mackenzie, N.B.Scott, J.Bannister /Brit. J. Anaesth. - 1998. - Vol.80, №5. - С. 594-598.
- Holte K., Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome //Minerva Anesthesiol. - 2002. - Vol.68, №4. - P. 157-161.
- Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. // Pharm. Rev. - 2001. - Vol.53, №4. - P. 567-652.
- Sivasankar R., Seghal A., Harries S.E., Collis R.E. // Int. J. Obstet. Anesth. - 2003. - Vol.12, №3. - С. 204.

#### ВЛИЯНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ЛИДОКАИНА И БУПИВАКАИНА НА СОСТОЯНИЕ БОЛЕВОЙ ПЕРЦЕПЦИИ У КРЫС ПРИ ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Коваленко Е.Ю.

**Резюме.** Проведенные экспериментальные исследования показывают изменения состояния болевой перцепции под воздействием регионарной анестезии местноанестезирующими средствами лидокаином и бупивакаином в условиях интратекального введения. Выявлены наиболее общие дозозависимые закономерности развития анестезирующего эффекта при подведении местных анестетиков к спинному мозгу. Показано, что проявления анестезирующей активности повышаются дозозависимо. Однако, при увеличении активной анестезирующей дозы исследуемых фармакологических средств, возникают нежелательные проявления токсических эффектов препаратов.

**Ключевые слова:** местные анестетики, интратекальное введение, анальгетическая активность.

#### INFLUENCE OF LOCAL ANESTHESIA BY LIDOCAINE AND BUPIVACAINE ON THE CONDITION OF NOCICEPTIVE PERCEPTION DURING INTRATECAL INJECTIONS

Kovalenko O.Yu.

**Summary.** The experimental research showed changing of nociceptive perception, depending on a dose, under the influence of local anesthesia by Lidocaine and Bupivacaine during intratecal injection into spinal cord. General regularities of anesthetic effect during intratecal injection were found. It was shown increasing of the effect of the anesthesia, depending on dose, but also appears negative effect of toxic influence of medicines.

**Key words:** local anesthetics, intratecal injection, analgesic activity.

УДК: 615.217.3:544.475:547.466.64:616.8-009.12

#### ПОШУК ШЛЯХІВ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ

Опришко В.І., Кравченко К.О., Мамчур В.Й.

Дніпропетровська державна медична академія (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

**Резюме.** Робота присвячена експериментальному аналізу протисудомної дії комбінацій карбамазепіну (10, 15 мг/кг) з рилузолем (5, 10 мг/кг), тіотриазоліном (10, 25 мг/кг) та мелатоніном (50 мг/кг) на щурах. Виявлено посилення антиконвульсантного ефекту підпорогової дози карбамазепіну з метою зниження його нейротоксичної дії.

**Ключові слова:** карбамазепін, рилузол, тіотриазолін, мелатонін.

#### Вступ

Одним із найбільш розповсюджених хронічних захворювань ЦНС є епілепсія, на яку страждають понад 50 мільйонів людей. На сьогодні медицина має достатньо широкий вибір

протисудомних засобів для лікування цієї категорії хворих, однак жоден із них не задовольняє повністю лікаря в плані співвідношення ефективність/безпека. Так, препарати-ан-

- содержание, использование в эксперименте /И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария, Б.В.Западнюк /Под ред. И.П.Западнюк. - К.: Вища школа, 1983. - 381 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1980. - 293 с.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2001. - 408 с.
- Малрой М. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство: Пер. с англ. /М.Малрой, С.А.-Панфилова /Под ред. проф. С.И.Емельянова. - М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. - 301 с.: ил.
- Оценка местной нейротоксичности лидокаина при эпидуральном введении /Томсон В.В., Волчков В.А., Бойкова Н.В. и др. //Анестезиология и реаниматология. - 2003. - №4. - С. 21-25.
- Сбалансированная региональная анестезия на основе эпидуральной блокады при обширных абдоминальных вмешательствах у пожилых пациентов /А.В.Рагозин, Г.Г.Семенченко, С.П.Козлов, В.А.Светлов //Анест. и реаним. - 1997. - №5. - С. 55-59.
- Спасов А.А., Черников М.В., Киабия С.Т. Обезболивающая активность антагонистов 5-НТЗ-рецепторов // Журнал "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины". 2005, том 139, № 4, С. 416-419.
- Стеблева Т.В. Экстенное эндопротезирование больных пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, его анестезиологическое, обеспечение, профилактика соматических осложнений: дисс. ... канд.мед.наук (14.00.22., 14.00.27). - С-Пб., 2000. - 187 с.
- Шутін С.А. Анестезіологічне забезпечення трансплантації нирки //Одеський медичний журнал. - 2000. - №6 (62). - С. 47-50.
- Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: Метод. рекомендации /В.И.Мамчур, Е.Ю.Коваленко, Г.И.-Степанюк, А.А.Столярчук. - Киев, 2003. - 48 с.
- Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers BJA /Knudsen K., Beckman Suurkula M., Blomberg S. et al. // Brit. J. Anaesth. - 1997. - Vol.78, №5. - С. 507-514.
- Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block BJA /C.R.Cox, M.R.Checketts, N.Mackenzie, N.B.Scott, J.Bannister /Brit. J. Anaesth. - 1998. - Vol.80, №5. - С. 594-598.
- Holte K., Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome //Minerva Anesthesiol. - 2002. - Vol.68, №4. - P. 157-161.
- Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. // Pharm. Rev. - 2001. - Vol.53, №4. - P. 567-652.
- Sivasankar R., Seghal A., Harries S.E., Collis R.E. // Int. J. Obstet. Anesth. - 2003. - Vol.12, №3. - С. 204.

#### ВЛИЯНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ЛИДОКАИНА И БУПИВАКАИНА НА СОСТОЯНИЕ БОЛЕВОЙ ПЕРЦЕПЦИИ У КРЫС ПРИ ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Коваленко Е.Ю.

**Резюме.** Проведенные экспериментальные исследования показывают изменения состояния болевой перцепции под воздействием регионарной анестезии местноанестезирующими средствами лидокаином и бупивакаином в условиях интратекального введения. Выявлены наиболее общие дозозависимые закономерности развития анестезирующего эффекта при подведении местных анестетиков к спинному мозгу. Показано, что проявления анестезирующей активности повышаются дозозависимо. Однако, при увеличении активной анестезирующей дозы исследуемых фармакологических средств, возникают нежелательные проявления токсических эффектов препаратов.

**Ключевые слова:** местные анестетики, интратекальное введение, анальгетическая активность.

#### INFLUENCE OF LOCAL ANESTHESIA BY LIDOCAINE AND BUPIVACAINE ON THE CONDITION OF NOCICEPTIVE PERCEPTION DURING INTRATECAL INJECTIONS

Kovalenko O.Yu.

**Summary.** The experimental research showed changing of nociceptive perception, depending on a dose, under the influence of local anesthesia by Lidocaine and Bupivacaine during intratecal injection into spinal cord. General regularities of anesthetic effect during intratecal injection were found. It was shown increasing of the effect of the anesthesia, depending on dose, but also appears negative effect of toxic influence of medicines.

**Key words:** local anesthetics, intratecal injection, analgesic activity.

УДК: 615.217.3:544.475:547.466.64:616.8-009.12

#### ПОШУК ШЛЯХІВ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ

Опришко В.І., Кравченко К.О., Мамчур В.Й.

Дніпропетровська державна медична академія (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

**Резюме.** Робота присвячена експериментальному аналізу протисудомної дії комбінацій карбамазепіну (10, 15 мг/кг) з рилузолем (5, 10 мг/кг), тіотриазоліном (10, 25 мг/кг) та мелатоніном (50 мг/кг) на щурах. Виявлено посилення антиконвульсантного ефекту підпорогової дози карбамазепіну з метою зниження його нейротоксичної дії.

**Ключові слова:** карбамазепін, рилузол, тіотриазолін, мелатонін.

#### Вступ

Одним із найбільш розповсюджених хронічних захворювань ЦНС є епілепсія, на яку страждають понад 50 мільйонів людей. На сьогодні медицина має достатньо широкий вибір

протисудомних засобів для лікування цієї категорії хворих, однак жоден із них не задовольняє повністю лікаря в плані співвідношення ефективність/безпека. Так, препарати-ан-

тиконвульсанти істотно знижують інтелектуальний індекс, зменшують об'єм пам'яті, призводять до ступорозного стану. Тому для успішної терапії епілепсії необхідний пошук нових засобів або розробка нових комплексних методів лікування з якомога меншою кількістю побічних ефектів. Одним із найбільш перспективних напрямків рішення даної проблеми є пошук лікарських засобів, здатних, разом із прямим протисудомним ефектом, здійснювати нейропротекторну дію або усувати небажану психотропну дію відомих протиепілептичних препаратів при їх комбінованому введенні [Вицкова і др., 2003].

Одним із основних препаратів для лікування епілепсії є карбамазепін, частота використання якого складає від 16 до 55% серед препаратів першого та другого вибору при парціальних та генералізованих формах нападів. В той же час, побічні реакції на карбамазепін виникають у 50-70% дітей і дорослих [Астахова, Ушкалова, 1999]. При його застосуванні часто спостерігаються седативний ефект, патологічна сонливість, може бути сплутаність свідомості, тривожність, загальмованість мислення.

Продуктивним підходом до підвищення ефективності та зниження нейротоксичної дії антиконвульсантів є їх комбіноване використання з антиоксидантами [Бадалян, 1998], що обґрунтовується даними останніх років про важливу роль вільнорадикальних процесів у патогенезі епілепсії [Вицкова і др., 1998]. Тому нам здалося цікавим розглянути наскільки продуктивним буде комбіноване введення карбамазепіну з вітчизняним препаратом тіотриазоліном при судомах. Тіотриазолін - високоефективний лікарський засіб із широким спектром дії, що має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну активності, сприяє процесам адаптації нейронів в умовах гіпоксії, проявляє церебропротекторні та ноотропні властивості [Дюмаев і др., 1995], а за нашими даними має виражену протисудомну дію [Опришко та ін., 2008].

Другим препаратом для комбінації ми вибрали мелатонін. Відомо, що він покращує когнітивні функції мозку та здійснює стимулюючу дію на антиоксидантну систему. В той же час мелатоніну притаманний і протисудомний ефект [Reppert, Weaver, 1995].

Іншим напрямком наших досліджень ми обрали вивчення ефективності сумісного застосування препаратів, що мають протисудомну активність, але реалізують її через різні механізми дії. Відомо, що карбамазепін є ГАМК-міметиком. Препаратом-компонентом для нього став рилузол - антагоніст глутаматних рецепторів, тому що судоми розвиваються саме на фоні порушення рівноваги між гальмівною та збуджуючою системами мозку. В нашій лабораторії рилузол показав протисудомний ефект [Кравченко та ін., 2007], протиішемічну та протипаркінсонічну дію.

Мета роботи - створення комбінацій карба-

мазепіну з рилузолом, карбамазепіну з тіотриазоліном, карбамазепіну з мелатоніном, які потенційно проявляли б кращу протисудомну дію та зменшували б кількість побічних ефектів карбамазепіну.

### Матеріали та методи

Досліди проведено на 50 білих щурах вагою 180-200 г. Догляд, утримання і годівля тварин здійснювалися відповідно до вимог О.В. Стефанова [2002], І.П. Западнюка з співавторами [1983], Кожем'якіна з співавторами [2002] у стандартних умовах віварію ДГМА, щурі одержані з розплідника ІФТ АМН України. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами (Етика лікаря..., 2003). Судоми моделювали максимальним електрошоком, який викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогові подразнення струмом (50 Гц, 50 мА, 0,2 с.). Безпосередньо перед накладанням затискачів з електродами вушні раковини щура змочували фізіологічним розчином для забезпечення максимальної електропровідності. Після цього подавали струм [Буреш і др., 1991]. Оцінювали кількість щурів з тонічними судомами та тривалість судом. Карбамазепін вивчали в дозах 10 і 15 мг/кг, рилузол - 5 і 10 мг/кг, тіотриазолін - 10 і 25 мг/кг, мелатонін - 50 мг/кг. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [Лапач і др., 2001].

**Таблиця 1.** Вплив препаратів та їх комбінацій на прояви максимальних електрошокових судом у щурів.

Групи тварин	Стат. показник	Кількість щурів у групі	Кількість щурів з електрошоковими судомами	Тривалість електрошокових судом	Тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок
МЕШ	M±m	10	10	48±0,8	19,6±0,54
Карбамазепін 10	M±m %	10	6	9,5±0,42 -80,21%*	5,16±0,4 -73,7%*
Карбамазепін 15	M±m %	10	2	5,±0,5 -88,55%*	-
Рилузол 5	M±m %	10	6	19,65±1,22 -59,06%*	13,98±0,6 8-28,67%*
Рилузол 10	M±m %	10	6	5,90±0,31 -87,70%*	3,00±0,15 -84,69%*
Тіотриазолін 10	M±m %	6	6	31,33±1,2 -34,73%*	14,33±0,55 -27,05%*
Тіотриазолін 25	M±m %	6	4	19,75±2,25 -58,86%*	7,5±1,04 -61,74%*
Мелатонін 50	M±m %	10	6	12,16 ± 0,51 -62,22%*	4,5±0,34 -68,47%*
Карбамазепін 10 + Рилузол 5	M±m %	10	2	13,67±0,38 -71,52%*	9,47±0,56 -51,68%*
Карбамазепін 10 + Рилузол 10	M±m %	10	0	-	-
Карбамазепін 10 + Тіотриазолін 25	M±m %	10	0	-	-
Карбамазепін 15 + Тіотриазолін 10	M±m %	10	0	-	-
Карбамазепін 10 + Мелатонін 50	M±m %	10	4	2,25±0,7 -78,31%*	1,0±0,03 -84,06%*

**Примітка:** \* - p<0,05 відносно контролю.

### Результати. Обговорення

При однократному введенні карбамазепіну (10 мг/кг) у 60% щурів розвивались судоми, при введенні його в дозі 15 мг/кг - тільки у 20% тварин були конвульсії (табл. 1). Рилузол в дозах 5 і 10 мг/кг справляє захисний ефект на 40% щурів. Введення комбінації рилузолу (5 мг/кг) і карбамазепіну (10 мг/кг) запобігає розвитку епілептичного нападу у 80% тварин, судоми з'являються тільки у 20%. Комбінація рилузолу (10 мг/кг) з карбамазепіном (10 мг/кг) не дає судоми у жодного з 10 щурів. При введенні тіотріазоліну в дозі 10 мг/кг у 100% щурів розвивається патологічна картина, при введенні дози 25 мг/кг - у 65% тварин є судоми. Комбінації карбамазепін 15 мг/кг + тіотріазолін 10 мг/кг, карбамазепін 10 мг/кг + тіотріазолін 25 мг/кг захищають щурів від судом на 100%. Мелатонін у дозі 50 мг/кг запобігає розвитку судомного нападу в 40% тварин, в той час як комбінація карбамазепін (10 мг/кг) + мелатонін (50 мг/кг) захищає 60% щурів. Комбінації карбамазепін+рил-

зол, карбамазепін+тіотріазолін, карбамазепін+мелатонін у різних співвідношеннях за силою протисудомної активності перевищували антиконвульсивні властивості карбамазепіну. У тварин не тільки скорочувалася тривалість конвульсій, а й підвищувалася стійкість до судомогенного фактору, вони швидше і легше виходили з стану нерухомості у постпароксизмальному періоді, зменшувалася смертність тварин (табл. 1).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Включення в стандартну протисудомну терапію рилузолу, мелатоніну та тіотріазоліну дає можливість знизити дозу карбамазепіну в експерименті, тим самим підвищити його ефективність та безпеку.

Вважаємо, що є всі підстави продовжувати дослідження в даному напрямку - глідному в теоретичному і важливому в практичному відношенні.

### Література

- Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - №1. - С. 51-55.
- Бадалян О.Л. Влияние комбинированного применения карбамазепина и антиоксидантов на эпилептическую систему: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. - 20 с.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М.: Высшая школа, 1991. - Москва. - 399 с.
- Влияние карбамазепина на содержание нейромедиаторных аминокислот и продуктов перекисного окисления липидов в структурах мозга крыс с аудиогенной эпилепсией /Г.Ю.Вицкова, Маликова Л.А., Косачева Е.С. и др. //Нейрохимия. - 1998. - Т.15, №3. - С. 76-78.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) /За ред. О.В.Стефанова. - Вид. дім "Авіцена", 2002. - 527 с.
- Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. - Москва, 1995. - 345 с.
- Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідгах //Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. - 2003. - №2(22). - С. 108-109.
- Засіб і фармацевтична композиція на основі 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу та спосіб запобігання або лікування епілептичних станів: Патент на винахід №80748 України; МПК (2006) А61К 31/425; Кравченко К.О., Нужа Ю.О., Мамчур В.Й., Опришко В.І., Макітрук В.Л., Шаламай А.С., Безпалько Л.В., Сова Є.О.; ЗАТ НВЦ "БХФЗ" (Україна); Заявл. 06.10.2005; Опубл. 25.10.2007.
- Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте /И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария, Б.В.Западнюк. - Киев: Вища школа, 1983. - С. 383.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. - К.: "Морин", 2001. - 408 с.
- Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются метилдолом и альфа-токоферолом /Г.Ю.Вицкова, В.Б.Наркевич, В.Д.Миколян, В.Г.Башкатова //Нейрофармакология. - 2003, №3. - С. 3-5.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт і з ними /Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайретдінова. - Київ, 2002. - 155 с.
- Протисудомний лікарський засіб на основі карбамазепіну та тіотріазоліну: Патент на винахід №81739 України; МПК (2006) А61К 31/55; Опришко В.І., Мамчур В.Й., Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Марценюк В.П., Грошовий Т.А., Зленко О.Т., Куник А.В., Хомяк О.В., Кравченко К.О.; ТОВ "НВО Фарматрон" (Україна); Заявл. 24.09.2007; Опубл. 25.01.2008.
- Reppert S.M., Weaver D.R. Melatonin madness //Cell. - 1995. - Vol.83. - P. 1059-1062.

### ПОИСК ПУТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ Опрышко В.И., Кравченко К.А., Мамчур В.И.

**Резюме.** Работа посвящена экспериментальному анализу противосудорожного действия комбинаций карбамазепина (10, 15 мг/кг) с рилузолом (5, 10 мг/кг), тиотриазолином (10, 25 мг/кг) и мелатонином (50 мг/кг) на крысах. Выявлено усиление антиконвульсантного эффекта подпороговой дозы карбамазепина с целью снижения его нейротоксического действия.

**Ключевые слова:** карбамазепин, рилузол, тиотриазолин, мелатонин.

### MAKING A SEARCH FOR WAYS OF INCREASING OF EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICONVULSANT MEDICINES Opryshko V.I., Kravchenko K.A., Mamchur V.I.

**Summary.** The work is devoted to the experimental analysis of anticonvulsant action of combinations of carbamazepine (10, 15 mg/kg) with riluzole (5, 10 mg/kg), thiotriazolinum (10, 25 mg/kg) and melatonin (50 mg/kg) on rats. It is revealed increasing of anticonvulsant effects of carbamazepine's underthreshold of a dose for the reason of its neurotoxic action's reductions.

**Key words:** carbamazepine, riluzole, thiotriazolinum, melatonin.

УДК: 547.728:617.7-008.818-0.73:617.7-073.178

## ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА ОФТАЛЬМОТОНУС У КРОЛІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ ТИМЧАСОВОЇ ОФТАЛЬМОГІПЕРТЕНЗІЇ

Черешнюк І.Л., Степанюк Г.І.

Кафедра фармакології та науково-дослідний центр Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** В експериментах на кролях показано, що вінборон (1 мг/кг) при внутрішньовенному введенні суттєво не впливає на нормальний внутрішньоочний тиск. Профілактичне введення вінборону (1 мг/кг) в умовах експериментальної тимчасової офтальмогіпертензії призводить до вірогідного зниження офтальмотонусу.

**Ключові слова:** вінборон, офтальмотонус, офтальмогіпертензія.

### Вступ

Часто наявність побічної дії лікарських засобів, зокрема підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), обмежує їх застосування в офтальмології, особливо при глаукомі та станах, що супроводжуються розладами офтальмотонусу [Ферфиль-файн, Числова, 2001].

В чисельних роботах було показано, що новий вітчизняний лікарський засіб вінборон має політропні властивості - спазмолітичну, протизапальну, протишемічну, антисклеротичну, протинабрякову, здатність покращувати мозковий кровообіг, протигіпоксичну, антиоксидантну, антиагрегантну та ін. [Степанюк та ін., 2002], однак відомостей про його вплив на нормальний та патологічний офтальмотонус ми не знайшли, що й спонукало нас до проведення даного дослідження.

**Мета дослідження:** вивчити вплив вінборону на нормальний та підвищений офтальмотонус.

### Матеріали та методи

Експерименти проведені на 14 кролях (28 очей) породи Шиншила масою близько 3 кг, які утримувалися в стандартних умовах віварію. ВОТ вимірювали тонометром Маклакова (10 г) під інстиляційною анестезією розчином алкаїну (пропаракаїну гідрохлориду) 0,5% (Alcon, Бельгія). З метою виключення патології офтальмотонусу та стандартизації досліджень відбирались кролі з асиметрією ВОТ не більшим, ніж 2-3 мм рт. ст.

Також для зменшення впливу циркадних ритмів на коливання ВОТ, згідно даних літератури [Rowland et al., 1981], експерименти проводились у денний час.

На першому етапі проводилось дослідження впливу вінборону на нормальний офтальмотонус. При цьому вимірювали ВОТ перед та через 30, 60, 90, 120 та 240 хв. після одноразового внутрішньовенного введення вінборону в терапевтично ефективній дозі 1 мг/кг маси тіла тварини (7 кролів). Контрольну групу склали 7 тварин, які отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину NaCl.

На другому етапі (через 2 неділі) на тих самих кролях проводили дослідження впливу вінборону на офтальмотонус в умовах офтальмогіпертензії, яка була змодельована за методом [McDonald et al. 1969] шляхом введення в шлунок через орально-гастральний зонд дистильованої води при кімнатній температурі в кількості 60 мл/кг. Дана модель широко використовується для оцінки офтальмогіпертензивного ефекту лікарських засобів [Sugiyama et al., 1989; Peng et al.,

1992; Zeng et al., 1995; Li et al., 2000; Fleischhauer et al., 2001; Gupta et al., 2007].

Основній групі (7 кролів) за годину до створення офтальмогіпертензії внутрішньовенно вводили вінборон в дозі 1 мг/кг. Контрольній групі тварин (7 кролів) вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину NaCl. ВОТ вимірювали до та через 60 хв. після введення вінборону, а також через 30, 60, 90, 120 та 180 хв. після моделювання офтальмогіпертензії.

Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням t-критерія Стьюдента, розбіжності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

На I-му етапі дослідження встановлено, що початкові показники ВОТ у тварин основної та контрольної груп практично не відрізнялись і становили відповідно  $17,64 \pm 0,49$  мм рт. ст. та  $17,79 \pm 0,33$  мм рт. ст. Введення вінборону, як і фізіологічного розчину, тваринам відповідно основної та контрольної груп без патології не викликало зміни показників офтальмотонусу через 30, 60, 90, 120 та 240 хв. спостереження. При цьому на тлі вінборону на 30-90 хв. досліду відмічена певна тенденція ( $p > 0,05$ ) до пониження офтальмотонусу відносно показників ВОТ контрольної групи (табл. 1).

В другій серії дослідів встановлено, що введення вінборону кролям з нормальним офтальмотонусом також не викликало суттєвих змін ВОТ. Інтрагастральне навантаження цих же тварин водою призвело до різкого підвищення ВОТ у кролів обох груп, максимальні значення якого відмічались в терміні 30-60 хв. з наступним його дещо повільним зниженням і в термін 120 хв. - достовірно не відрізнялось від показників ВОТ, визначених на початку експерименту. Отримані нами

**Таблиця 1.** Вплив вінборону на нормальний офтальмотонус (мм рт.ст.) у кролів ( $M \pm m$ ,  $n=14$ ).

Термін після введення препарату (хв.)	Вінборон (основна група)	0,9% NaCl (контрольна група)
Фон	$17,64 \pm 0,49^*$	$17,79 \pm 0,33$
30	$16,93 \pm 0,30^*$	$17,71 \pm 0,40$
60	$16,43 \pm 0,37^*$	$17,29 \pm 0,24$
90	$16,71 \pm 0,32^*$	$17,57 \pm 0,29$
120	$17,21 \pm 0,35^*$	$17,50 \pm 0,43$
240	$17,36 \pm 0,32^*$	$17,86 \pm 0,29$

**Примітка:** \* -  $p > 0,05$  відносно контрольної групи.

**Таблиця 2.** Вплив вінборону на офальмотонус (мм рт. ст.) у кролів з експериментальною офальмогіпертензією ( $M \pm m$ ,  $n=14$ ).

Термін після введення препарату, хв	Відборон (основна група)	0,9% NaCl (контрольна група)
Фон	17,43±0,31	17,14±0,51
	До моделювання патології	
	16,50±0,48	17,07±0,40
30	Після моделювання офальмогіпертензії	
	23,46±0,43* (-13%)	26,85±0,68
	22,79±0,74* (-10%)	25,36±0,52
	20,86±0,53 (-2%)	21,36±0,50
	17,93±0,30 (-1%)	18,07±0,45

**Примітка:** 1) \* -  $p \leq 0,05$  відносно контрольного показника; 2) в дужках позначена динаміка показників у відсотках відносно контролю.

дані на відтвореній моделі тимчасової офальмогіпертензії щодо динаміки ВОТ практично співпадають з результатами й інших дослідників [Liu et al., 1983]. Однак, хоча характер динаміки офальмотонусу у кролів обох груп спостерігався однаковий, при порівнянні показників їх ВОТ через однакові терміни після створення офальмогіпертензії офальмотонус у кролів, які попередньо отримували відборон, був з 30 до 60 хв. вірогідно нижчим на 10-13% (табл.2).

Слід відмітити, що показники ВОТ, отримані в результаті нашого дослідження, можуть бути дещо заниженими, оскільки застосовуваний нами засіб для місцевої анестезії алкаїн - сам по собі має невелику гіпотензивну дію [Al-Mubrad, Ogbuehi, 2007], однак ми застосовували його у всіх групах

тварин без винятку і при кожному вимірюванні ВОТ. На нашу думку, сам алкаїн не міг суттєво вплинути на порівняльну характеристику дії вінборону на офальмотонус у кролів.

Таким чином, оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зробити заключення, що вінборон (1 мг/кг) суттєво не впливає на нормальний офальмотонус і сприяє зниженню ВОТ при офальмогіпертензії. Дана властивість вінборону є досить цінною ознакою препарату, оскільки зниження ВОТ сприяє покращенню перфузії сітківки [Густов и др., 2000]. Це співпадає з нашими попередніми дослідженнями, в яких була встановлена здатність даного препарату покращувати порушений кровообіг в задньому відділі ока [Степанюк та ін., 2007].

Отримані дані можуть бути підґрунтям для розширення показів до застосування препарату при різноманітних станах ока, які супроводжуються офальмогіпертензією, особливо при глаукомі.

В подальшому доцільно провести вивчення впливу вінборону на офальмотонус на інших експериментальних моделях, зокрема на моделях стероїд- або адреналініндукованої глаукоми та інші [Липовецкая, 1966; Hester et al., 1987; Alekseev et al., 1998; Giuffrida et al., 2003].

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Вінборон (1 мг/кг) при внутрішньовенному введенні вірогідно не впливає на нормальний внутрішньоочний тиск.
  2. Профілактичне внутрішньовенне введення вінборону (1 мг/кг) в умовах експериментальної тимчасової офальмогіпертензії призводить до вірогідного зниження офальмотонусу.
- Створення нових більш ефективних засобів для корекції офальмотонусу, особливо з наявністю позитивних політропних властивостей є перспективним напрямком сучасної офтальмофармакології.

### **Література**

- Густов А.В., Сигрианский К.И., Столярова Ж.П. Практическая нейроофтальмология: В 2 т. Т.1. - Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2000. - С. 97.
- Липовецкая Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном введении адреналина //Офт. журнал. - 1966. - №3. - С. 221-223.
- Степанюк Г.І., Сапегін І.Д., Черешнюк І.Л. Церебропротекторні властивості вінборону //Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами. - Вінниця: Контигент-Прим, 2007. - С. 42-82.
- Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями /Степанюк Г.І., Черешнюк І.Л., Степанюк Н.Г. та ін. //Вісник Вінницького державного медичного ун-ту. - 2002. - №1. - С. 111-114.
- Ферфильфайн И.Л., Числова Т.Д. Глаз и побочное действие лекарств. - Днепропетровск: Пороги, 2001. - 176 с.
- Al-Mubrad T.M., Ogbuehi K.C. Clinical investigation of the effect of topical anaesthesia on intraocular Pressure /Clin. Ophthalmol. - 2007. - Vol.1, №3. - P. 305-309.
- Possibilities of drug prophylaxis of adrenalin-induced glaucoma (an experimental study) /V.N.Alekseev, E.B.Martynova, V.E.Korelina, I.V.Materova //Vestn. Oftalmol. - 1998. - Vol.114, №3. - P. 7-10.
- Topical ocular instillation of nitric oxide synthase inhibitors and intraocular pressure in rabbits /Fleischhauer J.C., Liu R., Elena P.P., Flammer J., Haefliger I.O. //Klin. Monatsbl. Augenheilkd. - 2001. - Vol.218, №5. - P. 351-353.
- Giuffrida S., Bucolo C., Drago F. Topical application of a nitric oxide synthase inhibitor reduces intraocular pressure in rabbits with experimental glaucoma /J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol.19, №6. - P. 527-534.
- Comparative efficacy of pilocarpine, timolol and latanoprost in experimental models of glaucoma / Gupta S.K., Agarwal R., Galpalli N.D., Srivastava S., Agrawal S.S., Saxena R. // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. - 2007. - Vol.29, №10. - P. 665-71.
- Steroid-induced ocular hypertension in the rabbit: a model using subconjunctival injections /D.E.Hester, P.N.Trites, R.L.Peiffer, V.Petrow //J. Ocul. Pharmacol. - 1987. - Vol.3, №3. - P. 185-189.
- Suppressing effect of isoforskolin and forskolin on ocular hypertension in rabbits /Li X., Nie L., Yang W., Chen Z., Wang X., Luo L. //Zhonghua Yan Ke Za Zhi. - 2000. - Vol.36, №4. - P. 292-294.
- Liu J.H., Bartels S.P., Neufeld A.H. Effects of l- and d-timolol on cyclic AMP synthesis and intraocular pressure in water-loaded, albino and pigmented rabbits //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1983. - Vol.24, №9. - P. 1276-1282.
- The water-loading test in rabbits /McDonald T.O., Hodges J.W., Borgman A.R. et al. //Arch. Ophthalmol. - 1969. - №82. - P. 381.

The experimental studies of the effect of Forskolin on the lowering of intraocular pressure / Peng T., Chen X., Zhou W., Zeng S., Shen B., Wen L., Hu B., Liu C., Yao W. //Yan Ke Xue Bao. - 1992. - Vol.8, №4. - P. 152-155.

Rowland J.M., Potter D.E., Reiter R.J.

Circadian rhythm in intraocular pressure: a rabbit model //Curr. Eye Res. - 1981. - Vol.1, №3. - P. 169-173.

Sugiyama K., Enya T., Kitazawa Y. Ocular hypotensive effect of 8-hydroxycarteolol, a metabolite of carteolol //Int. Ophthalmol. - 1989. - Vol.13, №1-2.

- P. 85-89.

Zeng S., Shen B., Wen L., Hu B., Peng D., Chen X., Zhou W. Experimental studies of the effect of Forskolin on the lowering of intraocular pressure //Yan Ke Xue Bao. - 1995. - Vol.11, №3. - P. 173-176.

#### ВЛИЯНИЕ ВИНБОРОНА НА ОФТАЛЬМОТОНУС У КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ВРЕМЕННОЙ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ

*Черешнюк И.Л., Степанюк Г.И.*

**Резюме.** В экспериментах на кроликах показано, что винборон (1 мг/кг) при внутривенном введении существенно не влияет на внутриглазное давление. Профилактическое введение винборона в условиях экспериментальной временной офтальмогипертензии приводит к достоверному понижению офтальмотонуса.

**Ключевые слова:** винборон, офтальмотонус, офтальмогипертензия.

#### INFLUENCE OF VINBORON ON THE OPHTALMOTONUS AT RABBITS IN THE CONDITIONS OF SHARP TEMPORARY OPHTALMIC HYPERTENSION

*Chereshnyuk I.L., Stepanyuk G.I.*

**Summary.** In experiments on rabbits it is shown, that Vinboron (1 mg/kg) at intravenous introduction essentially does not influence on the normal intraocular pressure. Preventive introduction of Vinboron in conditions of experimental temporary ophthalmic hypertension leads to authentic downturn of ophthalmotonus.

**Key words:** vinboron, ophthalmotonus, ophthalmic hypertension.

УДК: 616.5-002.828-036.12

#### НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

*Иванова С.А., Титаренко Н.В., Иванова М.А., Мартыничук Н.А., Дацюк А.И.*

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Винницкая областная клиническая больница им. Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018)

**Резюме.** Установлено, что в лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных острым панкреатитом при местном применении эффективен декасан, системном - флуконазол, флуцитозин.

**Ключевые слова:** противогрибковые препараты, кандидоз, острый панкреатит.

#### Введение

Кандидоз вошел в число нозокомиальных инфекций и среди других госпитальных заболеваний прочно занимает четвертое место. Из всех случаев кандидоза примерно половина приходится на отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ). Кандидозные нозокомиальные инфекции удлиняют сроки пребывания больных в клинических учреждениях в среднем на 30 суток.

Рост кандидозной инфекции в значительной степени обусловлен увеличением количества больных, получающих антибактериальную, гормональную, цитостатическую и другую терапии. Грибковые инфекции занимают значительное место в структуре смертности населения развитых стран, в США частота летальных исходов при инвазивных формах достигает 40-50% случаев. Смертность при грибковых инфекциях в целом значительно превышает таковую при бактериальных инфекциях, риск летальных исходов особенно высок при ассоциированных инфекциях [Елинов, 2001]. Тем не менее, присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза. Для развития заболевания не достаточно присутствия микроорганизма, необходимы дополнительные факторы риска, наиболее типичными из которых

является пребывание в ОАИТ, использование венозных катетеров, антибиотиков широкого спектра действия, др. [Стречунский, 2006].

У хирургических больных к развитию грибковой инфекции предрасполагают: осложненное течение послеоперационного периода, проведение инвазивных манипуляций, длительная искусственная вентиляция легких [Шлапак и др., 2004]. В этой ситуации присутствует комплекс факторов, которые снижают барьерную функцию слизистых оболочек: стресс, нарушение гемодинамики, гипоксия, длительная невозможность энтерального питания, др. в сочетании с массивной комбинированной антибиотикотерапией, которая необходима больным с высоким риском и по жизненным показаниям [Переяслов, 2005]. Инвазивный кандидоз при панкреонекрозе может стать причиной необратимости патологического процесса [Otzuci et al., 2006].

#### Материалы и методы

Исследования проведены у 56 больных тяжелым острым панкреатитом (ОП), которые находились на лечении в ОАИТ Винницкой областной клинической больницы им. Н.И.Пирогова с 2005 по 2007 гг. Тяжесть панкреатита определяли

- The experimental studies of the effect of Forskolin on the lowering of intraocular pressure / Peng T., Chen X., Zhou W., Zeng S., Shen B., Wen L., Hu B., Liu C., Yao W. //Yan Ke Xue Bao. - 1992. - Vol.8, №4. - P. 152-155.
- Rowland J.M., Potter D.E., Reiter R.J. Circadian rhythm in intraocular pressure: a rabbit model //Curr. Eye Res. - 1981. - Vol.1, №3. - P. 169-173.
- Sugiyama K., Enya T., Kitazawa Y. Ocular hypotensive effect of 8-hydroxycarteolol, a metabolite of carteolol //Int. Ophthalmol. - 1989. - Vol.13, №1-2. - P. 85-89.
- Zeng S., Shen B., Wen L., Hu B., Peng D., Chen X., Zhou W. Experimental studies of the effect of Forskolin on the lowering of intraocular pressure //Yan Ke Xue Bao. - 1995. - Vol.11, №3. - P. 173-176.

**ВЛИЯНИЕ ВИНБОРОНА НА ОФТАЛЬМОТОНУС У КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ВРЕМЕННОЙ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ**

**Черешнюк И.Л., Степанюк Г.И.**

**Резюме.** В экспериментах на кроликах показано, что винборон (1 мг/кг) при внутривенном введении существенно не влияет на внутриглазное давление. Профилактическое введение винборона в условиях экспериментальной временной офтальмогипертензии приводит к достоверному понижению офтальмотонуса.

**Ключевые слова:** винборон, офтальмотонус, офтальмогипертензия.

**INFLUENCE OF VINBORON ON THE OPHTALMOTONUS AT RABBITS IN THE CONDITIONS OF SHARP TEMPORARY OPHTALMIC HYPERTENSION**

**Chereshnyuk I.L., Stepanyuk G.I.**

**Summary.** In experiments on rabbits it is shown, that Vinboron (1 mg/kg) at intravenous introduction essentially does not influence on the normal intraocular pressure. Preventive introduction of Vinboron in conditions of experimental temporary ophthalmic hypertension leads to authentic downturn of ophthalmotonus.

**Key words:** vinboron, ophthalmotonus, ophthalmic hypertension.

УДК: 616.5-002.828-036.12

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**

**Иванова С.А., Титаренко Н.В., Иванова М.А., Мартыничук Н.А., Дацюк А.И.**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Винницкая областная клиническая больница им. Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018)

**Резюме.** Установлено, что в лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных острым панкреатитом при местном применении эффективен декасан, системном - флуконазол, флуцитозин.

**Ключевые слова:** противогрибковые препараты, кандидоз, острый панкреатит.

**Введение**

Кандидоз вошел в число нозокомиальных инфекций и среди других госпитальных заболеваний прочно занимает четвертое место. Из всех случаев кандидоза примерно половина приходится на отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ). Кандидозные нозокомиальные инфекции удлиняют сроки пребывания больных в клинических учреждениях в среднем на 30 суток.

Рост кандидозной инфекции в значительной степени обусловлен увеличением количества больных, получающих антибактериальную, гормональную, цитостатическую и другую терапии. Грибковые инфекции занимают значительное место в структуре смертности населения развитых стран, в США частота летальных исходов при инвазивных формах достигает 40-50% случаев. Смертность при грибковых инфекциях в целом значительно превышает таковую при бактериальных инфекциях, риск летальных исходов особенно высок при ассоциированных инфекциях [Елинов, 2001]. Тем не менее, присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза. Для развития заболевания не достаточно присутствия микроорганизма, необходимы дополнительные факторы риска, наиболее типичными из которых

является пребывание в ОАИТ, использование венозных катетеров, антибиотиков широкого спектра действия, др. [Стречунский, 2006].

У хирургических больных к развитию грибковой инфекции предрасполагают: осложненное течение послеоперационного периода, проведение инвазивных манипуляций, длительная искусственная вентиляция легких [Шлапак и др., 2004]. В этой ситуации присутствует комплекс факторов, которые снижают барьерную функцию слизистых оболочек: стресс, нарушение гемодинамики, гипоксия, длительная невозможность энтерального питания, др. в сочетании с массивной комбинированной антибиотикотерапией, которая необходима больным с высоким риском и по жизненным показаниям [Переяслов, 2005]. Инвазивный кандидоз при панкреонекрозе может стать причиной необратимости патологического процесса [Otzuci et al., 2006].

**Материалы и методы**

Исследования проведены у 56 больных тяжелым острым панкреатитом (ОП), которые находились на лечении в ОАИТ Винницкой областной клинической больницы им. Н.И.Пирогова с 2005 по 2007 гг. Тяжесть панкреатита определяли

согласно критериям, принятым в Атланте (1992). Средний возраст пациентов составлял  $42,92 \pm 2,0$  года (19-75 лет), в представляемой группе было 39 мужчин, 17 женщин. Тяжесть по шкале APACHE-II при поступлении в стационар составляла  $13,95 \pm 0,36$  балла. Продолжительность заболевания до начала исследования была  $4,1 \pm 1,9$  суток, 1-7 суток, 2 пациента ранее были оперированы. Первично в клинике оперированы 30 (53,6%) больных. Этапные санации сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки были выполнены у 9 (16%) пациентов.

Все больные до поступления в ОАИТ получали широкий спектр антимикробной терапии (цефтриаксон, цефтазидим, амикацин, метронидазол, др.)

Диагностику кандидоза слизистой оболочки полости рта проводили микроскопически (мазки - отпечатки) и микологически при высеве на среду Сабуро, дальнейшая идентификация была проведена по ферментативным свойствам грибов по общепринятой методике [Иванова, Кириченко, 2002]. Определение чувствительности клинических штаммов грибов проводили двукратным методом серийных разведений в жидкой среде Сабуро.

### Результаты. Обсуждение

Клиническая картина кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных с ОП зависела от локализации, распространенности, глубины поражения. Поверхностный кандидоз слизистой оболочки полости рта отмечен у 14 наблюдаемых больных, поверхностный инвазивный кандидоз - у 12 пациентов. На слизистой оболочке полости рта, языке, внутренней поверхности щек у наблюдаемых больных выявлены белесоватые образования, покрытые белым (кремовым) налетом сметанообразной консистенции. В некоторых случаях налеты легко снимались тампоном, обнажая гиперемированную слизистую; в других - при распространении процесса за пределы базальной мембраны - налет снимался плохо с обнажением эрозированной слизистой. Микроскопически в мазках - отпечатках слизистой у этих пациентов отмечалось превалирование клеток псевдомонии над бластомицетами (признак инвазии). Микологическое исследование позволило выявить дрожжеподобные грибы: *C. albicans* - в 10 случаях, *C. tropicalis* - 8, *C. krusei* - 4, *C. glabrata* - 4.

Определение чувствительности всех 26 клинических штаммов грибов рода *Candida* было проведено к азолам, полиенам, четвертичным аммониевым соединениям и пиридидам (табл. 1).

Приведенные данные в таблице 1 свидетельствуют о том, что противогрибковые препараты амфотерицин В, декаметоксин, флуцитозин фунгицидно действуют на клинические штаммы грибов рода *Candida*, независимо от видовой принадлежности. В то же время, флуконазол действует на клинические штаммы *C. albicans* и *C. tropicalis* в концентрации  $\leq 1,9$  мкг/мл, а грибы *C. krusei* и *C. glabrata* являются резистентными к концентрации препарата  $\leq 125$  мкг/мл.

### Литература

Елинов Н.П. *Candida species* и кандидемии. Состояние проблемы //Про-

блемы медицинской микологии. - 2001. - №1. - С. 3-13.

Иванова С.А., Кириченко В.А. Эффективность лекарственных форм де-

**Таблица 1.** Чувствительность клинических штаммов грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам.

Препарат	MIC (мкг/мл)			
	<i>C. Albicans</i> (n=10)	<i>C.tropicalis</i> (n=8)	<i>C.krusei</i> (n=4)	<i>C.glabrata</i> (n=4)
Амфотерицин В	$\leq 3,9$	$\leq 3,9$	$\leq 3,9$	$\leq 3,9$
Интраконазол	$\leq 31,2$	$\leq 31,2$	$\leq 62,5$	$\leq 62,1$
Флуконазол	$\leq 1,9$	$\leq 1,9$	$\leq 125$	$\leq 125$
Флуцитозин	$\leq 15,6$	$\leq 15,6$	$\leq 15,6$	$\leq 15,6$
Декаметоксин	$\leq 1,9$	$\leq 1,9$	$\leq 1,9$	$\leq 1,9$

На основании данных о чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам разработаны комплексные схемы профилактики и лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных ОП с учетом локализации, глубины грибкового поражения, состояния иммунорезистентных сил организма и тяжести развития основного заболевания. Учитывая, что в стартовой терапии ОП применялись цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим, др.), фторхинолоны IV поколения (гатифлоксацин), имипинемы (меронем) в сочетании с метронидазолом и средняя длительность антибиотикотерапии составляла 16,71 - 17,53 суток, то для предупреждения развития кандидоза слизистой оболочки рта были применены полоскания (каждые 2-3 часа) ротовой полости раствором декасана ( $40^\circ\text{C}$ ) на протяжении 3-4 суток с перерывом в 2 - 3 дня и последующей повторной обработкой декасаном.

Генерализация кандидоза произошла у трех больных ОП, у которых оценка по шкале APACHE-II составляла  $18,63 \pm 1,17$  баллов. Двое больных, у которых были изолированы грибы *C. albicans*, получали инфузии флуконазола (компании "Genom Biotech") в дозе 400 мг/сут. У одного больного был использован флуцитозин (12,5-25 мг/кг) в комбинации с амфотерицином В. Сочетанное применение этих препаратов позволяет уменьшить дозу амфотерицина В, и, тем самым, снизить действие нежелательных эффектов на организм у больных ОП.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Кандидоз слизистой оболочки полости рта - частое осложнение у больных ОП (46,2% случаев), генерализованная грибковая инфекция развилась у 3 (5,35%) пациентов.

2. Клинические штаммы грибов рода *Candida* имели широкий спектр противогрибковой чувствительности к амфотерицину В, декаметоксину, флуцитозину; однако клинические штаммы *C.krusei* и *C.glabrata* были резистентны к концентрации флуконазола  $\leq 125$  мкг/мл.

3. Декасан является препаратом выбора в профилактике и лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных ОП.

Особое место в терапии и профилактике микозов у больных группы риска должны занимать антимикотики, губительно действующие на все виды грибов рода *Candida*.

каметоксина и сангвиритрина в лечении кандидоза слизистых оболочек полости рта //Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002, Т.6, №2. - С. 286-287.

Переяслов А.А. Використання флуконазолу у комплексному лікуванні хво-

рих на гострий некротичний панкреатит //Doctor: Журнал для практикуючих лікарів. - 2005. - №1. - С. 54-55.

Страчунский Л.С. Антимикробная терапия. - М., 2006. - 283 с.

Шлапак И.П., Мищенко Д.Л., Васильев Г.А. Острый панкреатит: профилак-

тика и лечение панкреатической инфекции //Клиническая антимикробная терапия. - 2004. - №4(30). - С. 10-14.

Otzuci M., Hirota M., Akuta S. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan //World J. Gastroenterol. - 2006. - Т.12(21). - Р. 3314-3323.

#### НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

**Іванова С.А., Титаренко Н.В., Іванова М.А., Мартинчук Н.А., Дацюк О.І.**

**Резюме.** Встановлено, що в лікуванні кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на гострий панкреатит при місцевому використанні ефективним являється декасан, системному - флуконазол, флуцитозин.

**Ключові слова:** протигрибкові препарати, кандидоз, гострий панкреатит.

#### NEW APPROACHES IN TREATMENT OF CANDIDOSIS OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**Ivanova S.A., Titarenko N.V., Ivanova M.A., Martunchuk N.A., Datsyuk A.I.**

**Summary.** It was revealed that in treatment of oral candidosis in patients with acute pancreatitis decasan was effective being used locally and fluconazol, flucitosin being used systemically.

**Key words:** antifungal medicines, candidosis, acute pancreatitis.

УДК: 615.24.244

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РЕКСОД З ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ВІДНОСНІЙ ІНСУЛІНОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

**Деримедвідь Л.В., Бухтіярова І.П., Фоміна Г.П.**

Кафедра фармакотерапії національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002)

**Резюме.** Стаття присвячена фармакологічному обґрунтуванню доцільності застосування рексод (препарата рекомбінантної Cu-Zn супероксиддисмутази, отриманої методом генної інженерії з культури *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) при відносній інсуліновій недостатності. Встановлено, що при застосуванні рексод в умовах експериментальної відносної інсулінової недостатності, викликаній введенням дексаметазону, спостерігається достовірне покращення функціональної активності -клітин підшлункової залози, збільшення чутливості до інсуліну, покращення толерантності до вуглеводів. Експериментально доведена ефективність комбінованого застосування рексод з пероральними цукрознижувальними препаратами. Таким чином, на підставі фармакологічних досліджень рексод доведена доцільність її клінічної апробації як препарату для корекції інсулінорезистентних станів з метою гальмування проявів відносної інсулінової недостатності.

**Ключові слова:** цукровий діабет, оксидативний стрес, супероксиддисмутаза.

#### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) на сьогодні визнано у світі неінфекційною епідемією, що належить до 5 головних причин смертності населення в більшості країн світу [Zimmet, 1999]. За останні 10 років кількість хворих на цукровий діабет в Україні збільшилась більш ніж у 1,5 рази і складає близько 1 млн. чоловік. У той же час при активних масових обстеженнях населення на кожного раніше виявленого хворого на ЦД виявляють 3-4 нових, раніше не зареєстрованих хворих [Тронько, 2005].

Серед значної кількості факторів, які сприяють розвитку ЦД та його ускладнень, особливе місце приділяється розвитку оксидативного стресу [Waynes, 1991; Zimmet et al., 2001]. Утворення продуктів вільнорадикального окислення (ВРО) та пероксинітриту спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, призводить до активації тромбоцитів та моноцитів, проліферації гладко-м'язових волокон, що викликає прогресування діабетичних ангіопатій [Балаболкин, 2002]. В останні роки процес ВРО розглядають у якості універсального

механізму, що об'єднує основні біохімічні шляхи токсичного впливу гіперглікемії на судини [Bast et al., 1991]. Залежно від місця утворення вільних радикалів можуть пошкоджувати як внутрішньоклітинні структури (мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, ДНК та ін.), так і мембрани клітин [Горбенко, 2000].

Для запобігання ВРО-обумовлених пошкоджень при цукровому діабеті виправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати розвиток цукрового діабету шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню та продуктів ВРО. Тому в комплексну фармакотерапію ЦД включають антиоксиданти [Bast et al., 1991; Горбенко, 2000; Горчакова та ін., 2000; Балаболкин, 2002; Приступнюк, 2002], що дозволяє знизити надмірну активність процесів ВРО, зокрема в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози та клітинах ендотелію.

Головна роль у захисті клітин на початкових стадіях ВРО від активних форм кисню відводиться ферментам супероксиддисмутази (СОД), які перетворюють супероксидний ані-

каметоксина и сангвиритрина в лечении кандидоза слизистых оболочек полости рта //Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002, Т.6, №2. - С. 286-287.

Переяслов А.А. Використання флуконазолу у комплексному лікуванні хво-

рих на гострий некротичний панкреатит //Doctor: Журнал для практикуючих лікарів. - 2005. - №1. - С. 54-55.

Страчунский Л.С. Антимикробная терапия. - М., 2006. - 283 с.

Шлапак И.П., Мищенко Д.Л., Васильев Г.А. Острый панкреатит: профилак-

тика и лечение панкреатической инфекции //Клиническая антимикробная терапия. - 2004. - №4(30). - С. 10-14.

Otzuci M., Hirota M., Akuta S. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan //World J. Gastroenterol. - 2006. - Т.12(21). - Р. 3314-3323.

#### НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

**Іванова С.А., Титаренко Н.В., Іванова М.А., Мартинчук Н.А., Дацюк О.І.**

**Резюме.** Встановлено, що в лікуванні кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на гострий панкреатит при місцевому використанні ефективним являється декасан, системному - флуконазол, флуцитозин.

**Ключові слова:** протигрибкові препарати, кандидоз, гострий панкреатит.

#### NEW APPROACHES IN TREATMENT OF CANDIDOSIS OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**Ivanova S.A., Titarenko N.V., Ivanova M.A., Martunchuk N.A., Datsyuk A.I.**

**Summary.** It was revealed that in treatment of oral candidosis in patients with acute pancreatitis decasan was effective being used locally and fluconazol, flucitosin being used systemically.

**Key words:** antifungal medicines, candidosis, acute pancreatitis.

УДК: 615.24.244

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РЕКСОД З ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ВІДНОСНІЙ ІНСУЛІНОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

**Деримедвідь Л.В., Бухтіярова І.П., Фоміна Г.П.**

Кафедра фармакотерапії національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002)

**Резюме.** Стаття присвячена фармакологічному обґрунтуванню доцільності застосування рексод (препарата рекомбінантної Cu-Zn супероксиддисмутази, отриманої методом генної інженерії з культури *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) при відносній інсуліновій недостатності. Встановлено, що при застосуванні рексод в умовах експериментальної відносної інсулінової недостатності, викликаній введенням дексаметазону, спостерігається достовірне покращення функціональної активності -клітин підшлункової залози, збільшення чутливості до інсуліну, покращення толерантності до вуглеводів. Експериментально доведена ефективність комбінованого застосування рексод з пероральними цукрознижувальними препаратами. Таким чином, на підставі фармакологічних досліджень рексод доведена доцільність її клінічної апробації як препарату для корекції інсулінорезистентних станів з метою гальмування проявів відносної інсулінової недостатності.

**Ключові слова:** цукровий діабет, оксидативний стрес, супероксиддисмутаза.

#### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) на сьогодні визнано у світі неінфекційною епідемією, що належить до 5 головних причин смертності населення в більшості країн світу [Zimmet, 1999]. За останні 10 років кількість хворих на цукровий діабет в Україні збільшилась більш ніж у 1,5 рази і складає близько 1 млн. чоловік. У той же час при активних масових обстеженнях населення на кожного раніше виявленого хворого на ЦД виявляють 3-4 нових, раніше не зареєстрованих хворих [Тронько, 2005].

Серед значної кількості факторів, які сприяють розвитку ЦД та його ускладнень, особливе місце приділяється розвитку оксидативного стресу [Waynes, 1991; Zimmet et al., 2001]. Утворення продуктів вільнорадикального окислення (ВРО) та пероксинітриту спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, призводить до активації тромбоцитів та моноцитів, проліферації гладко-м'язових волокон, що викликає прогресування діабетичних ангіопатій [Балаболкин, 2002]. В останні роки процес ВРО розглядають у якості універсального

механізму, що об'єднує основні біохімічні шляхи токсичного впливу гіперглікемії на судини [Bast et al., 1991]. Залежно від місця утворення вільних радикалів можуть пошкоджувати як внутрішньоклітинні структури (мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, ДНК та ін.), так і мембрани клітин [Горбенко, 2000].

Для запобігання ВРО-обумовлених пошкоджень при цукровому діабеті виправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати розвиток цукрового діабету шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню та продуктів ВРО. Тому в комплексну фармакотерапію ЦД включають антиоксиданти [Bast et al., 1991; Горбенко, 2000; Горчакова та ін., 2000; Балаболкин, 2002; Приступнюк, 2002], що дозволяє знизити надмірну активність процесів ВРО, зокрема в β-клітинах підшлункової залози та клітинах ендотелію.

Головна роль у захисті клітин на початкових стадіях ВРО від активних форм кисню відводиться ферментам супероксиддисмутази (СОД), які перетворюють супероксидний ані-

он-радикал ( $O_2^*$ ) в менш реакційно-здатний перекис водню. На сьогодні клас ферментів супероксиддисмутази є єдиними серед інших антиокисних ферментів, які безпосередньо гальмують вільнорадикальні реакції на так званій "нульовій" стадії [Fridovich, 1997; Беленічев та ін., 2002; Стефанов та ін., 2004; Деримедвідь, 2006]. Тому, зважаючи на значну роль вільнорадикальних механізмів розвитку інсулінової недостатності та ускладнень діабету, є патогенетично обґрунтованим використання препаратів супероксиддисмутази, зокрема препарату рекомбінантної Cu-Zn СОД - рексод, у комплексній фармакотерапії ЦД.

Метою дослідження було встановлення впливу рексод на основні метаболічні прояви первинної інсулінорезистентності на стадії переддіабету.

**Матеріали та методи**

Об'єктом дослідження був препарат рексод, що містить рекомбінантну людську Cu-Zn СОД, отриману у ВАТ "РЭС-БИО" (м. Санкт-Петербург) методом генної інженерії з культури штаму дріжджів-продуцентів *Saccharomycetes cerevisiae* Y 2134.

Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували дексаметазону модель шляхом введення щуром віком 3 місяці дексаметазону у дозі 0,125 мг/кг підшкірно протягом 13 діб [Okamoto, 1981]. Рексод вводили внутрішньом'язово у лікувально-профілактичному режимі протягом 15 діб.

Усі досліді на тваринах проводили згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей (м. Страсбург, 1985), та національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001).

Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, інсулінемії та внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози - ВВТТГ (0,5 г глюкози на кг маси тіла у кролів) та внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози у щурів - ВЧТТГ (3,0 г/кг). Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г". Площину під глікемічними кривими при проведенні ВВТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab". Ак-

тивність процесів ВРО досліджували за вмістом ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів (ДК). Стан антиокисної системи оцінювали за рівнем відновленого глутатіону, активністю каталази, глутатіон-пероксидази [Камышников, 2000]. СОД-подібну активність вивчали за реакцією окислення кверцетину. Активність аланін- та аспартатамінотрансфераз визначали за методом S.Reitman, S.Francel [Камышников, 2000].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Excel на персональному комп'ютері Pentium III. При порівнянні результатів між двома групами використовували модифікований параметричний  $t$ -критерій Стюдента для вибірок з нерівними дисперсіями.

**Результати. Обговорення**

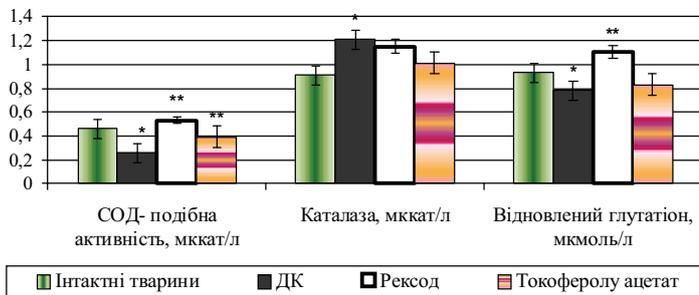
Деадаптація антиокисних систем, інсулінорезистентність та інтолерантність до глюкози може виникати також внаслідок тривалого використання глюкокортикостероїдів. Встановлено, що використання рексод за рахунок зниження виразності окислювального стресу гальмує розвиток інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону (ДМ). Так, рівень ТБК-АП при введенні препарату рексод знизився порівняно з нелікованим контролем у 1,7 разів ( $p \leq 0,05$ ). Аналогічною була дія і на рівень ДК: рексод зменшувала цей показник у 1,4 рази. При цьому спостерігається достовірне ( $p \leq 0,05$ ), в порівнянні з нелікованими тваринами, збільшення рівня ВГ та збереження СОД-подібної активності (рис. 1).

Встановлено, що у тварин, яким вводили рексод, спостерігалось зниження інтолерантності до глюкози, про що свідчили результати тесту ВЧТНГ: площа під глікемічною кривою при лікуванні рексод була достовірно нижче ( $p \leq 0,05$ ) відносно показників групи контрольної патології. Крім того, коефіцієнт чутливості до інсуліну при застосуванні рексод збільшився на 35%.

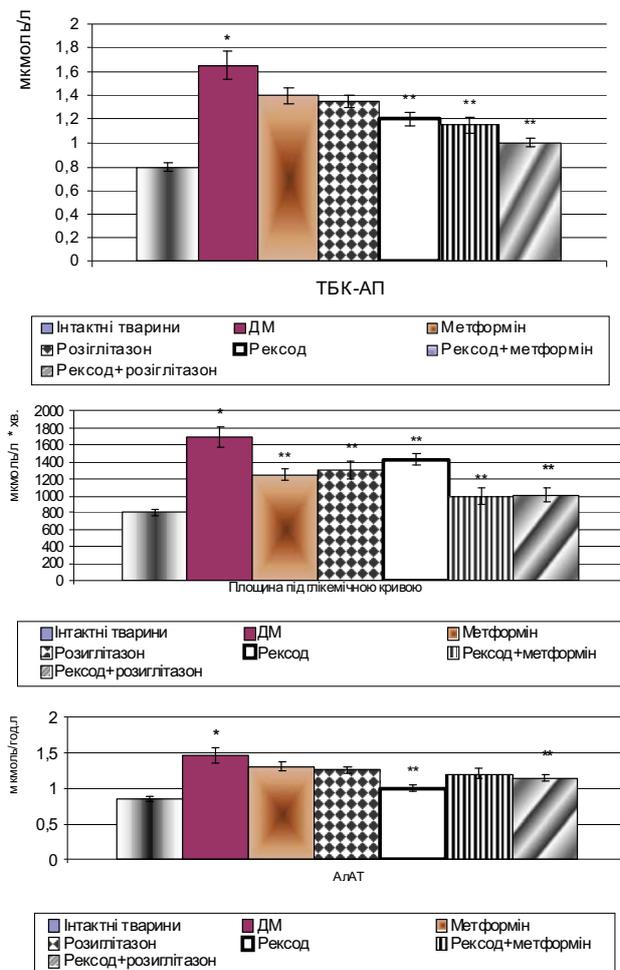
Ці зміни супроводжувались не тільки покращенням стану вуглеводного обміну на фоні використання рексод, але й покращенням стану білкового обміну (збільшенням рівня білка в крові 1,2 рази) та зменшенням рівня тригліцеридів в 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ). Як відомо, підвищена концентрація вільних жирних кислот (ВЖК) чинить токсичний вплив на  $\beta$ -клітини (феномен ліпотоксичності) та асоціюється з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу.

Крім того, ВЖК як інгібітори активності піруватдегідрогенази знижують утворення АТФ (головного регулятора секреції інсуліну), викликаючи порушення функції  $\beta$ -клітин. Встановлено, що при застосуванні рексод рівень тригліцеридів зменшився в 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ) в порівнянні з нелікованими тваринами, що свідчить про нормалізацію ліпідного обміну. Ефективність  $\beta$ -токоферолу ацетату при даній патології була на 25% меншою, ніж рексод.

У зв'язку з тим, що основною патогенетичною ланкою розвитку ЦД II типу є інсулінорезистентність, яка потребує фармакокорекції, одним із завдань нашої роботи було встановлення ефективності комбінації рек-



**Рис. 1.** Вплив рексод на стан антиокисної системи при первинній інсулінорезистентності, індукованій введенням дексаметазону (ДК). Примітка: \* -  $p \leq 0,05$  - вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами; \*\* -  $p \leq 0,05$  - вірогідно у порівнянні з нелікованими тваринами з ДК.



**Рис. 2.** Антиоксидантні, антицитолітичні та гіпоглікемічні властивості комбінацій метформіну та розиглітазону з рексод. **Примітка:** \* -  $p \leq 0,05$  - вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами; \*\* -  $p \leq 0,05$  - вірогідно у порівнянні з нелікованими тваринами.

сод з цукрознижувальними препаратами, які безпосередньо впливають на інсулінорезистентність.

Встановлено, що при комбінації рексод з метформіном і розиглітазоном інтенсивність процесів ВРО (за рівнем зниження ТБК-АП) зменшилась в 1,3 та 1,4 рази відповідно, а рівень АЛАТ зменшився в 1,2 та 1,3 рази відповідно до зменшення

проявів інсулінорезистентності, зокрема в печінці (рис. 2).

Слід зазначити, що при ЦД підвищений рівень АЛАТ свідчить не тільки про активність цитолітичних процесів, але й є непрямим маркером розвитку печінкової інсулінорезистентності. Отже зменшення рівня АЛАТ на фоні використання рексод свідчить про зменшення проявів інсулінорезистентності, зокрема в печінці.

В результаті проведеного експерименту встановлено, що при поєднанні рексод з цукрознижувальними засобами спостерігається тенденція до підсилення впливу препаратів на прояви інсулінорезистентності, про що свідчить зменшення площі під відповідними глікемічними кривими в 1,7 разів (при монотерапії метформіном та розиглітазоном - в 1,4 та 1,3 рази відповідно). Це призводить до потенціювання протекторної дії цукрознижувальних препаратів та рексод - явища потенційованого синергізму (рис. 2).

На наш погляд ефективність використання рексод при модельній інсулінорезистентності обумовлена тим, що рексод діє на "нульовій" стадії ВРО, та запобігає деструктивному впливу на підшлункову залозу супероксидного аніон-радикалу та інших АФК, в тому числі й ферил- та перферил-радикалів, які блокують активні центри ферментів-антиоксидувачів (у т.ч. й СОД, системи глутатіону).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування рексод запобігає розвитку первинної (неіндукованої гіперглікемії) інсулінорезистентності, відтвореної введенням дексаметазону. Превентивний ефект рексод реалізується шляхом зниження інтенсивності процесів ВРО, підвищення активності систем антиоксидантного захисту та поліпшення ліпідного обміну.

2. Використання рексод у комбінації з цукрознижувальними препаратами - метформіном та розиглітазоном - приводить до підвищення позитивного впливу антидіабетичних препаратів на розвиток первинної інсулінорезистентності.

Отримані результати свідчать про доцільність комбінації рексод з метформіном та розиглітазоном з метою запобігання оксидативного стресу, зменшення інсулінорезистентності та про перспективність використання природного антиоксидант рексод з метою покращення глікемічного контролю та антиоксидантного статусу на етапах формування відносної інсулінової недостатності.

### Література

Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина, 2002. - С. 554-555.  
 Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення // Ліки. - 2002. - №1-2. - С. 43-46.  
 Горбенко Н.И. Молекулярные механизмы развития диабетических микроангиопатий и их фармакологическая коррекция // Вопр. биол. мед. и фармац. химии. - 2000. - №1. - С. 17-23.  
 Горчакова Н.О., Олійник С.А., Гаркава К.Г. Антиоксидантні засоби - не-

обхідні компоненти комплексної фармакотерапії // Фітотерапія в Україні. - 2000. - №1. - С. 7-13.  
 Деримедвєд Л.В. Експериментальне обґрунтування застосування препаратів супероксиддисмутазу при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окислення: Автореф. дис. ... д. мед. н. - Київ, 2006. - 36 с.  
 Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. - Мн.: Беларусь, 2000. - Т.1. - 495 с.; Т.2. - 463 с.

Приступнюк О.М. Оксидантний стрес за наявності цукрового діабету // Український медичний часопис. - 2002. - №3. - С. 23-25.  
 Стефанов А.В., Деримедвєд Л.В., Чурилова І.В. Клинико-експериментальное обоснование применения препаратов супероксиддисмутазы в медицине. - Харьков: Изд-во НФаУ; "Золотые страницы". - 2004. - 288 с.  
 Тронько Н.Д. Современные проблемы диабетологии // Журнал АМН України. - 2000. - Т.6, №3. - С. 460-471.  
 Bast A., Haenen G., Doelman C. Oxidants

- and antioxidants: State of the art. //Am. J. Med. - 1991. - №3. - P. 2S-13S.
- Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes //Diabetes. - 1991. - Vol.40, №4. - P. 405-412.
- Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub>-radical anion), superoxide dismutases, and related matters //J. Biol. Chem. - 1997. - Vol.272. - P. 18515-18517.
- Okamoto H. Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes //Mol. Cell Biochem. - 1981. - Vol.3. - P. 43-61.
- Zimmet P., Alberty K.G.M.M., Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic //Nature. - 2001. - Vol.414. - P. 782-787.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКСОД С САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Деримедвидь Л.В., Бухтиярова И.П., Фомина Г.П.*

**Резюме.** Статья посвящена фармакологическому обоснованию целесообразности применения рексод (препарата на основе рекомбинантной Cu-Zn супероксиддисмутазы, полученной методом генной инженерии из культуры штамма дрожжей-продуцентов *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) при относительной инсулиновой недостаточности. Установлено, что при применении рексод в условиях экспериментальной относительной инсулиновой недостаточности, вызванного введением дексаметазона, наблюдается достоверное улучшение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, увеличение чувствительности к инсулину, улучшение толерантности к углеводам. Экспериментально доказана эффективность комбинированного применения рексод с пероральными сахароснижающими препаратами (розиглитазоном и метформинном), что способствует потенцированию антиоксидантного, антицитолитического эффекта комбинаций и улучшению показателей гликемического контроля. На основе комплексных исследований установлено, что рексод восстанавливает антиоксидантный баланс, уменьшает проявления инсулинорезистентности и интолерантности к углеводам, проявляет ангиопротекторные и мембранопротекторные эффекты.

**Ключевые слова:** рексод, антиоксидант, сахарный диабет, относительная инсулиновая недостаточность.

**AN EXPERIMENTAL GROUND OF USE OF REKSOD WITH GYPOGLICEMIC MEDICINES AT RELATIVE INSULIN INSUFFICIENCY**

*Derimedved L. V. , Buchtyarova I.P. , Fomina G.P.*

**Summary.** The article is devoted to the pharmacological ground of expedience of application of Recsod (preparation on the basis of recombinant Cu-Zn superoxide dismutase received by the method of gene engineering from the culture of *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) at relative insulin insufficiency. It is set that the use in the condition of primary insulin insufficiency, coursed by the introduction of dexamethazone, brakes development of the insulin-resistant state by significant carbohydrates. Efficiency of the combined application of Recsod with hypoglycemic drugs (roziglitazone and methformine) is an experimentally proved As a result of this interaction we can see these drugs are able to improve antioxidant and anticytolytic effects and get better indexes of the glycemic control. On the basis of complex researches it has been established that Recsod normalizes antioxidant protection, decreases resistance to insulin and intolerance to glucose, have angioprotective and membranoprotective effects.

**Key words:** Recsod, antioxidant, diabetes mellitus, relative insulin insufficiency.

УДК: 615.01.547:615.461.2

**АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ АДЬЮВАНТНОЙ БОЛЕЗНИ**

*Литвинова О.Н.*

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

**Резюме.** Изучено влияние нового производного оксаминосовой кислоты - метоксарада на течение хронического воспалительного процесса у экспериментальных животных. Установлено, что метоксарад обладает выраженным противовоспалительным действием: предотвращает проявления вторичных признаков воспаления и экссудации в суставах, нормализует показатели крови (СОЭ, лейкоцитоз, лейкоцитарную формулу) у лабораторных животных. Метоксарад является биологически активным веществом для дальнейшего углубленного изучения с целью создания нового лекарственного противовоспалительного средства.

**Ключевые слова:** воспаление, модель адьювантной болезни, производные оксаминосовой кислоты, антиэкссудативное действие.

**Введение**

Ревматические заболевания характеризуются глобальным распространением, и исследования последних лет показывают их широкое распространение. Болезни встречаются и в холодном сыром климате, и в субтропиках, причем почти с одинаковой частотой.

Ревматические болезни имеют большое социальное значение, обусловленное их широким распространением, трудностью лечения и высоким процентом инвалидности населе-

ния [Свінціцький и др., 2006]. По данным ВОЗ, они обуславливают 1/3 всех случаев физической нетрудоспособности и 1/10 случаев инвалидности, причем заболевают, как правило, лица среднего возраста, т.е. наиболее трудоспособная часть населения. Поэтому проблема лечения ревматических заболеваний в настоящее время является одной из актуальнейших проблем медицины [Шевага, Паснок, 2004].

Одной из наиболее сложных задач, стоящих перед кли-

- and antioxidants: State of the art. //Am. J. Med. - 1991. - №3. - P. 2S-13S.
- Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes //Diabetes. - 1991. - Vol.40, №4. - P. 405-412.
- Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub>-radical anion), superoxide dismutases, and related matters //J. Biol. Chem. - 1997. - Vol.272. - P. 18515-18517.
- Okamoto H. Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes //Mol. Cell Biochem. - 1981. - Vol.3. - P. 43-61.
- Zimmet P., Alberty K.G.M.M., Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic //Nature. - 2001. - Vol.414. - P. 782-787.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКСОД С САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Деримедвидь Л.В., Бухтиярова И.П., Фомина Г.П.*

**Резюме.** Статья посвящена фармакологическому обоснованию целесообразности применения рексод (препарата на основе рекомбинантной Cu-Zn супероксиддисмутазы, полученной методом генной инженерии из культуры штамма дрожжей-продуцентов *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) при относительной инсулиновой недостаточности. Установлено, что при применении рексод в условиях экспериментальной относительной инсулиновой недостаточности, вызванного введением дексаметазона, наблюдается достоверное улучшение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, увеличение чувствительности к инсулину, улучшение толерантности к углеводам. Экспериментально доказана эффективность комбинированного применения рексод с пероральными сахароснижающими препаратами (розиглитазоном и метформин), что способствует потенцированию антиоксидантного, антицитолитического эффекта комбинаций и улучшению показателей гликемического контроля. На основе комплексных исследований установлено, что рексод восстанавливает антиоксидантный баланс, уменьшает проявления инсулинорезистентности и интолерантности к углеводам, проявляет ангиопротекторные и мембранопротекторные эффекты.

**Ключевые слова:** рексод, антиоксидант, сахарный диабет, относительная инсулиновая недостаточность.

**AN EXPERIMENTAL GROUND OF USE OF REKSOD WITH GYPOGLICEMIC MEDICINES AT RELATIVE INSULIN INSUFFICIENCY**

*Derimedved L. V. , Buchtyarova I.P. , Fomina G.P.*

**Summary.** The article is devoted to the pharmacological ground of expedience of application of Recsod (preparation on the basis of recombinant Cu-Zn superoxide dismutase received by the method of gene engineering from the culture of *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) at relative insulin insufficiency. It is set that the use in the condition of primary insulin insufficiency, coursed by the introduction of dexamethazone, brakes development of the insulin-resistant state by significant carbohydrates. Efficiency of the combined application of Recsod with hypoglycemic drugs (roziglitazone and methformine) is an experimentally proved As a result of this interaction we can see these drugs are able to improve antioxidant and anticytolytic effects and get better indexes of the glycemic control. On the basis of complex researches it has been established that Recsod normalizes antioxidant protection, decreases resistance to insulin and intolerance to glucose, have angioprotective and membranoprotective effects.

**Key words:** Recsod, antioxidant, diabetes mellitus, relative insulin insufficiency.

УДК: 615.01.547:615.461.2

**АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ АДЬЮВАНТНОЙ БОЛЕЗНИ**

*Литвинова О.Н.*

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

**Резюме.** Изучено влияние нового производного оксаминовой кислоты - метоксаарада на течение хронического воспалительного процесса у экспериментальных животных. Установлено, что метоксаарад обладает выраженным противовоспалительным действием: предотвращает проявления вторичных признаков воспаления и экссудации в суставах, нормализует показатели крови (СОЭ, лейкоцитоз, лейкоцитарную формулу) у лабораторных животных. Метоксаарад является биологически активным веществом для дальнейшего углубленного изучения с целью создания нового лекарственного противовоспалительного средства.

**Ключевые слова:** воспаление, модель адьювантной болезни, производные оксаминовой кислоты, антиэкссудативное действие.

**Введение**

Ревматические заболевания характеризуются глобальным распространением, и исследования последних лет показывают их широкое распространение. Болезни встречаются и в холодном сыром климате, и в субтропиках, причем почти с одинаковой частотой.

Ревматические болезни имеют большое социальное значение, обусловленное их широким распространением, трудностью лечения и высоким процентом инвалидности населе-

ния [Свінціцький и др., 2006]. По данным ВОЗ, они обуславливают 1/3 всех случаев физической нетрудоспособности и 1/10 случаев инвалидности, причем заболевают, как правило, лица среднего возраста, т.е. наиболее трудоспособная часть населения. Поэтому проблема лечения ревматических заболеваний в настоящее время является одной из актуальнейших проблем медицины [Шевага, Паснок, 2004].

Одной из наиболее сложных задач, стоящих перед кли-

ницистом, является выбор эффективного и безопасного лечения ревматических болезней (РБ), протекающих с выраженным болевым синдромом. Нестероидные противовоспалительные препараты относятся к числу наиболее важных лечебных средств при ревматических болезнях. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, которые перекрывают почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для этих заболеваний. По анальгетической активности современные НПВП существенно превосходят "простые" анальгетики (парацетамол). Более 2/3 пациентов, страдающих остеоартрозом и ревматоидным артритом, предпочитают принимать НПВП, несмотря на информированность о побочных эффектах последних [Насонов, 2006].

В данное время в класс НПВП входят около 50 лекарственных средств, которые по химической структуре подразделяются на несколько групп: производные салициловой, индоловой, гетероарилуксусной, пропионовой, эноликовой кислот и другие.

Хроническая боль вынуждает пациентов с РБ принимать практически всю жизнь препараты, обладающие анальгетическим действием. С учетом того, что большинство РБ поражает лиц старшей возрастной группы, возникает вопрос не только эффективности лечения, но и безопасности проведенной терапии. Такие больные вынуждены принимать лекарства для лечения сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета, стенокардии и других, что увеличивает риск развития осложнений при системном приеме НПВП [Викторов, 2003.; Яременко, 2002].

Широкое применение этих хорошо изученных и недорогих препаратов ограничивается большим количеством побочных эффектов: поражение желудочно-кишечного тракта, почек, задержка жидкости, токсические явления со стороны центральной нервной системы, печени, гематологические нарушения. При этом наиболее частым и трудным осложнением является развитие НПВП-гастропатии - эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, которые возникают при применении НПВП и имеют характерную клинико-эндоскопическую картину [Hawkey, 2000].

В Украине НПВП предопределяют 46,5% всех побочных эффектов фармакотерапии (1997 г.), причем свыше 90% их представляют гастродуоденальные осложнения.

В связи с вышеизложенным, важной проблемой современной экспериментальной фармакологии остается создание новых, более эффективных и менее токсичных лекарственных средств, подавляющих воспаление.

Проведенный нами фармакологический скрининг 218 новых химических веществ в ряду производных сукциаминовой и оксаминовой кислот позволил отобрать для докли-

нического изучения 4-метил-аренсульфамида-1-адамантилоксаминовой кислоты (метоксарад) - соединение №111.

Целью исследования являлось выявление некоторых сторон механизма антиэкссудативного действия метоксарада, изучение его влияния на течение хронического воспалительного процесса, близкого по патогенезу и морфофункциональным изменениям к коллагенозам человека.

### Материалы и методы

Специфическую активность метоксарада изучали согласно Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) исследованию нестероидных противовоспалительных средств [Дроговоз и др., 1994]

В качестве модели коллагеноза использовали адьювантную болезнь, в патогенезе которой имеется реакция гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунные механизмы с преимущественной локализацией патологического процесса в суставах и миокарде. Изучение влияния метоксарада на течение хронического воспаления проведено на модели адьювантного артрита у белых крыс. Воспаление правой задней конечности вызывали введением 0,1 мл адьюванта Фрейнда, который являлся взвесью убитой при 100°C вакцины БЦЖ в вазелиновом масле. Перед началом проведения эксперимента на белых крысах компоненты для приготовления адьюванта Фрейнда брали в следующих пропорциях: 7 мл вазелинового масла, 2 мл безводного ланолина, 3 мл физиологического раствора и 60 мл вакцины БЦЖ. Исследование инокуляции адьюванта проводили в течение 28 дней. Лечебно-профилактический эффект метоксарада учитывали по способности уменьшать отек лапки, вторичные воспалительные изменения, периметр хвоста и нормализовать следующие гематологические показатели: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), изменение лейкоцитарной формулы, способность предотвращать деструктивные изменения соединительной ткани коленных и голеностопных суставов. Данные параметры противовоспалительной активности регистрировали в начале и в конце эксперимента. В ходе опыта регистрировались объем лап, масса тела и уровень вторичных воспалительных поражений (степень воспаления ушей, передних лап, левой задней лапы). Объем пораженной лапки измеряли онкометрическим методом. гематологические показатели регистрировали трижды: исходный фон, на 14-е и 28-е сутки. Лейкоциты подсчитывали в камере Горяева. СОЭ определяли в аппарате Панченкова.

**Таблица 1.** Антиэкссудативная активность метоксарада и вольтарена на модели адьювантного артрита у белых крыс линии Вистар.

Серия опытов	Исходный объем лапки	Прирост объема лапки в мл и % через (суток)					
		5	10	15	20	25	28
Контроль	1,95±0,18 100%	0,71±0,15 35,9%	0,48±0,15 24,2%	0,71±0,18 35,9%	0,66±0,08 33,3%	0,65±0,40 32,8%	0,64±0,08 32,3%
Вольтарен (10 мг/кг)	1,76±0,16 100%	0,35±0,09 19,9%*	0,32±0,08 18,2%*	0,37±0,08 21,0%*	0,35±0,08 19,9%*	0,18±0,08 10,2%*	0,17±0,03 9,7%*
Метоксарад (39,8 мг/кг)	1,86±0,10 100%	0,27±0,07 14,5%*	0,19±0,08 10,2%*	0,23±0,07 12,4%*	0,18±0,04 9,7%*	0,12±0,08 6,5%*	0,10±0,08 5,4%*

**Примечание:** \* - достоверность различий с контролем (p<0,05).

### Результаты. Обсуждение

У животных с экспериментальным синдромом (контрольная группа) максимальный отек пораженной лапки наблюдали на 5-15 сутки после инокуляции адьюванта, что составило 35,9% по отношению к исходному значению объема (табл. 1).

На 10-14 сутки после введения адьюванта Фрейнда у животных наблюдалось воспаление голеностопного и коленного суставов, что выражалось в припухлости и гиперемии периапартулярных тканей. На 15 сутки появлялись гиперемия и отек контрлатеральной задней и передней лапок. Начиная с 10-12 суток, у опытных животных отмечался полиартритный характер поражения суставов хвоста, что проявлялось увеличением его периметра и на 14 сутки составило по отношению к исходному значению 2,9 мм, а на 28-е - 3,6 мм (табл. 2).

У животных, получавших метоксарад в дозе 39,8 мг/кг, прирост объема лапки на 5 и 15 сутки составил 14,5% и 12,4%, соответственно (табл. 1). Метоксарад предотвращал проявление вторичных признаков экссудации, не наблюдались признаки артрита передних и задних лап. Увеличение периметра хвоста на фоне действия метоксарада на 14-е сутки составило 0,7 мм, а на 28 сутки опыта - 0,4 мм, что в 4,1-9 раз меньше, чем у нелеченных крыс. Вольтарен (в дозе 10 мг/кг) достоверно изменял воспалительную реакцию пораженной лапки, однако по антиэкссудативному эффекту он уступал метоксараду. В данной группе животных прирост объема лапки на 5 и 15 сутки составил 19,9-21,0%, соответственно, что в 1,4-1,7 раза больше, чем у животных, пролеченных метоксарадом (табл. 1, 2).

Прирост периметра хвоста на 14 и 28 сутки составил 1, и 1,8 мм, что в 1,4 и 4,5 раза больше, чем у животных, получавших метоксарад (табл. 2). Результаты анализа гематологических показателей крови у животных с экспериментальным адьювантным артритом свидетельствуют о наличии в организме животных воспалительного процесса. Скорость оседания эритроцитов у животных данной группы возросла (28 день опыта) по сравнению с исходным значением на 6,4 мм/час (табл. 3).

У животных, пролеченных вольтареном и метоксарадом, значение СОЭ находилось в пределах физиологической нормы в течение всего времени выполнения данной серии исследований. В контрольной группе животных наблюдался выраженный лейкоцитоз: общее количество лейкоцитов возросло на 14-е сутки в среднем на  $4,3 \times 10^9$  /л, а на 28 сутки -

**Таблица 2.** Изменение периметра хвоста у крыс с адьювантной болезнью при лечебно-профилактическом действии вольтарена и метоксарада.

Серия опытов	Периметр хвоста в мм		
	исходный фон	на 14-й день	на 28-й день
Контроль	25,3±0,28	28,2±0,35 p>0,05	28,9±0,38 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Вольтарен (10 мг/кг)	26,0±0,36	27,0±0,28 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	27,8±0,26 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Метоксарад (39,8 мг/кг)	25,4±0,19	26,1±0,27 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	25,8±0,16 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05

**Примечание:** p - достоверность по отношению к исходному фону; p<sub>1</sub> - достоверность по отношению к контролю; p<sub>2</sub> - достоверность различий в сравнении с вольтареном; p<sub>3</sub> - достоверность различий в сравнении с результатами в данной группе животных на 14-й день опыта.

на  $16,3 \times 10^9$  /л (табл. 3).

Изучение лейкоцитарной формулы в динамике проведения эксперимента на белых крысах линии Вистар показало значительное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и незначительный рост эозинофилов, что свидетель-

**Таблица 3.** Изменение скорости оседания эритроцитов и общего количества лейкоцитов при адьювантной болезни у белых крыс под действием вольтарена и метоксарада.

Серия опытов	Скорость оседания эритроцитов, мм/час			Общее количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> л		
	исходные значения	на 14-й день опыта	на 28-й день опыта	исходные значения	на 14-й день опыта	на 28-й день опыта
Контроль	3,0±0,24	5,6±0,35	9,4±0,38	14,9±1,22	19,2±1,18	31,2±1,28
Вольтарен	2,3±0,29	2,1±0,14*	3,6±0,28*	14,1±1,18*	12,8±1,34*	17,2±1,19*
Метоксарад	2,4±0,31	2,4±0,25*	3,6±0,25*	14,8±0,38*	17,0±0,49*	16,4±1,26*

**Примечание:** \* - достоверность различий с контролем (p<0,05).

**Таблица 4.** Влияние метоксарада и вольтарена на лейкоцитарную формулу у белых крыс линии Вистар с адьювантной болезнью.

Серия опытов	Срок наблюдения	Лейкоцитарная формула				
		нейтрофилы		лимфоциты	эозинофилы	моноциты
		палочко-ядерные	сегментоядерные			
Контроль	исходные значения	1,1±0,18	17,0±2,88	78,5±2,17	1,1±0,14	2,3±0,47
Контроль	14-е сутки	1,0±0,24	41,0±3,58	55,0±3,6	2,3±0,36	2,6±0,63
Контроль	28-е сутки	1,0±0,14	42,5±3,4	51,8±3,93	3,5±0,47	2,1±0,34
Вольтарен	исходные значения	1,1±0,18	22,0±2,58	70,0±1,84	0,6±0,09	3,9±0,23
Вольтарен	14-е сутки	1,2±0,17	26,0±2,26*	65,1±1,47*	1,9±0,36*	7,2±0,36*
Вольтарен	28-е сутки	1,9±0,34	28,9±2,48*	65,0±2,27*	1,6±0,28*	3,2±0,62
Метоксарад	исходные значения	1,2±0,26	21,0±2,37*	79,1±4,56	1,2±0,19	2,6±0,46
Метоксарад	14-е сутки	1,1±0,37	23,4±3,6*	77,1±3,45*	1,3±0,28*	2,4±0,75*
Метоксарад	28-е сутки	1,5±0,59	27,3±2,67*	73,5±2,42*	0,8±0,16*	4,2±0,82*

**Примечание:** \* - достоверность различий с контролем (p<0,05).

стует о наличии аутоиммунного и воспалительного процесса в организме лабораторных животных с экспериментальной адьювантной болезнью. После введения метоксаарада и вольтарена изменения общего количества лейкоцитов и элементов белой крови были в пределах физиологической нормы (табл. 3, 4).

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Введение адьюванта Фрейнда вызывало полиартритные поражения суставов у крыс и изменения гематологических показателей у экспериментальных животных (выражен-

ный лейкоцитоз, нейтрофилез, эозинофилию, ускорение СОЭ). Установлено, что метоксаарад обладает достаточным антиэкссудативным действием при хроническом воспалительном процессе у экспериментальных животных. Метоксаарад предотвращал проявления вторичных признаков экссудации и по антиэкссудативному эффекту сравним с вольтареном. Введение метоксаарада нормализовало гематологические показатели у лабораторных животных с экспериментальной адьювантной болезнью. Целесообразно дальнейшее изучение аспектов противовоспалительного, антиэкссудативного и жаропонижающего действия метоксаарада.

### Литература

- Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? //Український медичний часопис. - 2003. - Т.1/II, №1(33). - С. 79-88.
- Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств /Дрогозов С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. - Киев: ФК МЗ Украины, 1994. - 46 с.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии //Лечащий врач. - 2006. - №2. - С. 50-53.
- Ревматичні хвороби і синдроми /А.С.-Свінціцький, О.Б.Яременко, О.Г.-Пузанова, Н.І.Хомченкова. - К.: Книга плюс, 2006. - 680 с.
- Шевага В.М., Паснок А.В. Захворювання нервової системи. - Львів: Світ, 2004. - 520 с.
- Яременко О.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности //Doctor. - 2002. - №2. - С. 66-72.
- Hawkey C.J. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy //Gastroenterology. - 2000. - Vol.119, №2. - P. 521-535.

### АСПЕКТИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ НОВОЇ ПОХІДНОЇ ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОЇ ХВОРОБИ

Литвинова О.М.

**Резюме.** Вивчений вплив нової похідної оксамінової кислоти - метоксаараду на плин хронічного запального процесу у експериментальних тварин. Встановлено, що метоксаарад володіє вираженою протизапальною дією: запобігає прояву вторинних ознак запалення та екссудації у суглобах, нормалізує показники крові (ШОЕ, лейкоцитоз, лейкоцитарну формулу) у лабораторних тварин. Метоксаарад є біологічно активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення з метою створення нового лікарського протизапального засобу.

**Ключові слова:** запалення, модель ад'ювантної хвороби, похідні оксамінової кислоти, антиекссудативна дія.

### ASPECTS OF THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF A NEW OXAMINE ACID DERIVATIVE ON THE ADJUVANT DISEASE MODEL

Litvinova O.N.

**Summary.** The influence of a new oxamine acid derivative - metoxarade on the course of a chronic inflammatory process in experimental animals was studied. It has been found that metoxarade has sufficient anti-inflammatory activity: it prevents the second signs of inflammation and exudation in joints, normalizes blood indices (ESR, leucocytes, leucocytosis formula) of the laboratory animals. Metoxarade is a biologically active substance for the further profound study with the aim to develop a new anti-inflammatory medicine.

**Key words:** inflammation, adjuvant disease model, oxamine acid derivatives, anti-exudative activity.

УДК: 615:616-071.2-009-092.9

### ОЦІНКА НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕСТІ "ВІДКРИТЕ ПОЛЕ"

Луценко Р.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія" (вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36024)

**Резюме.** В тесті "відкрите поле" досліджено вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на емоційно-поведінкові реакції в щурів. Показано, що субстанція 9-38 стимулює всі види активності, зменшує відчуття страху і змінює емоційну сферу тварин, що свідчить про наявність у досліджуваної речовини анксиоактивуючої дії.

**Ключові слова:** похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, "відкрите поле", емоційно-поведінкові реакції.

### Вступ

Психофармакологічні засоби займають чинне місце в стандартних комплексах лікування психічних і багатьох соматичних патологій [Charney et al., 1999]. Порушення психіки

(емоційної сфери, інтелекту, сну тощо) негативно відображається на якості життя людини, його здоров'ї і здатності виконувати соціальні функції [Арушанян, Бейер, 2007]. Проблема ме-

стует о наличии аутоиммунного и воспалительного процесса в организме лабораторных животных с экспериментальной адьювантной болезнью. После введения метоксаарада и вольтарена изменения общего количества лейкоцитов и элементов белой крови были в пределах физиологической нормы (табл. 3, 4).

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Введение адьюванта Фрейнда вызывало полиартритные поражения суставов у крыс и изменения гематологических показателей у экспериментальных животных (выражен-

ный лейкоцитоз, нейтрофилез, эозинофилию, ускорение СОЭ). Установлено, что метоксаарад обладает достаточным антиэкссудативным действием при хроническом воспалительном процессе у экспериментальных животных. Метоксаарад предотвращал проявления вторичных признаков экссудации и по антиэкссудативному эффекту сравним с вольтареном. Введение метоксаарада нормализовало гематологические показатели у лабораторных животных с экспериментальной адьювантной болезнью. Целесообразно дальнейшее изучение аспектов противовоспалительного, антиэкссудативного и жаропонижающего действия метоксаарада.

### Литература

- Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? //Український медичний часопис. - 2003. - Т.1/II, №1(33). - С. 79-88.
- Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств /Дрогозов С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. - Киев: ФК МЗ Украины, 1994. - 46 с.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии //Лечащий врач. - 2006. - №2. - С. 50-53.
- Ревматичні хвороби і синдроми /А.С.-Свінціцький, О.Б.Яременко, О.Г.-Пузанова, Н.І.Хомченкова. - К.: Книга плюс, 2006. - 680 с.
- Шевага В.М., Паснок А.В. Захворювання нервової системи. - Львів: Світ, 2004. - 520 с.
- Яременко О.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности //Doctor. - 2002. - №2. - С. 66-72.
- Hawkey C.J. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Gastroenterology. - 2000. - Vol.119, №2. - P. 521-535.

### АСПЕКТИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ НОВОЇ ПОХІДНОЇ ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОЇ ХВОРОБИ

Литвинова О.М.

**Резюме.** Вивчений вплив нової похідної оксамінової кислоти - метоксаараду на плин хронічного запального процесу у експериментальних тварин. Встановлено, що метоксаарад володіє вираженою протизапальною дією: запобігає прояву вторинних ознак запалення та екссудації у суглобах, нормалізує показники крові (ШОЕ, лейкоцитоз, лейкоцитарну формулу) у лабораторних тварин. Метоксаарад є біологічно активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення з метою створення нового лікарського протизапального засобу.

**Ключові слова:** запалення, модель ад'ювантної хвороби, похідні оксамінової кислоти, антиекссудативна дія.

### ASPECTS OF THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF A NEW OXAMINE ACID DERIVATIVE ON THE ADJUVANT DISEASE MODEL

Litvinova O.N.

**Summary.** The influence of a new oxamine acid derivative - metoxarade on the course of a chronic inflammatory process in experimental animals was studied. It has been found that metoxarade has sufficient anti-inflammatory activity: it prevents the second signs of inflammation and exudation in joints, normalizes blood indices (ESR, leucocytes, leucocytosis formula) of the laboratory animals. Metoxarade is a biologically active substance for the further profound study with the aim to develop a new anti-inflammatory medicine.

**Key words:** inflammation, adjuvant disease model, oxamine acid derivatives, anti-exudative activity.

УДК: 615:616-071.2-009-092.9

### ОЦІНКА НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕСТІ "ВІДКРИТЕ ПОЛЕ"

Луценко Р.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія" (вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36024)

**Резюме.** В тесті "відкрите поле" досліджено вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на емоційно-поведінкові реакції в щурів. Показано, що субстанція Э-38 стимулює всі види активності, зменшує відчуття страху і змінює емоційну сферу тварин, що свідчить про наявність у досліджуваної речовини анксиоактивуючої дії.

**Ключові слова:** похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, "відкрите поле", емоційно-поведінкові реакції.

### Вступ

Психофармакологічні засоби займають чинне місце в стандартних комплексах лікування психічних і багатьох соматичних патологій [Charney et al., 1999]. Порушення психіки

(емоційної сфери, інтелекту, сну тощо) негативно відображається на якості життя людини, його здоров'ї і здатності виконувати соціальні функції [Арушанян, Бейер, 2007]. Проблема ме-

дикаментозної оптимізації психічної діяльності лишається актуальною, оскільки більшість сучасних психотропних препаратів недостатньо ефективні, позбавлені вибіркової дії і мають велику кількість побічних ефектів [Charney et al., 1999]. За цих умов найбільш продуктивним шляхом пошуку речовин з психотропною дією є створення нових нейропсихотропних лікарських засобів [Воронина, 2003].

Тому нашу увагу привернули похідні 2-оксоіндолін-3-глюксилосилової кислоти. Глюксилосилова кислота та її похідні маловідомі й практично не вивчені. Однак в останні роки ця група біологічно активних сполук поглиблено досліджується, встановлена антигіпоксична активність на різних моделях гіпоксії, яка проявлялась у збільшенні тривалості життя експериментальних тварин і зменшенні накопичення недоокиснених продуктів метаболізму [Шевцов та ін., 2006]. При гострому стресі похідні 2-оксоіндоліну попереджали розвиток тріади Сельє, активацію процесів перекисного окиснення ліпідів і нормалізували антиоксидантний захист [Луценко та ін., 2007].

Відомо, що ступінь вираженості метаболічних змін в мозку при стресі залежить від типологічних особливостей реактивності організму, зокрема поведінкових реакцій [Августиневич и др., 2006; Wang et al., 2007; Sudakov et al., 1995]. Тому для оцінки нейротропної активності потенційних лікарських препаратів доцільним є проведення скринінгу похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилосилової кислоти в тесті "відкрите поле".

Мета роботи - вивчити зміни поведінково-емоційних реакцій у тесті "відкрите поле" під впливом нового похідного 2-оксоіндолін-3-глюксилосилової кислоти.

### Матеріали та методи

Експерименти виконані на 40 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, які знаходились в стандартних умовах віварію, по 6 тварин у клітці, при 12-годинному світловому режимі протягом двох тижнів до експерименту. Досліди проводили в першій половині дня.

Для дослідження використовували похідне 2-оксоіндоліну з умовними позначеннями  $\Theta$ -38. Субстанцію *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля та 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеременно за 3 години до початку першого тестування. Контрольній групі тварин вводили в такому ж об'ємі розчинник з емульгатором.

Емоційно-поведінкові реакції тварин оцінювали в тесті "відкрите поле" [Буреш и др., 1991]. Вона являє собою прямокутне поле 140 x 70 см, розділене на квадрати 10 x 10 см і освітлене

лампою 100 Вт. Передня частина камери прозора і через неї проводять спостереження. У тесті "відкрите поле" оцінювали поведінку, зумовлену розміщенням тварин у незнайомому відкритому просторі, втеча з якого неможлива. Для аналізу поведінки використовуються такі нейрофізіологічні показники: латентний період першого переміщення (сек.), кількість виходів до центру, амбулація (горизонтальна активність), кількість стійок (вертикальна активність), показники вегетативного балансу: кількість актів грумінгу і актів дефекації за кількістю фекальних болюсів [Маркель, Хусаинов, 1976]. Після уведення досліджуваної речовини оцінку зазначених параметрів проводили через 3, 24, 48 і 72 години.

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стюдента [Гельман, 2001].

### Результати. Обговорення

В умовах "відкритого поля" уведення розчинника і емульгатора (контрольна група), в усі досліджувані строки вірогідно не впливало на дослідницьку і рухову активність, а також на показники вегетативного балансу порівняно з показниками інтактних тварин.

При аналізі поведінкових реакцій щурів встановлено, що речовина  $\Theta$ -38 через 3 год. після її застосування суттєво змінювала емоційно-поведінкові реакції щурів (табл. 1). Час латентного періоду першого переміщення зменшився в 2 рази ( $p < 0,05$ ). При цьому кількість виходів до центру збільшилась в 4,5 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою тварин.

Через 24 і 48 годин після ін'єкції досліджуваної речовини також спостерігалось вірогідне зменшення часу латентного періоду першого переміщення. В ці строки, дослідницька активність характеризувалась збільшенням кількості виходів до центру в 4,7 рази ( $p < 0,001$ ) і в 3,6 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно, порівняно з контролем (див. табл. 1). В останній термін спостереження вірогідних змін часу латентного періоду першого переміщення і кількості виходів до центру "відкритого поля" не відмічалось, зазначені показники були на рівні показників контрольної групи тварин.

Через 3 год. після застосування похідного 3-оксоіндоліну суттєво змінились показники рухової активності дослідних тва-

**Таблиця 1.** Вплив похідного 2-оксоіндоліну на вегетативні реакції інтактних тварин в тесті "відкрите поле".

Групи тварин n = 10	Латентний період	Стойки	Виходи в центр	Болюси	Грумінг	Пересічені квадрати
1. На початку	1,2±0,37	19,6±2,18	2,0±0,33	2,2±0,31	5,61±0,66	99,8±9,48
2. Контроль	1,17±0,31	18,1±1,82	1,9±0,30	2,0±0,37	5,56±0,51	101±8,73
3. Після введення субстанції $\Theta$ -38 через 3 год.	0,6±0,10**	25,2±2,21**	8,6±0,90**	3,0±0,67	3,2±0,36**	182±20,9**
4. Після введення субстанції $\Theta$ -38, через 24 год.	0,6±0,09**	17,4±1,79	9,0±0,89**	3,1±0,54	1,8±0,18**	167±17,7**
5. Після введення субстанції $\Theta$ -38 через 48 год.	0,2±0,03**	15,8±2,03	6,8±0,74**	3,3±0,82	1,4±0,17**	169±18,6**
6. Після введення субстанції $\Theta$ -38 через 72 год.	1,2±0,09	5,6±0,66**	1,8±0,19	3,1±0,64	2,8±0,29**	80,8±10,1

**Примітка:** 1 - \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами; 2 - \*\*  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

рин, про що свідчило збільшення кількості перетнутих квадратів в 1,8 рази ( $p < 0,02$ ) і збільшення кількості вставань в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з таким у контролі (див. табл. 1).

У подальші терміни спостереження, через 24, 48 год., досліджувана речовина вірогідно стимулювала рухову активність порівняно з показниками контрольної групи щурів (див. табл. 1). При цьому через 72 год. не відмічалось вірогідних змін кількості перетнутих квадратів і вертикальної активності порівняно з контролем, тобто нормалізувалась дослідницька поведінка тварин. Поряд з дослідженням рухової активності орієнтовно-дослідницьких реакцій, реєстрували показники емоційності і тривожності за кількістю вмивань і числом фекальних шариків. Установлено, що через 3 год. після застосування досліджуваної субстанції зменшилась кількість активних грумінгів в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), через 24 год. - у 3,1 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. У подальші строки дослідження кількість вмивань лишалась вірогідно меншою порівняно з контрольним значенням. При цьому кількість болюсів через 3, 24, 48 годин вірогідно не змінювалось. Через 72 год. спостерігалось збільшення кількості болюсів у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем (див. табл. 1).

Таким чином, введення субстанції Э-38 характеризувалось змінами емоційно-поведінкових реакцій щурів у тесті "відкрите поле". Спостерігалось зменшення латентного періоду першого переміщення і збільшення кількості виходів у центр, що вказувало на зміну психофізіологічних показників тварин, які характеризували швидкість адаптації. Суттєве збільшення кількості амбуляцій і вертикальних вставань, яке

спостерігалось протягом 48 год. свідчить, що досліджуване похідне 2-оксоіндоліну, вочевидь, стимулює рухову і дослідницьку активність, тобто змінює "особовий портрет" досліджуваних тварин [Кременевская и др., 1991].

Слід відзначити, що зменшення частоти активних грумінгів, на фоні незмінної кількості болюсів, протягом усього терміну дослідження після введення речовини Э-38, вказує на достатню стійкість емоційної сфери тварин, зменшення рівня тривоги і жаху за емоційно-стрессового впливу [Шабанов, Роик, 2005].

Таким чином, отримані результати свідчать, що похідне 2-оксоіндоліну стимулює горизонтальну, вертикальну активність, адаптаційні можливості і зменшує відчуття страху у інтактних тварин, що свідчить про наявність у досліджуваної субстанції анксиоактивуючої дії [Епишина, 2006; Казакова и др., 2006].

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Субстанція Э-38 (похідне 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти), в дозі 12 мг/кг змінює поведінково-вегетативні реакції в інтактних щурів.

2. Субстанція Э-38 у тесті "відкрите поле" виявляє анксиоактивуючу дію, яка триває до 48 годин.

В наступних наших дослідженнях планується провести поглиблене дослідження нейротропної активності похідних 2-оксоіндолінів в інших психофізіологічних тестах і модельних системах.

### **Література**

- Августиневич Д.Ф., Коваленко И.Л., Корякина Л.А. Влияние однократного жесткого стресса на поведение самцов и самок мышей линий СВА/Лас и С57bl/6J //Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2006. - Т.92, №5. - С. 567-572.
- Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Хронобиологическое сходство специфического действия анксиолитических и антидепрессивных средств //Эксперим. и клинич. фармакология. - 2007. - Т.70, №5. - С. 52-58.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер с англ. Е.Н.Живописцевой /Под ред. А.С.Бутаева. - М.: Высш. шк., 1991. - 399 с.
- Воронина Т.А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия нейротропных препаратов //Эксперим. и клинич. фармакология. - 2003. - Т.66, №2. - С. 10-14.
- Выделение различных компонентов ориентировочной реакции крыс в условиях открытого поля /Кременевская С.И., Гельман В.Я., Зацепин Э.П., Колево С.М. //Физиол. журнал им. Сеченова. - 1991. - Т.77, №2. - С. 124-129.
- Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. - СПб: Питер, 2001. - 480 с.
- Епишина В.В. Сравнительное изучение психотропной активности гетероциклических производных ГАММА-аминомасляной и глютаминовой кислот: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.25 /Волг. гос. мед. университет. - Волгоград, 2006. - 25 с.
- Зв'язок "Структура-дія-активність" у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти /І.І.Шевцов, В.І.Березнякова, Е.Л.Торяник, С.В.Колісник /Медична хімія. - 2006. - Т.8, №1. - С. 67-71.
- Казакова С.Б., Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Влияние тамоксифена на тревожность у интактных и овариоэктомированных самок крыс //Эксперим. и клинич. фармакология. - 2007. - Т.70, №5. - С. 3-8.
- Маркель А.Л., Хусаинов Р.А. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста "открытого поля" //Журн. высш. нервн. деятельности. - 1976. - Т.26. - №6. - С. 13-14.
- Пошук біологічно-активних речовин зі стреспротективною активністю в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти /Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. //Вісник фармації. - 2007. - №3(51). - С. 67-69.
- Шабанов П.Д., Роик Р.О. Оценка активности антидепрессантов на модели депрессивноподобного состояния у крыс, вызванного ограничением социального опыта //Эксперим. и клинич. фармакология. - 2005. - Т.68, №3. - С. 11-15.
- Charney D.S., Nestler E.J., Bunney B.S. Neurobiology of mental illness. - N.Y.: Oxford University Press, 1999. - 276 p.
- Delta-sleep-inducing peptide sequels in the mechanisms of resistance to emotional stress /K.V.Sudakov, J.P.Coghlan, A.V.Kotov et al. //Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1995. - Vol.771. - P. 240-251.
- Effects of kaixinsan on behavior and expression of p-CREB in hippocampus of chronic stress rats /Wang J.L. Liu P., Tu H.H. et al. //Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. - 2007. - Vol. 32, №15. - P. 1555-1558.

### **ОЦЕНКА НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО 2-ОКСИИНДОЛИН-3-ГЛЮКОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕСТЕ "ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ"**

Луценко Р.В.

**Резюме.** В тесте "открытое поле" исследовано влияние производного 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты на эмоционально-поведенческие реакции у крыс. Показано, что субстанция Э-38 стимулирует все виды активности, уменьшает чувство страха и изменяет эмоциональную сферу животных, что свидетельствует о наличии у исследуемого вещества анксиоактивирующего действия.

**Ключевые слова:** производное 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты, "открытое поле", эмоционально-поведенческие реакции.

#### ESTIMATION OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACIDS' NEUROTROPE ACTIVITY IN THE "OPEN FIELD" TEST

Lutzenko R.V.

**Summary.** The influence of derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acids upon the emotion and behavior reactions of rats is investigated. It is shown that the substance E-38 causes stimulation of all kinds of activity, decreases feelings and changes of emotional status in the animals. This fact testified about presence in the researched matter anxiolytic action.

**Key words:** derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acids, "open field" test, emotion and behavior reactions.

УДК: 615.212.3

## ЛЕВОДОПА: МОЖЛИВІ ЗНЕБОЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З НЕНАРКОТИЧНИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Мамчур В.Й., Макаренко О.В.

Дніпропетровська державна медична академія (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49000)

**Резюме.** В роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення можливої знеболюючої активності антипаркінсонічного засобу (леводопи) у комбінації з ненаркотичними анальгетиками (диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб, паракоксиб та парацетамол). Встановлено, що леводопа та її комбінації з анальгетиками здатні впливати на формування центрального (модель електроподразнення кореня хвоста - реакція вокалізації) та периферичного (модель "оцтовокислих корчів") компоненту формування ноцицептивної відповіді у інтактних тварин. Найбільш ефективними знеболюючими властивостями володіють комбінації леводопи з такими анальгетиками, як парацетамол, німесулід та паракоксиб, що важливо враховувати при больовому синдромі різного генезу.

**Ключові слова:** знеболення, леводопа, анальгетики, паркінсонічний синдром.

### Вступ

Відомо, що проблема знеболення є однією з найбільш важливих у сучасній медицині, оскільки біль - це не тільки "ланцюговий пес здоров'я", який вказує на деякі неблагополуччя у діяльності організму, але і своєрідний емоційно-психологічний феномен, котрий суттєво впливає на всі аспекти життєдіяльності людини.

На сьогодні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) представляють собою групу лікарських засобів, котрі дуже широко використовують у клінічній практиці для знеболення, причому більшість з них можливо купувати в аптеці без рецепту. Так, за даними О.П.Вікторова (2002) більше 30 мільйонів людей у світі щоденно отримують НПЗЗ, при цьому 40% цих пацієнтів мають вік старше 60 років. З іншого боку, у людей такого вікового цензу також зустрічаються ряд супутніх чи основних захворювань, наприклад, з боку центральної нервової системи, порушення функції дихальної, серцево-судинної систем та ін. [Calatayud et al., 1999].

Одним з найбільш розповсюджених захворювань нейродегенеративної природи у людей похилого віку є хвороба Паркінсона (ХП) [Голубев, 1999], котра характеризується наявністю гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою та поступальною нестійкістю. Ключовим процесом, котрий призводить до загибелі нейронів при ХП, є накопичення у них білка альфасинуклеїну, котрий у нормі присутній у пресинаптичних закінченнях нейронів головного мозку. Важливу патогенетичну роль у процесі дегенерації відіграють порушення функціо-

нування мітохондрій та надлишкове утворення активних форм кисню (окислювальний стрес), збільшення внутріклітинної концентрації кальцію внаслідок впливу збільшеної кількості збуджуючих амінокислот (феномен ексайтотоксичності), запальна реакція мікроглії [Карабань, 2007; Протокол ведення больных, 2006].

Фармакотерапію, направлену на корекцію нейротрансмітерного дисбалансу, з певної точки зору можна вважати не тільки симптоматичною, але і патогенетичною. "Золотим стандартом" медикаментозного лікування ХП на тепер залишається замісна терапія леводоповмісними препаратами (сине-мет, наком, левоком, мадопар). Леводопа є найбільш ефективним засобом для лікування ХП, що може подовжувати тривалість життя. Однак, враховуючи особливості метаболізму леводопи, котра піддається "передчасним" біохімічним перетворенням поза мозком шляхом декарбоксілювання, трансамінування та метилування, леводопу як монопрепарат сьогодні практично не використовують. Для усунення "периферичних" дофамінергічних побічних явищ (ортостатична гіпотензія, нудота, порушення ритму серця), а також для зменшення потрібної дози, майже завжди леводопа призначається з інгібіторами периферичної дофа-декарбоксілази (карбідопою чи бенсеразидом) [Kaakkola, 1995]. Це дозволяє зменшити дозу та збільшити тривалість дії препарату.

Проте хворі на паркінсонізм часто скаржаться на біль різного генезу. Враховуючи, що хворі з паркінсонічним синдро-

Луценко Р.В.

**Резюме.** В тесте "открытое поле" исследовано влияние производного 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты на эмоционально-поведенческие реакции у крыс. Показано, что субстанция Э-38 стимулирует все виды активности, уменьшает чувство страха и изменяет эмоциональную сферу животных, что свидетельствует о наличии у исследуемого вещества анксиоактивирующего действия.

**Ключевые слова:** производное 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты, "открытое поле", эмоционально-поведенческие реакции.

#### ESTIMATION OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACIDS' NEUROTROPE ACTIVITY IN THE "OPEN FIELD" TEST

Lutzenko R.V.

**Summary.** The influence of derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acids upon the emotion and behavior reactions of rats is investigated. It is shown that the substance E-38 causes stimulation of all kinds of activity, decreases feelings and changes of emotional status in the animals. This fact testified about presence in the researched matter anxiolytic action.

**Key words:** derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acids, "open field" test, emotion and behavior reactions.

УДК: 615.212.3

## ЛЕВОДОПА: МОЖЛИВІ ЗНЕБОЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З НЕНАРКОТИЧНИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Мамчур В.Й., Макаренко О.В.

Дніпропетровська державна медична академія (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49000)

**Резюме.** В роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення можливої знеболюючої активності антипаркінсонічного засобу (леводопи) у комбінації з ненаркотичними анальгетиками (диклофенак натрію, німесулід, цефекоксид, парацетамол). Встановлено, що леводопа та її комбінації з анальгетиками здатні впливати на формування центрального (модель електроподразнення кореня хвоста - реакція вокалізації) та периферичного (модель "оцтовокислих корчів") компоненту формування ноцицептивної відповіді у інтактних тварин. Найбільш ефективними знеболюючими властивостями володіють комбінації леводопи з такими анальгетиками, як парацетамол, німесулід та парацетамол, що важливо враховувати при больовому синдромі різного генезу.

**Ключові слова:** знеболення, леводопа, анальгетики, паркінсонічний синдром.

### Вступ

Відомо, що проблема знеболення є однією з найбільш важливих у сучасній медицині, оскільки біль - це не тільки "ланцюговий пес здоров'я", який вказує на деякі неблагополуччя у діяльності організму, але і своєрідний емоційно-психологічний феномен, котрий суттєво впливає на всі аспекти життєдіяльності людини.

На сьогодні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) представляють собою групу лікарських засобів, котрі дуже широко використовують у клінічній практиці для знеболення, причому більшість з них можливо купувати в аптеці без рецепту. Так, за даними О.П.Вікторова (2002) більше 30 мільйонів людей у світі щоденно отримують НПЗЗ, при цьому 40% цих пацієнтів мають вік старше 60 років. З іншого боку, у людей такого вікового цензу також зустрічаються ряд супутніх чи основних захворювань, наприклад, з боку центральної нервової системи, порушення функції дихальної, серцево-судинної систем та ін. [Calatayud et al., 1999].

Одним з найбільш розповсюджених захворювань нейродегенеративної природи у людей похилого віку є хвороба Паркінсона (ХП) [Голубев, 1999], котра характеризується наявністю гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою та поступальною нестійкістю. Ключовим процесом, котрий призводить до загибелі нейронів при ХП, є накопичення у них білка альфасинуклеїну, котрий у нормі присутній у пресинаптичних закінченнях нейронів головного мозку. Важливу патогенетичну роль у процесі дегенерації відіграють порушення функціо-

нування мітохондрій та надлишкове утворення активних форм кисню (окислювальний стрес), збільшення внутріклітинної концентрації кальцію внаслідок впливу збільшеної кількості збуджуючих амінокислот (феномен ексайтотоксичності), запальна реакція мікроглії [Карабань, 2007; Протокол ведення больных, 2006].

Фармакотерапію, направлену на корекцію нейротрансмітерного дисбалансу, з певної точки зору можна вважати не тільки симптоматичною, але і патогенетичною. "Золотим стандартом" медикаментозного лікування ХП на тепер залишається замісна терапія леводоповмісними препаратами (сине-мет, наком, левоком, мадопар). Леводопа є найбільш ефективним засобом для лікування ХП, що може подовжувати тривалість життя. Однак, враховуючи особливості метаболізму леводопи, котра піддається "передчасним" біохімічним перетворенням поза мозком шляхом декарбоксілювання, трансамінування та метилування, леводопу як монопрепарат сьогодні практично не використовують. Для усунення "периферичних" дофамінергічних побічних явищ (ортостатична гіпотензія, нудота, порушення ритму серця), а також для зменшення потрібної дози, майже завжди леводопа призначається з інгібіторами периферичної дофа-декарбоксілази (карбідопою чи бенсеразидом) [Kaakkola, 1995]. Це дозволяє зменшити дозу та збільшити тривалість дії препарату.

Проте хворі на паркінсонізм часто скаржаться на біль різного генезу. Враховуючи, що хворі з паркінсонічним синдро-

мом постійно знаходяться на антипаркінсонічній терапії, для припинення болю різного генезу, необхідно знайти найбільш безпечний та ефективний анальгетик.

Метою нашої роботи була експериментальна оцінка дослідження центрального та периферичного компонентів в механізмі знеболюючої дії леводопа + карбідопи (Л) (50 мг/кг) у комбінації з найбільш розповсюдженими анальгетиками (диклофенаком натрію (10 мг/кг), німесулідом (40 мг/кг), целекоксибом (50 мг/кг), паракоксибом (0,8 мг/кг) та парацетамолом (150 мг/кг).

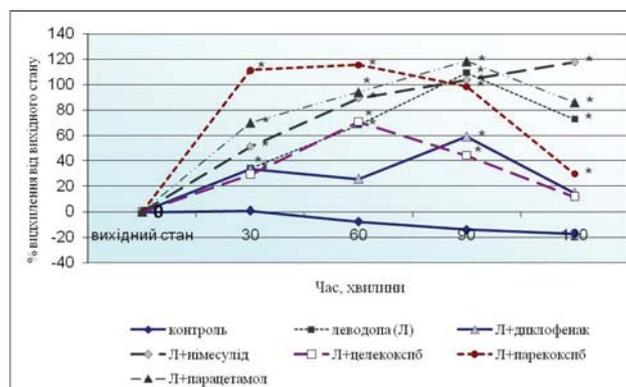
### Матеріали та методи

Досліди проведені на 42 білих щурах масою  $190 \pm 25$  г та 42 білих мишах масою  $21 \pm 0,5$  г, методом випадкової вибірки розділених на 7 груп (6 дослідних та 1 контрольну) по 6 тварин в кожній, що знаходяться в стандартних умовах віварію ДДМА [Кожем'якін та ін., 2002]. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводилися сталеві голчаті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хвилин після перорального введення досліджуваних препаратів та комбінацій за появою голосової реакції (писк, вокал) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1 [Макаренко, Мамчур, 2005].

Периферичний компонент болю оцінювали на моделі "оцтовокислих корчів" у мишей. Внутрішньоочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота - "корчів", які супроводжуються витяганням задніх кінцівок та вигинанням спини. Корчі викликають 0,6% розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньоочеревинно через 1 годину після перорального введення дослідного препарату та комбінації [Стефанов, 2001].

### Результати. Обговорення

Нами встановлено, що більшість комбінацій антипаркінсонічного засобу (леводопа+карбідопи) з НПЗЗ зберігають свою болезаспокійливу активність (рис. 1). Показано, що леводопа проявляла анальгетичний ефект поступово, з піком на 90 хвилини, де він складав 109,28% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками вихідного стану. У комбінації леводопа з диклофенаком натрію та целекоксибом болезаспокійливий ефект характеризувався середнім рівнем ефективності. Так, у комбінації Л+диклофенак натрію максимальна анальгетична активність спостерігалась на 90 хвилини та складала 59,11% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками вихідного стану, однак вже до 120 хвилини знижався у 1,5 рази у порівнянні з показниками 90 хвилини. Варто зазначити, що для комбінації Л+целекоксиб антиноцицептивна активність була виражена вже з 30 хвилини (+29,32% ( $p < 0,05$ )), мак-



**Рис. 1.** Динаміка змін порогу больового реагування (центральный компонент болю - реакція вокалізації) при електроподразненні кореня хвоста інтактних щурів під впливом леводопа у комбінації з НПЗЗ.

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  - по відношенню до порогу больової чутливості у вихідному стані.

**Таблиця 1.** Вплив леводопа у комбінації з анальгетиками на рівень болезаспокійливої дії на моделі "оцтовокислих корчів".

№ п/п	Комбінація	Доза, мг/кг	Кількість корчів	Анальгетична активність
1.	Контроль (фізіол. розчин)	10 г/0,1 мл	$46,66 \pm 4,27$	-
2.	Леводопа (Л)	50,0	$20,33^* \pm 1,64$	+56,42%
3.	Л + диклофенак	50,0 : 10,0	$13,33^* \pm 0,98$	+71,43%
4.	Л + німесулід	50,0 : 40,0	$11,66^* \pm 1,02$	+75,01%
5.	Л + целекоксиб	50,0 : 50,0	$13,66^* \pm 1,60$	+70,72%
6.	Л + паракоксиб	50,0 : 0,08	$16,16^* \pm 1,60$	+65,36%
7.	Л + парацетамол	50,0 : 150	$11,00^* \pm 1,82$	+76,42%

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  - відмінності вірогідні по відношенню до контролю.

симальна - на 60 хвилини (+70,67% ( $p < 0,05$ )) та незначно знизилась до 90 хвилини (+44,16% ( $p < 0,05$ )) у порівнянні з показниками вихідного стану (рис. 1).

Звертає на себе увагу той факт, що анальгетичний потенціал комбінацій Л+німесулід, Л+паракоксиб та Л+парацетамол був значно вищим. Так, максимальна знеболююча активність у комбінації Л+паракоксиб спостерігалась: на 30 хвилини (+111,39% ( $p < 0,05$ )), на 60 хвилини (+115,54% ( $p < 0,05$ )) та до 90 хвилини знижувалась до 98,44% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками вихідного стану.

Цікаві результати спостерігаються у комбінації Л+парацетамол: поріг больового реагування збільшувався з  $3,50 \pm 0,36$  на 30 хвилини до  $4,00 \pm 0,34$  на 60 хвилини та до  $4,50 \pm 0,25$  на 90 хвилини, що у порівнянні з показниками групи контролю відповідає збільшенню анальгетичної активності на 72,41% ( $p < 0,05$ ), на 115,05% ( $p < 0,05$ ) та на 160,11% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Крім того, для комбінації Л+німесулід спостерігається більш тривала знеболююча активність: так, поріг больового реагування (реакція вокалізації) на поступове збільшення електророздраження кореня хвоста збільшувався з  $1,76 \pm 0,09$  до  $3,83 \pm 0,30$  (показники вихідного стану та на 120 хвилини відповідно), що відповідало антиноцицептивній активності у 51,13% ( $p < 0,05$ ) на 30 хвилини, у 89,20% ( $p < 0,05$ ) на 60 хвилини,

103,40% ( $p < 0,05$ ) на 90 хвилині та у 117,61% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок, що в умовах проведення наших експериментів анальгетичну активність виявляють всі досліджувані комбінації.

Вивчення антиноцицептивних властивостей комбінацій, котрі досліджувались, показало наявність у них певного знеболюючого ефекту при хімічному подразненні, що відображено в табл. 1. При аналізі отриманих результатів нами встановлено, що леводопа у дозі 50,0 мг/кг сама по собі володіє знеболюючою активністю: кількість корчів складала  $20,33 \pm 1,64$  ( $p < 0,05$ ), що у порівнянні з показниками групи контролю ( $46,66 \pm 4,27$ ) складало 56,42% анальгетичної активності.

Як зазначено нами, більш суттєві зміни спостерігаються при сумісному використанні леводопи та анальгетиків. Так, анальгетична активність для комбінацій Л+диклофенак та Л+целестексид складала 71,43% ( $p < 0,05$ ) та 70,72% ( $p < 0,05$ ) відповідно у порівнянні з показниками групи контролю.

Під впливом комбінації Л+німесулід та Л+парацетамол кількість корчів складала  $11,66 \pm 1,02$  ( $p < 0,05$ ) та  $11,00 \pm 1,82$  ( $p < 0,05$ ), що у порівнянні з показниками групи контролю відповідало знеболюючій активності у +75,01% та +76,42% відповідно. Антиноцицептивний потенціал комбінації Л+парексид має проміжний показник (+65,36% ( $p < 0,05$ )).

Таким чином, всі комбінації, котрі вивчалися, характеризувалися здатністю впливати на периферичний компонент формування больової реакції при моделюванні її хімічним подразненням.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. В роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення можливої знеболюючої активності антипаркінсонічного засобу (леводопа) у комбінації з ненаркотичними анальгетиками. На основі отриманих результатів встановлено: під впливом леводопи та її комбінацій з ненаркотичними анальгетиками формується центральний компонент антиноцицептивної відповіді при електроподразненні кореня хвоста у щурів (реакція вокалізації) у порівнянні з показниками вихідного стану. Досліджені комбінації по інтенсивності знеболюючої активності можна розташувати у наступному порядку: Л+парексид > Л+парацетамол > Л+німесулід > Леводопа > Л+целестексид > Л+диклофенак.

2. За здатністю знижувати кількість "корчів", викликаних 0,6% розчином оцтової кислоти, досліджені комбінації проявили дещо суперечливі результати та розташувались у наступному порядку: Л+парацетамол > Л+німесулід > Л+диклофенак > Л+целестексид > Л+парексид > Леводопа.

Таким чином, у залежності від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді на фоні леводопотерапії можна рекомендувати різні знеболюючі засоби. Ми, вважаємо, що певний інтерес представляє дослідження змін знеболюючого потенціалу даних комбінацій на фоні паркінсонічного синдрому по типу каталепсії (пригнічення дофамінергічної нейросинаптичної передачі) та по типу тремору (активація холінергічної нейросинаптичної передачі), що і стане метою наших наступних досліджень.

## Література

- Викторов А.П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харибдой? //Укр. ревматол. журнал. - 2002. - №4. - С 2-22.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. - М.: Медпресс, 1999. - 416 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) /За ред. О.В.Стефанова. - К.: видавничий дім "Авіцена", 2001. - С. 300-301.
- Карабань И.Н. Рациональная фармакотерапия при болезни Паркинсона. - М.: Издательство НЬЮДИАМЕД, 2006. - 184 с.
- Entacapone in combination with standard or controlled-release levodopa/carbidopa: A clinical and pharmacokinetic study in patients with Parkinson's disease / Kaakkola S., Ieravainen H., Naukkarinen T. et al. / Eur. J. of Neurology. - 1995. - Vol.2. - P. 341-347.
- Improvement of tremor in Parkinson's disease /T.Calatayud, M.Diaz, J.M.Mongelos, C.Gozalez //XIII International Congress on Parkinson's Disease. - Vancouver, Canada, 1999.
- Как оправдать ожидания врача и пациента? //Здоров'я України. - №6/1 (додатковий). - 2007. - С. 21-22.
- Макаренко О.В., Мамчур В.И. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену //Медичні перспективи. - 2005. - Том X, №4. - С. 16-20.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайретдинова. - К., 2002. - 155 с.
- Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона.

## ЛЕВОДОПА: ВОЗМОЖНЫЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СВОЙСТВА В КОМБИНАЦИИ С НЕНАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Мамчур В.И., Макаренко О.В.

**Резюме.** В работе проанализировано теоретическое и экспериментальное решение возможной обезболивающей активности антипаркинсонического средства (леводопы) в комбинации с ненаркотическими анальгетиками (диклофенак натрия, нимесулид, целестексид, парексид и парацетамол). Установлено, что леводопа и ее комбинации с анальгетиками способны влиять на формирование центрального (модель электрораздражения корня хвоста - реакция вокализации) и периферического (модель "уксуснокислых корчей") компонента формирования ноцицептивного ответа у интактных животных. Наиболее эффективным обезболивающим обладают комбинации леводопы с такими анальгетиками, как парацетамол, нимесулид и парексид, что важно учитывать при болевом синдроме разного генеза.

**Ключевые слова:** обезболивание, леводопа, анальгетики, паркинсонический синдром.

## L-DOPA: POSSIBLE ANTINOCICEPTIVE PROPERTIES IN COMBINATION WITH NONARCOTIC ANALGESICS

Мамчур В.И., Макаренко О.В.

**Summary.** In the work the theoretical and experimental decision of possible analgesic activity of antiparkinsonik drug (L-DOPA) in combination with nonarcotic analgesics (Diklofenak, Nimesulide, Celecoxibe, Parecoxibe and Acetominophene) is analyzed. It is set,

that L-DOPA and its combinations with analgesics are able to form the central and peripheral parts of nociceptive answer in rats. The most effective like pain relieving drugs are L-DOPA combined with some analgesics - Acetaminophene, Nimesulide and Parecoxibe. This fact must be calculated in the treatment of pain syndrome with different genesis.

**Key words:** pain, L-DOPA, analgesics, Parkinson's syndrome.

УДК: 616.61-004:616.611-002.2

## РОЛЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Ромасько Н.В., Рябова О.О.

Кафедра фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 27, м. Харків, Україна, 61057)

**Резюме.** В статті наведені результати дослідження вмісту в сироватці крові про- і протизапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит. Вивчена роль ІЛ-1 та ІЛ-10 в розвитку та прогресуванні хронічної ниркової недостатності. Розглянуто зміну співвідношення ІЛ-1 та ІЛ-10 як індукторів клітинного і гуморального імунітету по мірі прогресування захворювання.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність, про- та протизапальні цитокіни.

### Вступ

Розвиток хронічного захворювання нирок, а саме хронічного гломерулонефриту (ХГН), обумовлений надходженням в клубочок моноцитів/макрофагів в самому початку запалення. Джерелами продукції цитокінів (ЦТ) стають активовані клітини клубочкового інфільтрату та, у меншій мірі, мезангіальні клітини. ЦТ, після надходження в загальний кровотік, у свою чергу активують клітини запальної та імунної системи [Ковальчук и др., 2001]. Таким чином за рівнем ЦТ у сироватці крові з певною часткою впевненості можна судити про перебіг запального процесу. При адекватній запальній відповіді прозапальні ЦТ грають локальну захисну роль, оскільки забезпечують рекрутування в осередок інфекції ефекторних клітин, стимулюють їх фагоцитарну, бактерицидну активність і запускають антигенспецифічну імунну відповідь, що в сукупності сприяє елімінації патогена. Проте, надмірна і генералізована продукція прозапальних ЦТ приводить до розвитку органних дисфункцій.

Одночасно за принципом зворотного зв'язку відбувається активація синтезу протизапальних ЦТ. Різні за своїм походженням ЦТ взаємозв'язані і взаємодіють між собою. Поряд з позитивним взаємовпливом мають місце інгібіруючі ефекти, які забезпечують, наприклад, переважання клітинного або гуморального імунітету. Враховуючи множинність, а також синергізм і плейотропність ефектів ЦТ [Ракитянська, Рябов, 1998], одномоментна оцінка рівня декількох ЦТ може виявитися найкоректнішою.

**Мета:** вивчити роль про- і протизапальних ЦТ у хворих на ХГН у формуванні хронічної ниркової недостатності (ХНН) на прикладі прозапального ЦТ - ІЛ-1 та антизапального ЦТ - ІЛ-10.

### Матеріали та методи

Нами обстежено 95 хворих на ХГН: 55 (57,8%) чоловіків і 40 (42,2%) жінок віком від 15 до 72 років. Контрольну групу склали 24 чоловіка у віці від 17 до 42 років. Хворі були розділені на наступні групи: 1 група - 47 (49,5%) хворих ХГН із збереженою функцією нирок; 2 група - 48 (50,5%) хворих ХГН

з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). 2 групу розділено на дві підгрупи залежно від ступеня ХНН: до групи 2А увійшло 27 хворих з ХНН I ст., групу 2Б склав 21 хворий з ХНН II ст. 3 група - контрольна.

Діагноз ХГН встановлювався на підставі скарг хворих, даних анамнезу, об'єктивного і лабораторних методів дослідження. В 1 групі рівень добової протеїнурії (ДП), загального білка (ЗБ) і всі показники у хворих в групах 2А, 2Б статистично значущо відрізнялися від контрольної групи (табл. 1). При цьому ДП в групах 2А і 2Б перевищувала цей показник в 1 групі, але у хворих з ХНН I ст. була в 2,9 рази вище, ніж у хворих з ХНН II ст. ( $p^*=0,0001$ , де  $p^*$  - достовірність відмінностей між групами пацієнтів). У хворих з ХНН рівень ЗБ був нижчим, ніж в 1 групі та в 1,03 рази вищим, ніж у хворих з ХНН I ст. ( $p^*=0,003$ ). Вміст в сироватці крові креатиніну і сечовини у хворих з ХНН II ст. були в 3,46 ( $p^*=0,0001$ ) і 1,97 ( $p^*=0,004$ ) рази відповідно вищими, ніж у хворих з ХНН I ст. Фільтрація і реабсорбція були статистично значущо менше у хворих з ХНН II ст. ( $p^*=0,0001$  для обох показників).

Всім хворим проводилось кількісне визначення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 в сироватці крові твердофазним імуноферментним методом з використанням пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту за допомогою наборів реагентів ProCon ІЛ-1 $\beta$  (Санкт-Петербург) і ІЛ-10 ELISA (IBL, Hamburg). Для представлення даних використані методи описової статистики, для порівняння вибірок застосовувалися методи непараметричної статистики (критерії Колмогорова-Смірнова і Манна-Уїтні) в програмному середовищі "Statistica 6.0". Результати представлені у вигляді  $M(m)$ , де  $M$  - середні значення,  $m$  - стандартне відхилення і медіан ( $Me$ ). Для перевірки достовірності даних використовувався точний метод Фішера.

### Результати. Обговорення

Концентрація ЦТ в сироватці крові хворих на ХГН статистично значущо перевищувала ці показники в контрольній групі: ІЛ-1 був вищим в 2,19 рази, а рівень ІЛ-10 - в 2,65

that L-DOPA and its combinations with analgesics are able to form the central and peripheral parts of nociceptive answer in rats. The most effective like pain relieving drugs are L-DOPA combined with some analgesics - Acetaminophene, Nimesulide and Parecoxibe. This fact must be calculated in the treatment of pain syndrome with different genesis.

**Key words:** pain, L-DOPA, analgesics, Parkinson's syndrome.

УДК: 616.61-004:616.611-002.2

## РОЛЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Ромасько Н.В., Рябова О.О.

Кафедра фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 27, м. Харків, Україна, 61057)

**Резюме.** В статті наведені результати дослідження вмісту в сироватці крові про- і протизапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит. Вивчена роль ІЛ-1 та ІЛ-10 в розвитку та прогресуванні хронічної ниркової недостатності. Розглянуто зміну співвідношення ІЛ-1 та ІЛ-10 як індукторів клітинного і гуморального імунітету по мірі прогресування захворювання.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність, про- та протизапальні цитокіни.

### Вступ

Розвиток хронічного захворювання нирок, а саме хронічного гломерулонефриту (ХГН), обумовлений надходженням в клубочок моноцитів/макрофагів в самому початку запалення. Джерелами продукції цитокінів (ЦТ) стають активовані клітини клубочкового інфільтрату та, у меншій мірі, мезангіальні клітини. ЦТ, після надходження в загальний кровотік, у свою чергу активують клітини запальної та імунної системи [Ковальчук и др., 2001]. Таким чином за рівнем ЦТ у сироватці крові з певною часткою впевненості можна судити про перебіг запального процесу. При адекватній запальній відповіді прозапальні ЦТ грають локальну захисну роль, оскільки забезпечують рекрутування в осередок інфекції ефекторних клітин, стимулюють їх фагоцитарну, бактерицидну активність і запускають антигенспецифічну імунну відповідь, що в сукупності сприяє елімінації патогена. Проте, надмірна і генералізована продукція прозапальних ЦТ приводить до розвитку органних дисфункцій.

Одночасно за принципом зворотного зв'язку відбувається активація синтезу протизапальних ЦТ. Різні за своїм походженням ЦТ взаємозв'язані і взаємодіють між собою. Поряд з позитивним взаємовпливом мають місце інгібуючі ефекти, які забезпечують, наприклад, переважання клітинного або гуморального імунітету. Враховуючи множинність, а також синергізм і плейотропність ефектів ЦТ [Ракитянська, Рябов, 1998], одномоментна оцінка рівня декількох ЦТ може виявитися найкоректнішою.

**Мета:** вивчити роль про- і протизапальних ЦТ у хворих на ХГН у формуванні хронічної ниркової недостатності (ХНН) на прикладі прозапального ЦТ - ІЛ-1 та антизапального ЦТ - ІЛ-10.

### Матеріали та методи

Нами обстежено 95 хворих на ХГН: 55 (57,8%) чоловіків і 40 (42,2%) жінок віком від 15 до 72 років. Контрольну групу склали 24 чоловіка у віці від 17 до 42 років. Хворі були розділені на наступні групи: 1 група - 47 (49,5%) хворих ХГН із збереженою функцією нирок; 2 група - 48 (50,5%) хворих ХГН

з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). 2 групу розділено на дві підгрупи залежно від ступеня ХНН: до групи 2А увійшло 27 хворих з ХНН І ст., групу 2Б склав 21 хворий з ХНН ІІ ст. 3 група - контрольна.

Діагноз ХГН встановлювався на підставі скарг хворих, даних анамнезу, об'єктивного і лабораторних методів дослідження. В 1 групі рівень добової протеїнурії (ДП), загального білка (ЗБ) і всі показники у хворих в групах 2А, 2Б статистично значущо відрізнялися від контрольної групи (табл. 1). При цьому ДП в групах 2А і 2Б перевищувала цей показник в 1 групі, але у хворих з ХНН І ст. була в 2,9 рази вище, ніж у хворих з ХНН ІІ ст. ( $p^*=0,0001$ , де  $p^*$  - достовірність відмінностей між групами пацієнтів). У хворих з ХНН рівень ЗБ був нижчим, ніж в 1 групі та в 1,03 рази вищим, ніж у хворих з ХНН І ст. ( $p^*=0,003$ ). Вміст в сироватці крові креатиніну і сечовини у хворих з ХНН ІІ ст. були в 3,46 ( $p^*=0,0001$ ) і 1,97 ( $p^*=0,004$ ) рази відповідно вищими, ніж у хворих з ХНН І ст. Фільтрація і реабсорбція були статистично значущо менше у хворих з ХНН ІІ ст. ( $p^*=0,0001$  для обох показників).

Всім хворим проводилось кількісне визначення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 в сироватці крові твердофазним імуноферментним методом з використанням пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту за допомогою наборів реагентів ProCon ІЛ-1 $\beta$  (Санкт-Петербург) і ІЛ-10 ELISA (IBL, Hamburg). Для представлення даних використані методи описової статистики, для порівняння вибірок застосовувалися методи непараметричної статистики (критерії Колмогорова-Смірнова і Манна-Уїтні) в програмному середовищі "Statistica 6.0". Результати представлені у вигляді  $M(m)$ , де  $M$  - середні значення,  $m$  - стандартне відхилення і медіан ( $Me$ ). Для перевірки достовірності даних використовувався точний метод Фішера.

### Результати. Обговорення

Концентрація ЦТ в сироватці крові хворих на ХГН статистично значущо перевищувала ці показники в контрольній групі: ІЛ-1 був вищим в 2,19 рази, а рівень ІЛ-10 - в 2,65

**Таблиця 1.** Рівні добової протеїнурії (ДП) та загального білку (ЗБ), показники концентраційно-фільтраційної і азотовидільної функції нирок у обстежених хворих.

Показник	Групи			
	1	2А	2Б	3
Добова протеїнурія (г/л)	0,7 (0,9) p=0,0001	1,5 (0,4) p=0,0001	0,7 (0,6) p=0,0001	Немає
Загальний білок (г/л)	69,3 (9,4) p=0,002	66,4 (3,2) p=0,0001	65,6 (8,0) p=0,0001	76,7 (3,3)
Креатинін (ммоль/л)	0,07 (0,02)	0,21 (0,08) p=0,0001	0,66 (0,03) p=0,0001	0,066 (0,004)
Сечовина (ммоль/л)	5,8 (2,0) p=0,0002	13,5 (3,4) p=0,0001	25,6 (6,8) p=0,0001	4,6 (0,6)
Фільтрація (мл/мин)	104,3 (20,9)	60,9 (6,7) p=0,0001	21,2 (11,3) p=0,0001	102,7 (2,9)
Реабсорбція (%)	98,4 (0,7)	97,4 (1,3) p=0,0001	93,3 (2,3) p=0,0001	99,0 (0,6)

**Примітка:** p - вірогідність відмінностей в порівнянні з контрольною групою.

рази (табл. 2). Слід відзначити, що у пацієнтів із збереженою функцією нирок медіана ІЛ-1 була в 1,11 рази статистично значущо (p\*=0,0005) нижче, ніж у хворих з ХНН, тоді як медіана ІЛ-10 була в 1,41 рази була статистично значущо (p\*=0,0002) вище у пацієнтів із збереженою нирковою функцією. Крім того, виявлено реципрокне взаємовідношення про- і протизапальних ЦТ залежно від ступеня ХНН. Знайдена тенденція до збільшення центральних значень ІЛ-1 у пацієнтів з більш високим ступенем ХНН на тлі тенденції до зниження центральних значень ІЛ-10 у цих же пацієнтів.

При проведенні аналізу співвідношення середніх значень ІЛ-1 до ІЛ-10 виявлено зменшення цього коефіцієнту в 1,2 рази у хворих із збереженою функцією нирок в порівнянні з контрольною групою. У групах хворих з ХНН цей показник стає вищим за контрольні значення в 1,42 рази. По мірі зростання ступеня важкості ХНН коефіцієнт співвідношення ІЛ-1/ІЛ-10 збільшується і у хворих з ХНН II ст. в 1,38 рази вище, ніж у хворих з ХНН I ст.

Підвищення рівня як про- так і протизапальних ЦТ в сироватці крові у всіх пацієнтів з ХГН в порівнянні з контрольною групою указує на надмірну активацію клітин моноцитарно/макрофагального ряду, що здійснюють першу запальну лінію захисту організму, а також є одними з основних кліток у складі інфільтрату ниркових клубочків. Прозапальний вплив підвищеного рівня ІЛ-1 реалізується через стимуляцію синтезу простагландинів, активацію фагоцитозу та дегрануляцію огрядних клітин, генерацію супероксид-радикалів, збільшення прокоагулянтної активності крові. ІЛ-1 активує посилення транскрипції молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1, LFA-1, MAC-1, які вносять істотний внесок в інфільтрацію клубочків моноцитами, лімфоцитами і стимулюють мезангіальну проліферацію [Landray, Wheeler, 2004]. В цьому процесі також беруть участь інші прозапальні ЦТ: фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерферон  $\gamma$  (ІНФ- $\gamma$ ), ІЛ-6, продукцію яких посилює ІЛ-1. Позитивна кореля-

ційна залежність цих ЦТ з посиленням експресії ICAM-1 і кількістю гломерулярних моноцитів/макрофагів була доведена експериментально [Fujinaka et al., 1997]. Все це сприяє розвитку ексудативної і проліферативної складових запальної реакції.

ІЛ-1 за принципом негативного зворотного зв'язку через підвищення експресії рецепторів до ІЛ-2 запускає синтез Т-лімфоцитами-хелперами 2 типу протизапального ЦТ ІЛ-10, який є універсальним інгібітором всіх ЦТ. ІЛ-10 пригнічує секрецію ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ФНП, колонієстимулюючих чинників, токсичних радикалів кисню, реактивних азотних посередників і простагландину E2 [El-Shemi et al., 2004]. ІЛ-10 також інгібує антигенпрезентуючу функцію макрофагів, таким чином, пригнічуючи клітинний і стимулюючи гуморальний імунітет.

Підвищення рівня ІЛ-10 є захисною реакцією, направленою на зменшення пошкоджувальної дії прозапальних ЦТ на клубочок. Проте при надмірному або пролонгованому виробленні ЦТ захисний механізм активації змінюється ушкоджувальним, оскільки ЦТ займають одне з провідних місць в регуляції проліферації як гломерулярних клітин, так і компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [Schocklmann et al., 1999]. Важливу роль в розвитку і прогресуванні нефросклерозу грає баланс між накопиченням компонентів ЕЦМ та його деградацією [Sterzel et al., 2000]. ІЛ-1 запускає і підтримує проліферацію мезангіальних клітин клубочка [Ярлін, 1997], а також активує у середовищі запалення синтез колагену III і IV типів (невластивих нормальному мезангіуму) та фібронектина, що супроводжується посиленням продукції ЕЦМ.

ІЛ-10, навпаки, пригнічує клітинну проліферацію і в клубочку, і в інтерстиції за рахунок зменшення синтезу ІЛ-1 моноцитами/макрофагами [Ковальчук и др., 2001], проте ІЛ-10 може через зменшення синтезу ІНФ- $\gamma$  пригнічувати вивільнення металопротеїназ з макрофагів, а також стимулювати синтез тканинного інгібітору металопротеїнази-1 моноцитами, що уповільнює деградацію ЕЦМ [Marti, 2000]. Як було показано в роботі І.А.Ракитянської і С.І.Рябової (1998) швидкість склерозування клубочку залежить від інтенсивності проліферації лімфоцитів, функціональна активність яких виснажується у міру прогресування ХГН.

Таким чином, зменшення синтезу ІЛ-10 Т-лімфоцитами-хелперами 2 типу на тлі збереженого і навіть підвищеного синтезу ІЛ-1 не тільки клітинами інфільтрату, але і фібробластами, створює умови для склерозування клубочка, що і

**Таблиця 2.** Вміст ЦТ в сироватці крові (пкг/мл) та коефіцієнт співвідношення ІЛ-1/ІЛ-10 у хворих ХГН.

Група	ІЛ-1		ІЛ-10		ІЛ-1/ІЛ-10
	М (m)	Me	М (m)	Me	
1	63,3 (65,5) p=0,0001	33,6	76,3 (111,6) p=0,0001	32,7	1,03
2	52,3 (51,5) p=0,006	37,4	33,6 (35,7) p=0,006	21,1	1,77
2А	52,4 (47,6) p=0,006	36,4	35,0 (31,1) p=0,02	23,6	1,54
2Б	52,1 (57,4) p=0,002	41,5	31,8 (41,7) p=0,005	19,5	2,13
3	22,7 (23,4)	15,3	13,6 (14,7)	12,3	1,24

**Примітка:** p - вірогідність відмінностей в порівнянні з контрольною групою.

підтверджується виявленими нами тенденціями до зміни рівня ЦТ при прогресуванні ХНН.

В даний час прийнято вважати, що ЦТ, які продукуються Т-лімфоцитами-хелперами 1 і 2 типів, взаємодіють як аутокринні та взаємопригнічуючі чинники. ІЛ-1 через посилення продукції ІЛ-2 та ІЛ-12 активує Т-лімфоцитами-хелперами 1 типу, які регулюють клітинну імунну відповідь. ІЛ-10 продукується, головним чином, Т-лімфоцитами-хелперами 2 типу, які забезпечують гуморальний імунітет, і пригнічує функцію Т-лімфоцитами-хелперами 1 типу. Дисбаланс між ЦТ визначає переважаючу спрямованість розвитку патологічного процесу [Chun Soo Lim et al., 2001]. Виявлене нами зменшення співвідношення ІЛ-1 до ІЛ-10 у хворих ХГН із збереженою функцією нирок в порівнянні з контролем свідчить про переважну роль гуморального імунітету в розвитку ХГН. Збільшення цього показника у міру розвитку і посилення ступеня тяжкості ХНН дозволяє припустити, що провідну роль в розвитку склерозу

клубочків грають клітинні механізми імунітету.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Для хворих на ХГН є характерним підвищення вмісту в сироватці крові як прозапального ЦТ - ІЛ-1, так і протизапального ЦТ - ІЛ-10.

2. Підчас прогресування ХГН відбувається зміна спрямованості активності імунітету на користь переважання клітинного.

3. По мірі розвитку ХНН виявлені реципрокні зміни співвідношення про- і протизапальних ЦТ: тенденція до збільшення рівня ІЛ-1 та зниження ІЛ-10. Подальше вивчення ролі ЦТ в розвитку і прогресуванні різних клінічних форм ХГН дозволить оптимізувати критерії діагностики захворювання і дасть підґрунтя для розробки нових методів лікування ХГН.

### Література

- Ракитянская И.А. Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение II //Нефрология. - 1998. - Т.1, №2. - С. 30-36.
- Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа /Л.В.Ковальчук, Л.В.Ганковская, М.В.Хорева, Е.В.Соколова. - М.: Российский государственный медицинский университет, 2001. - 81 с.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии //Иммунология. - 1997. - №5. - С. 7-13.
- Chun Soo Lim, Shouhuan Zheng at all. Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy //Nephrol Dial Transplant. - 2001. - №16. - P. 269-275.
- Crucial role of CD-8 positive lymphocytes in glomerular expression ICAM-1 and cyticines in crescentic glomerulonephrities of WKY rats /Fujinaka H., Yamamoto T., Feng L. et al. //Immunol. - 1997. - Vol.10. - P. 4978-4983.
- Landray M.J., Wheeler D.C. Inflammation, endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study //Am. J. Kidney Dis. - 2004. - №43(2). - P. 244-253.
- Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions // Press. Med. - 2000. - Vol.29, №14. - P. 811-817.
- Schocklmann H.O., Lang S., Sterzel B. Regulation of mesangial cell proliferation //Kidney Int. - 1999. - Vol.56, №4. - P. 1199-1207.
- Sterzel R.B., Hartner A., Schlotzer-Schrehardt U. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture //Kidney Int. - 2000. - Vol.58, №4. - P. 1588-1602.
- Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by interleukin-10 gene transfer /El-Shemi A.G., Fujinaka H., Matsuki A. et al. //Kidney Int. - 2004. - Vol.65, №4. - P. 1280-1289.

### РОЛЬ ПРО- И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

**Ромасько Н.В., Рябова О.А.**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования содержания в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим гломерулонефритом. Изучена роль ИЛ-1 и ИЛ-10 в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности. Рассмотрено изменение соотношения ИЛ-1 и ИЛ-10 как индукторов клеточного и гуморального иммунитета по мере прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, про- и противовоспалительные цитокины.

### THE ROLE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

**Romasko N.V., Ryabova O.A.**

**Summary.** The results of evaluation of pro- and anti-inflammatory cytokines' level in the blood serum of patients with chronic glomerulonephritis are presented in the article. The role of IL-1 and IL-10 in development and progress of kidney failure was studied. Changes of IL-1 attitude towards IL-10 as inducers of cellular and humoral immunity in the course of the disease were estimated in the work.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, pro- and anti-inflammatory cytokines.

УДК: 615.22:616.12-005.4

### ДИНАМІКА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

**Яковлева О.О., Новосад А.В.**

підтверджується виявленими нами тенденціями до зміни рівня ЦТ при прогресуванні ХНН.

В даний час прийнято вважати, що ЦТ, які продукуються Т-лімфоцитами-хелперами 1 і 2 типів, взаємодіють як аутокринні та взаємопригнічуючі чинники. ІЛ-1 через посилення продукції ІЛ-2 та ІЛ-12 активує Т-лімфоцитами-хелперами 1 типу, які регулюють клітинну імунну відповідь. ІЛ-10 продукується, головним чином, Т-лімфоцитами-хелперами 2 типу, які забезпечують гуморальний імунітет, і пригнічує функцію Т-лімфоцитами-хелперами 1 типу. Дисбаланс між ЦТ визначає переважаючу спрямованість розвитку патологічного процесу [Chun Soo Lim et al., 2001]. Виявлене нами зменшення співвідношення ІЛ-1 до ІЛ-10 у хворих ХГН із збереженою функцією нирок в порівнянні з контролем свідчить про переважну роль гуморального імунітету в розвитку ХГН. Збільшення цього показника у міру розвитку і посилення ступеня тяжкості ХНН дозволяє припустити, що провідну роль в розвитку склерозу

клубочків грають клітинні механізми імунітету.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Для хворих на ХГН є характерним підвищення вмісту в сироватці крові як прозапального ЦТ - ІЛ-1, так і протизапального ЦТ - ІЛ-10.

2. Підчас прогресування ХГН відбувається зміна спрямованості активності імунітету на користь переважання клітинного.

3. По мірі розвитку ХНН виявлені реципрокні зміни співвідношення про- і протизапальних ЦТ: тенденція до збільшення рівня ІЛ-1 та зниження ІЛ-10. Подальше вивчення ролі ЦТ в розвитку і прогресуванні різних клінічних форм ХГН дозволить оптимізувати критерії діагностики захворювання і дасть підґрунтя для розробки нових методів лікування ХГН.

### Література

- Ракитянская И.А. Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение II //Нефрология. - 1998. - Т.1, №2. - С. 30-36.
- Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа /Л.В.Ковальчук, Л.В.Ганковская, М.В.Хорева, Е.В.Соколова. - М.: Российский государственный медицинский университет, 2001. - 81 с.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии //Иммунология. - 1997. - №5. - С. 7-13.
- Chun Soo Lim, Shouhuan Zheng et al. Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy //Nephrol Dial Transplant. - 2001. - №16. - P. 269-275.
- Crucial role of CD-8 positive lymphocytes in glomerular expression ICAM-1 and cytokines in crescentic glomerulonephritides of WKY rats /Fujinaka H., Yamamoto T., Feng L. et al. //Immunol. - 1997. - Vol.10. - P. 4978-4983.
- Landray M.J., Wheeler D.C. Inflammation, endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study //Am. J. Kidney Dis. - 2004. - №43(2). - P. 244-253.
- Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions // Press. Med. - 2000. - Vol.29, №14. - P. 811-817.
- Schocklmann H.O., Lang S., Sterzel B. Regulation of mesangial cell proliferation //Kidney Int. - 1999. - Vol.56, №4. - P. 1199-1207.
- Sterzel R.B., Hartner A., Schlotzer-Schrehardt U. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture //Kidney Int. - 2000. - Vol.58, №4. - P. 1588-1602.
- Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by interleukin-10 gene transfer /El-Shemi A.G., Fujinaka H., Matsuki A. et al. //Kidney Int. - 2004. - Vol.65, №4. - P. 1280-1289.

### РОЛЬ ПРО- И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

**Ромасько Н.В., Рябова О.А.**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования содержания в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим гломерулонефритом. Изучена роль ИЛ-1 и ИЛ-10 в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности. Рассмотрено изменение соотношения ИЛ-1 и ИЛ-10 как индукторов клеточного и гуморального иммунитета по мере прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, про- и противовоспалительные цитокины.

### THE ROLE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

**Romasko N.V., Ryabova O.A.**

**Summary.** The results of evaluation of pro- and anti-inflammatory cytokines' level in the blood serum of patients with chronic glomerulonephritis are presented in the article. The role of IL-1 and IL-10 in development and progress of kidney failure was studied. Changes of IL-1 attitude towards IL-10 as inducers of cellular and humoral immunity in the course of the disease were estimated in the work.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, pro- and anti-inflammatory cytokines.

УДК: 615.22:616.12-005.4

### ДИНАМІКА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

**Яковлева О.О., Новосад А.В.**

**Резюме.** В статті наведені дані щодо врахування особливостей стану нервової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертонією до та після проведеного курсу стаціонарного лікування гіпертонічної хвороби.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, інсомнії, психофізіологічні функції.

### **Вступ**

Гіпертонічна хвороба має тісний структурно-функціональний зв'язок з інсомнією. Порушення центральних і локальних механізмів нервової і гуморальної регуляції, зміни біоритмів серцево-судинної системи, котрі лежать в основі патогенезу артеріальної гіпертензії, можуть бути причинами порушення фазової структури і якості сну [Лишневская, 2007]. В останні роки інсомнія розглядається в якості причини неефективного лікування артеріальної гіпертензії. З однієї сторони, це обумовлено взаємообтяженим впливом гіпертензії і інсомнії, з другої - даними про те, що ряд гіпотензивних препаратів несприятливо впливає на якість сну. Порушення сну може відбуватися при прийомі ліпофільних і рідше гідрофільних бета-адреноблокаторів. Невелика кількість досліджень по вивченню впливу антагоністів кальцію на функцію сну показує зниження ефективності сну у пацієнтів, які отримують ніфедіпін [Квасневский, Фомовский, 2002]. Інсомнія може сприяти підвищенню артеріального тиску в нічні і ранкові години, порушувати нормальний добовий ритм АТ, знижувати ефективність антигіпертензивного лікування [Белялов, 2005; Сіренко, 2007].

В даному дослідженні визначені особливості психофізіологічних функцій, в тому числі при цьому захворюванні, та їх динаміка на фоні стаціонарного лікування.

Метою дослідження була оцінка ступеня вираженості проявів порушень сну та динаміка перебігу гіпертонічної хвороби на фоні комплексної антигіпертензивної терапії.

### **Матеріали та методи**

Контингент досліджуваних складався із 62 пацієнтів з підтвердженим діагнозом есенціальної гіпертонії II стадії (ізолювана систолічна гіпертензія у 8 осіб, поєднання гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця у 43 осіб). Серед них жінок - 23, чоловіків - 39. Середній вік хворих складав  $58,5 \pm 3,01$  років. Методом випадкової вибірки пацієнти були розділені на дві підгрупи. Перша підгрупа - знаходилась на стандартній гіпотензивній терапії. Хворим другої групи до базисної терапії додавався мелатонін (в дозі 3-6 мг на добу) в якості засобу для корекції порушень сну та як універсальний адаптоген. В дослідження не включали хворих із симптоматичними гіпертензіями, хворих з інфарктом міокарда та інсультами в анамнезі; критеріями виключення були також аутоімунні захворювання (ревматизм, системний червоний вовчак, склеродермія і т.п.), цукровий діабет, одночасне лікування глюкокортикостероїдами.

Всім хворим при первинному дослідженні проводили добове моніторування артеріального тиску на апараті Meditech Cardio Tens (фірми Meditech, Венгрія). Оцінювалися середні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), максимальний систолічний рівень артеріального тиску за добу (МСАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС). В ден-

ний час (активний період - 7-22 год.) вимірювання проводились кожні 30 хв.; в нічний час (пасивний період - 22-6 год.) - кожні 60 хв. Окремо виділявся також спеціальний період з 6 год. до 9 год. ранку, для виявлення надмірного підйому АТ в ранкові години. Періодичність вимірювань в цей час складала 15 хв. Крім того, комплекс досліджень включав об'єктивне обстеження, лабораторні методи (загальні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові), інструментальні (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки); ряд тестів для визначення порушень сну (опитувальник Шпігеля, опитувальник Вейна). Критеріями, які враховувались при оцінці порушень сну були тривалість засинання, кількість нічних пробуджень, задоволеність якістю сну опитуваними.

Тривалість стаціонарного лікування складала в середньому  $12 \pm 3$  дні. Базисна фармакотерапія гіпертонічної хвороби складалась із препаратів групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (найчастіше - лізінопріл), антагоністів кальцію (верапаміл), діуретиків (верошпірон, гіпотіазід). Повторний огляд пацієнтів з проведенням комплексу досліджень проводився через 1 місяць після первинного огляду.

Результати дослідження оброблені за допомогою стандартного пакету Excel для Windows.

### **Результати. Обговорення**

В ході спостережень за хворими були отримані результати: добова динаміка АТ при первинному дослідженні мала наступні параметри - середній рівень САТ в першій групі склав  $173,8 \pm 10,7$  мм рт. ст., в другій групі -  $174,3 \pm 9,4$  мм рт. ст.; середній рівень ДАТ в першій групі -  $98,5 \pm 6,7$  мм рт. ст., в другій групі -  $99,2 \pm 5,6$  мм рт. ст. Середній рівень ЧСС до лікування в першій групі відповідав  $88 \pm 2,02$  за хв., в другій -  $86 \pm 1,64$  за хв.

Відомо, що порушення сну поділяють на пресомнічні - основними проявами яких є труднощі засинання, чутливість до факторів зовнішнього середовища, неможливість знайти зручну позу; інтрасомнічні - нічні пробудження, труднощі засинання після них і, в результаті - відчуття недостатньо глибокого сну; постсомнічні - що характеризуються раннім пробудженням (без поділу на "сов", "жайворонків"). До цієї групи відносять і погане самопочуття безпосередньо після сну.

Деталізоване опитування щодо характеристик сну визначило проблеми із часом засинання тривалістю 1 год. і більше у 19,3% хворих, що автоматично включало їх до другої групи; більше 30 до 60 хвилин - 38,7% пацієнтів на початку спостереження. Лише 3,2% хворих не відмічали проблем із засинанням до та після стаціонарного лікування. Інтрасомнічні порушення турбували 27,4% досліджуваних. Хорошу якість сну при поступленні відмічали лише 32,2% пацієнтів; середня та погана якість сну склали, відповідно, 46,7% і 19,3%.

Ступінь вегетативного дисбалансу до лікування склав

38,47±1,17 балів в першій групі та 39,54±1,13 бали в другій відповідно.

Після лікування середній рівень САТ в першій групі склав 137,5±6,5 мм рт. ст., в другій групі - 131,1±3,6 мм рт. ст.; середній рівень ДАТ в першій групі - 85,4±4,6 мм рт. ст., в другій групі - 80,6±3,8 мм рт. ст.

Середній рівень ЧСС до лікування в першій групі 84±1,77 за хв., в другій - 82±1,63 за хв.

Після курсу лікування проблеми з засинанням тривалістю 1 год і більше у хворих не спостерігалось. Пацієнти, які отримували поряд із базисною антигіпертензивною терапією мелатонін в якості коректора порушень сну, відмічали зменшення часу засинання до 30 хв. (74%). Поодинокі інтрасомнічні порушення турбували 6,4% досліджуваних. Покращення якості сну наприкінці дослідження відмітили 90,3% пацієнтів; 9,7% вказували на незначні постсомнічні прояви - важкість переходу до активного стану після сну.

Ступінь вегетативного дисбалансу після лікування склав 35,10±1,11 балів в першій групі та 35,22±1,15 балів в другій, відповідно.

Проведений аналіз дозволяє помітити, що класичні стандарти лікування гіпертонічної хвороби, при односпрямованому впливі на рівень артеріального тиску, практично не впливають на особливості функціонального стану нервової системи [Белялов, 2005]. Між тим відомо, що саме порушення регуляторних функцій, особливо вегетативної регуляції, стан хронічного стресу, безумовно, негативно впливають на прогноз гіпертонічної хвороби [Белялов, 2005].

Нормалізація сну зменшує важкість клінічного стану хворих з гіпертонічною хворобою. В той же час, серед досліджува-

них тестів особливу увагу привертають порушення сну, що зустрічаються з високою частотою і мають тенденцію до поширення в даній популяції хворих.

В результаті проведеного дослідження впливу мелатоніну на стан інсомнії було виявлено достатньо високу ефективність препарату. Не виявлено негативного впливу на перебіг основного соматичного захворювання. У всіх хворих була відмічена нормалізація динаміки середніх добових ритмів артеріального тиску, ЧСС, та власне порушень сну.

Отримані результати вимагають більш цілеспрямованого контролю порушень сну та інших психофізіологічних функцій нервової системи при гіпертонічній хворобі.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порушення сну є частою скаргою (до 97% хворих), з перевагою пре- та інтрасомнічних проявів, що вимагає більш уважного ставлення до даної патології при гіпертонічній хворобі.

2. Корекція порушень сну сприяє нормалізації середніх добових рівнів АТ в більшій мірі, ніж без проведення лікування інсомнії.

3. В якості універсального адаптогена для лікування порушень сну можуть бути рекомендовані мелатонінвмісні препарати.

4. При оцінці вегетативного дисбалансу на тлі комплексної гіпотензивної терапії відмічається лише тенденція до покращення цих показників.

Перспективним напрямком досліджень слід рахувати аналіз взаємодії між базисною терапією і коректорами функцій нервової системи.

### Література

Белялов Ф. И. Психические расстройства в практике терапевта. - Москва: МЕДпресс-информ, 2005. - 256 с.  
Квасневский А.Л., Фомовский Б.И. Особенности диагностики и лечения

бессонницы //Український медичний часопис. - 2002. - №2. - С. 19-24.

Лишневская В.Ю. Инсомния у больных пожилого возраста //Новости медицины и фармации. - 2007. - №16.

- С. 18-19.

Сіренко Ю.М. Классификация, диагностика и стратификация риска при артериальной гипертензии //Новости медицины и фармации. - 2007. - №12. - С. 25-26.

### ДИНАМИКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Яковлева О.А., Новосад А.В.**

**Резюме.** В статье приведены данные об особенностях учета состояния нервной системы у пациентов с артериальной гипертензией до и после проведенного курса стационарного лечения гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсомнии, психофизиологические функции.

### THE DYNAMICS OF PSYCHO-PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**Yakovleva O. A., Novosad A.V.**

**Summary.** In the article it is shown the data about particularity of nervous system's functional state in patients with arterial hypertension before and after the hospital treatment of this disease.

**Key words:** arterial hypertension, insomnia, psycho-physiological functions.

УДК: 616.521-008.9

### РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ІСТИННОЇ ЕКЗЕМИ

**Рябова О.О., Ромасько Н.В.**

Кафедра фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 27, м. Харків, Україна, 61057)

**Резюме.** В статті визначено роль порушень ліпідного обміну в патогенезі істинної екземи (ІЕ) на підставі вивчення кількісного вмісту ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на ІЕ. Проведено комплексне обсте-

38,47±1,17 балів в першій групі та 39,54±1,13 бали в другій відповідно.

Після лікування середній рівень САТ в першій групі склав 137,5±6,5 мм рт. ст., в другій групі - 131,1±3,6 мм рт. ст.; середній рівень ДАТ в першій групі - 85,4±4,6 мм рт. ст., в другій групі - 80,6±3,8 мм рт. ст.

Середній рівень ЧСС до лікування в першій групі 84±1,77 за хв., в другій - 82±1,63 за хв.

Після курсу лікування проблеми з засинанням тривалістю 1 год і більше у хворих не спостерігалось. Пацієнти, які отримували поряд із базисною антигіпертензивною терапією мелатонін в якості коректора порушень сну, відмічали зменшення часу засинання до 30 хв. (74%). Поодинокі інтрасомнічні порушення турбували 6,4% досліджуваних. Покращення якості сну наприкінці дослідження відмітили 90,3% пацієнтів; 9,7% вказували на незначні постсомнічні прояви - важкість переходу до активного стану після сну.

Ступінь вегетативного дисбалансу після лікування склав 35,10±1,11 балів в першій групі та 35,22±1,15 балів в другій, відповідно.

Проведений аналіз дозволяє помітити, що класичні стандарти лікування гіпертонічної хвороби, при односпрямованому впливі на рівень артеріального тиску, практично не впливають на особливості функціонального стану нервової системи [Белялов, 2005]. Між тим відомо, що саме порушення регуляторних функцій, особливо вегетативної регуляції, стан хронічного стресу, безумовно, негативно впливають на прогноз гіпертонічної хвороби [Белялов, 2005].

Нормалізація сну зменшує важкість клінічного стану хворих з гіпертонічною хворобою. В той же час, серед досліджува-

них тестів особливу увагу привертають порушення сну, що зустрічаються з високою частотою і мають тенденцію до поширення в даній популяції хворих.

В результаті проведеного дослідження впливу мелатоніну на стан інсомнії було виявлено достатньо високу ефективність препарату. Не виявлено негативного впливу на перебіг основного соматичного захворювання. У всіх хворих була відмічена нормалізація динаміки середніх добових ритмів артеріального тиску, ЧСС, та власне порушень сну.

Отримані результати вимагають більш цілеспрямованого контролю порушень сну та інших психофізіологічних функцій нервової системи при гіпертонічній хворобі.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порушення сну є частою скаргою (до 97% хворих), з перевагою пре- та інтрасомнічних проявів, що вимагає більш уважного ставлення до даної патології при гіпертонічній хворобі.

2. Корекція порушень сну сприяє нормалізації середніх добових рівнів АТ в більшій мірі, ніж без проведення лікування інсомнії.

3. В якості універсального адаптогена для лікування порушень сну можуть бути рекомендовані мелатонінвмісні препарати.

4. При оцінці вегетативного дисбалансу на тлі комплексної гіпотензивної терапії відмічається лише тенденція до покращення цих показників.

Перспективним напрямком досліджень слід рахувати аналіз взаємодії між базисною терапією і коректорами функцій нервової системи.

### Література

Белялов Ф. И. Психические расстройства в практике терапевта. - Москва: МЕДпресс-информ, 2005. - 256 с.  
Квасневский А.Л., Фомовский Б.И. Особенности диагностики и лечения

бессонницы //Український медичний часопис. - 2002. - №2. - С. 19-24.

Лишневская В.Ю. Инсомния у больных пожилого возраста //Новости медицины и фармации. - 2007. - №16.

- С. 18-19.

Сіренко Ю.М. Классификация, диагностика и стратификация риска при артериальной гипертензии //Новости медицины и фармации. - 2007. - №12. - С. 25-26.

### ДИНАМИКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Яковлева О.А., Новосад А.В.**

**Резюме.** В статье приведены данные об особенностях учета состояния нервной системы у пациентов с артериальной гипертензией до и после проведенного курса стационарного лечения гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсомнии, психофизиологические функции.

### THE DYNAMICS OF PSYCHO-PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**Yakovleva O. A., Novosad A.V.**

**Summary.** In the article it is shown the data about particularity of nervous system's functional state in patients with arterial hypertension before and after the hospital treatment of this disease.

**Key words:** arterial hypertension, insomnia, psycho-physiological functions.

УДК: 616.521-008.9

### РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ІСТИННОЇ ЕКЗЕМИ

**Рябова О.О., Ромасько Н.В.**

Кафедра фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (вул. Пушкінська, 27, м. Харків, Україна, 61057)

**Резюме.** В статті визначено роль порушень ліпідного обміну в патогенезі істинної екземи (ІЕ) на підставі вивчення кількісного вмісту ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на ІЕ. Проведено комплексне обсте-

ження 69 пацієнтів з ІЕ. Виявлено порушення ліпідного обміну. Більш виражені зміни спостерігалися в мембранах еритроцитів. Встановлено кореляційний зв'язок виявлених зсувів між собою та з клінічними проявами дерматозу (перебігом, тривалістю захворювання, поширеністю шкірного процесу та клінічними різновидами ІЕ), що підтверджує їх патогенетичну значущість і вказує на важливість метаболічної ланки в патогенезі ІЕ.

**Ключові слова:** істинна екзема, ліпідний спектр, сироватка крові, мембрани еритроцитів.

## **Вступ**

Екзема є хронічним, рецидивуючим захворюванням шкіри з гострозапальними симптомами, обумовленими серозним запаленням епідермісу і дерми, у формуванні якого має істотне значення певний ступінь спадкової схильності до розвитку алергічних і аутоалергічних (аутоімунних) реакцій [Афони́на, 2000]. Запальний процес у шкірі розвивається під впливом на організм окремо або сукупно діючих енд-, екзогенних і аутоімунних факторів, що мають пускове значення [Vessey, 2000]. На теперішній час визнано мультифакторіальність етіології екземи [Солошенко, 1997; Lehucher-Michel et al., 2000; Peters, 2000].

Сьогодні патогенез багатьох захворювань розглядається з позицій мембранної патології, оскільки клітинні мембрани більшою мірою регулюють діяльність клітини. У мембранах локалізовані системи біоенергетики клітини, ферментні системи, клітинні рецептори та ін. Обмін ліпідів істотно впливає на фізіологічні функції клітинних мембран, активність мембранозв'язаних ферментів, гормонів, медіаторів місцевого запалення [Климов, Никульчева, 1999; Heller et al., 1998]. Зміни структури і функції біомембран клітини ведуть до поломки складних механізмів взаємодії регуляторних, медіаторних і ефекторних систем на рівні цілісного організму. У літературі відомості про стан ліпідного спектра сироватки крові у хворих на екзему неоднозначні, що вимагає детального дослідження з комплексним визначенням вмісту ліпідів у сироватці крові та мембранах еритроцитів.

Метою роботи є визначення ролі порушень ліпідного обміну в патогенезі істинної екземи (ІЕ) на підставі вивчення кількісного вмісту ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на ІЕ.

## **Матеріали та методи**

Під нашим спостереженням знаходилося 69 хворих на ІЕ (35 чоловік і 34 жінок) віком від 20 до 68 років. При цьому віком до 45 років спостерігалось 35 пацієнтів, старше 45 років - 34 хворих. Тривалість захворювання у хворих на ІЕ складала від 6 місяців до 10 років і більше. Давнина захворювання до 1 року встановлена у 18 хворих, від 1 року до 5 років - у 19 хворих, від 5 до 10 років - у 15 хворих, понад 10 років - у 17 хворих. Площа ураження шкірних покривів до 10 % відзначалася у 29 хворих, від 10 до 30% - у 9 хворих, від 30 до 50% - у 10 хворих, від 50 до 75% - у 21 хворих. Стаціонарний перебіг дерматозу спостерігався у 31 хворих, проградієнтний перебіг з повільним прогресуванням - у 38 хворих. На підставі клінічної картини виділено клінічні різновиди ІЕ: дисгидротична екзема відзначалася у 18 хворих, пруритігенозна екзема - у 5 хворих, гіперкератотична екзема - у 6 хворих.

Всім пацієнтам проводилися традиційні клініко-лабораторні дослідження. При необхідності хворих консультували лікарі суміжних спеціальностей. У всіх хворих досліджували

ліпідний спектр сироватки крові з обов'язковим визначенням рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ), загальних ліпідів (ЗЛ), фосфоліпідів (ФЛ), індексу атерогенності (ІА). Для вивчення ліпідного спектра мембран еритроцитів оцінювали холестерин (ХС), ТГ, ЗЛ, ФЛ. Для дослідження забір крові з ліктьової вени здійснювали ранком натще серце, після 12 годинного голодування. ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ визначали ферментативним методом з використанням наборів "Новохол" фірми "Вектор-Бест" за доданими інструкціями. Вміст ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ - розрахунковим методом. ЗЛ і ФЛ сироватки крові, ХС, ТГ і ФЛ у мембранах еритроцитів визначали уніфікованими методами. ІА знаходили за формулою:  $IA = (ХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ . Статистична обробка даних здійснювалася засобами пакета прикладних програм для статистичної обробки даних STATISTICA 5.5A (Корпорація Statsoft, США). Визначення значимості виявлених відмінностей між параметрами проведено з використанням непараметричного критерію Манна-Вітні ([Гланч Стентон, 1998]). Як контроль використовували сироватку і мембрани еритроцитів 20 практично здорових донорів відповідного віку та статі.

## **Результати. Обговорення**

Аналіз показників ліпідного спектра сироватки крові в пацієнтів віком до 45 років (жінки і чоловіки) і старше 45 років (жінки і чоловіки) виявив односпрямовані зміни ліпідного обміну, що виявляються достовірним підвищенням ( $p < 0,05$ ) рівня ХС ЛПДНЩ ( $0,61 \pm 0,25$  і  $0,75 \pm 0,26$  ммоль/л), ХС ЛПНЩ ( $2,80 \pm 0,78$  і  $3,07 \pm 0,70$  ммоль/л), ТГ ( $1,32 \pm 0,54$  і  $1,64 \pm 0,56$  ммоль/л), ЗЛ ( $9,36 \pm 2,02$  і  $10,56 \pm 1,81$  ммоль/л), ІА ( $3,73 \pm 1,43$  і  $4,57 \pm 1,29$ ), достовірним зниженням ( $p < 0,05$ ) вмісту ХС ЛПВЩ ( $0,96 \pm 0,16$  і  $0,87 \pm 0,11$  ммоль/л), ФЛ ( $1,72 \pm 0,47$  і  $1,59 \pm 0,61$  ммоль/л) порівняно з відповідними показниками контрольних груп: ХС ЛПДНЩ ( $0,45 \pm 0,10$  і  $0,61 \pm 0,08$  ммоль/л), ХС ЛПНЩ ( $2,49 \pm 0,21$  і  $2,72 \pm 0,22$  ммоль/л), ТГ ( $0,98 \pm 0,21$  і  $1,33 \pm 0,17$  ммоль/л), ЗЛ ( $6,57 \pm 0,41$  і  $7,23 \pm 0,18$  ммоль/л), ІА ( $2,19 \pm 0,42$  і  $2,66 \pm 0,29$ ). Рівень ЗХС сироватки крові у хворих на ІЕ мав тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ) в обох вікових групах ( $4,37 \pm 0,76$  і  $4,69 \pm 0,72$  ммоль/л) проти даного параметра ( $4,32 \pm 0,22$  і  $4,60 \pm 0,21$  ммоль/л) у практично здорових осіб відповідного віку.

Враховуючи односпрямовані зрушення метаболізму ліпідів у сироватці крові в обох вікових групах, подальший аналіз проводили без розподілу хворих на групи. Проведений аналіз з використанням парного критерію Манна-Вітні дозволив установити статистично значиму залежність показників ліпідного спектра сироватки крові від перебігу захворювання. Більш виражені зміни ліпідного обміну спо-

стерігалися при прогресивному перебігу дерматозу. Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ЗЛ, ІА виявлявся вірогідно підвищеним ( $p < 0,05$ ), а рівень ХС ЛПВЩ і ФЛ - вірогідно зниженим ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контрольної групи відповідно. При стаціонарному перебігу дерматозу відзначалися менш виражені зміни порівняно з показниками при прогресивному перебігу ІЕ. Але вміст ТГ, ХС ЛПНЩ, ЗЛ, ІА також був вірогідно підвищеним ( $p < 0,05$ ), а рівень ХС ЛПВЩ та ФЛ - вірогідно зниженим ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками практично здорових осіб.

На підставі проведеного аналізу встановлено статистично значиму залежність показників ліпідного спектра від давнини дерматозу. Максимальний вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, ЗЛ і мінімальний рівень ХС ЛПВЩ, ФЛ спостерігався у пацієнтів із тривалістю дерматозу понад 10 років. При захворюваності до одного року встановлено тенденцію до підвищення рівня ХС ЛПДНЩ ( $p > 0,05$ ) і зниження ЗХС ( $p > 0,05$ ), вміст ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗЛ - вірогідно підвищувався ( $p < 0,05$ ), ФЛ, ХС ЛПВЩ - вірогідно знижувався ( $p < 0,05$ ). При давнині ІЕ від 1 до 5 років і від 5 до 10 років вірогідно змінювалися ( $p < 0,05$ ) усі параметри, за винятком ЗХС, рівень якого мав тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ).

Із динаміки показників ліпідного спектра сироватки крові залежно від поширеності шкірного процесу впливає, що вміст ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ збільшувався паралельно ступеню залучення шкіри в патологічний процес і визначався максимальним при площі ураження шкіри понад 50%. Рівень ХС ЛПВЩ і ФЛ знижувався при збільшенні площі та виявлявся мінімальним при поширеності понад 50% площі ураження. Необхідно відзначити, що при ураженні шкіри екзематозним процесом до 10% вміст ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і ТГ мав тенденцію до підвищення, а ЗХС - до зниження.

При вивченні показників ліпідного спектра сироватки крові залежно від клінічних різновидів ІЕ звертає на себе увагу той факт, що статистично значимі зміни ліпідного обміну виявлені в пацієнтів із пруритичною екземою. Відзначалося достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ЗЛ, ІА і зниження вмісту ХС ЛПВЩ і ФЛ порівняно з показниками у практично здорових осіб.

При аналізі показників ліпідного спектра мембран еритроцитів крові в пацієнтів віком до 45 років (жінки і чоловіки) і старше 45 років (жінки і чоловіки) встановлено, що статистично значимих відмінностей між показниками груп хворих, а також між контрольними групами не виявлено, тому оцінка показників ліпідного спектра мембран еритроцитів проводилася без розподілу хворих на групи за віком.

Проведений аналіз дозволив установити достовірне підвищення ( $p < 0,05$ ) рівня ХС ( $6,86 \pm 0,60$  ммоль/л), ТГ ( $2,20 \pm 0,68$  ммоль/л), ЗЛ ( $1,57 \pm 0,29$  ммоль/л) і достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) вмісту ФЛ ( $1,64 \pm 0,74$  ммоль/л) порівняно з даними показниками контрольної групи ( $5,92 \pm 0,19$ ;  $1,11 \pm 0,16$ ;  $1,25 \pm 0,10$ ;  $2,33 \pm 0,10$  ммоль/л).

На підставі парного критерію Манна-Вітні встановлено статистично значиму залежність показників ліпідного спектра мембран еритроцитів від перебігу захворювання. У хворих із прогресивним перебігом дерматозу виявлено найвираженіші порушення метаболізму ліпідів. У мембранах еритроцитів

вміст ЗЛ, ТГ, ХС визначався вірогідно підвищеним ( $p < 0,05$ ), а рівень ФЛ - зниженим ( $p < 0,05$ ). При стаціонарному перебігу дерматозу спостерігалось менш значне підвищення ЗЛ, ТГ, ХС, а рівень ФЛ менш знижувався порівняно з показником при прогресивному перебігу дерматозу.

Аналіз показників ліпідного обміну залежно від давнини захворювання дозволив установити максимальний вміст ЗЛ, ХС, ТГ і мінімальний рівень ФЛ при захворюваності понад 10 років. При тривалості захворювання меншій, ніж 10 років, рівень ЗЛ визначався підвищеним ( $p < 0,05$ ), а вміст ФЛ - зниженим ( $p < 0,05$ ), однак дані показники істотно не змінювалися залежно від терміну захворювання. Більш вираженіша тенденція до підвищення залежно від тривалості дерматозу спостерігалася у вмісті ХС і ТГ.

Рівень ЗЛ, ХС, ТГ у мембранах еритроцитів зі збільшенням поширеності шкірного процесу значно зростає ( $p < 0,05$ ), а ФЛ - знижувався ( $p < 0,05$ ). При цьому максимальний вміст ХС і ТГ відзначався при площі ураження шкіри понад 50%.

При дослідженні ліпідного спектра мембран еритроцитів у хворих із клінічними різновидами ІЕ звертає на себе увагу той факт, що найбільші цифри ХС і ТГ і низькі ФЛ встановлені у хворих на пруритичну екзему. Найменші показники ЗЛ і ТГ визначалися у хворих на дисгідротичну екзему. Рівень ФЛ у хворих на гіперкератотичну екзему був незначно вищий порівняно з іншими різновидами екземи.

Застосування кореляційного аналізу встановило наявність зв'язків між показниками ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів. При цьому визначено негативні зв'язки між рівнем ХС у мембранах еритроцитів і вмістом ХС ЛПВЩ у сироватці крові ( $R_{xy} = -0,38$ ,  $p < 0,01$ ), між рівнем ХС у мембранах еритроцитів і вмістом ФЛ у сироватці крові ( $R_{xy} = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ) і позитивний зв'язок між рівнем ХС у мембранах еритроцитів і вмістом ХС ЛПНЩ у сироватці крові ( $R_{xy} = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що у хворих на ІЕ має місце дисліпідемія. Підвищення вмісту ТГ, ЗЛ, тенденція до підвищення ЗХС і зниження рівня ФЛ у сироватці крові вказують на наявність ліпідного дисбалансу, що обумовлює зниження еластичності стінок судин, зміну реологічних властивостей крові і, як наслідок, порушення мікроциркуляції [Волкова і др., 1998]. При аналізі отриманих результатів звертає на себе увагу високий вміст ХС у мембранах еритроцитів і незначне підвищення рівня ЗХС у сироватці крові, що може призводити до осмотичної нестійкості мембран, а іноді й до гемолізу [Волкова і др., 1998]. Змінюючи фізичний стан ліпідної фази мембран, холестерин підвищує в'язкість фосfolіпідного бішару, тим самим здійснюючи гальмування процесів ПОЛ мембран. Дисбаланс у вмісті ХС у клітині і рівня ЗХС у сироватці крові, можливо, пов'язаний з дисліпопротеїдемією - підвищенням рівня ХС ЛПНЩ і зниженням ХС ЛПВЩ. Підвищений вміст ХС у клітині, можливо, свідчить, що система його видалення ЛПВЩ функціонує не ефективно [Климов, Никульчева, 1999]. Підвищення рівня ТГ у сироватці крові хворих на ІЕ, можливо, пов'язано з посиленням синтезом їх у печінці або дисбалансом у системі ліполіз-ліпосинтез. Знижений вміст ФЛ у сироватці крові та мембра-

нах еритроцитів, імовірно, вказує на активацію процесів ПОЛ як у сироватці крові, так і мембранах еритроцитів.

### Висновки та респекти ви подальших розробок

1. У хворих на ІЕ мають місце порушення ліпідного обміну. Більш виражені зміни параметрів ліпідного спектра спостерігалися в мембранах еритроцитів.

2. Застосування кореляційного аналізу встановило наявність зв'язків різної спрямованості між показниками

ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів.

3. Взаємозв'язок порушень ліпідного обміну з клінічними проявами дерматозу (перебігом, тривалістю, поширеністю, клінічними різновидами ІЕ) підтверджує їх патогенетичну значущість і вказує на важливість метаболічної ланки в патогенезі ІЕ.

Встановлені у хворих на ІЕ патогенетичні порушення метаболізму ліпідів вимагають розробки нових способів терапевтичної корекції з використанням препаратів, що мають гіполіпідемічну дію.

### Література

- Афони́на Г.Б. Участие липидов в регуляции продукции цитокинов //Имунология та алергологія. - 2000. - №2-3. - С. 7-16.
- Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
- Дислипидемический синдром при аллергических ангиитах /Е.Н.Волкова, Ю.С.Бутов, Л.Ф.Марченко, Т.И.Туркина //Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. - 1998. - №3. - С. 18-21.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб.: Питер Ком, 1999. - 512 с.
- Солошенко Э.Н. Экзема: современные представления об этиопатогенезе и методах рациональной терапии //Межд. мед. журнал. - 1997. - Т.3, №3. - С. 24-29.
- Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study /M.P.Lehucher-Michel, M.C.Koepfel, A.Lanteaume, J.Sayag //Contact Dermatitis. - 2000. - Vol.43, №4. - P. 200-205.
- Lipid mediators in inflammatory disorders /A.Heller, T.Koch, J.Schmeck, K.van Ackern //Drugs. - 1998. - Vol.55, №4. - P. 487-496.
- Peters J. Eczema //Nurs Stand. - 2000. - Vol.14, №16. - P. 49-56.
- Vessey M.P., Painter R., Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study //Br. J. Dermatol. - 2000. - Vol.143, №4. - P. 815-820.

### РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ

**Рябова О.А., Ромасько Н.В.**

**Резюме.** В статье определена роль нарушений липидного обмена в патогенезе истинной экземы (ИЭ) на основании изучения количественного содержания липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у больных ИЭ. Проведено комплексное обследование 69 пациентов с ИЭ. Выявлены нарушения липидного обмена. Более выраженные изменения наблюдались в мембранах эритроцитов. Установлена корреляционная связь выявленных нарушений между собой и с клиническими проявлениями дерматоза (течением, длительностью заболевания, распространенностью кожного процесса и клиническими разновидностями ИЭ), что подтверждает их патогенетическую значимость и указывает на важность метаболитического звена в патогенезе ИЭ.

**Ключевые слова:** истинная экзема, липидный спектр, сыворотка крови, мембраны эритроцитов.

### THE ROLE OF VIOLATIONS OF LIPID METABOLISM IN PATHOGENESIS OF TRUE ECZEMA

**Ryabova O.A., Romasko N.V.**

**Summary.** The determination of the role of violations of lipid metabolism in pathogenesis of true eczema on the basis of study of quantitative maintenance of lipids in blood and membranes of red corpuscles in patients with true eczema is pointed in the article. Complex research of 69 patients with true eczema was conducted by us. Violation of lipid metabolism was established. More expressed changes were observed in the membranes of red corpuscles. Correlative communication of exposed changes between itself and with the clinical symptoms of true eczema (current, duration and prevalence, clinical varieties) is established, that confirms their pathogenetic importance and indicates importance of a metabolic link in the pathogenesis of true eczema..

**Key words:** true eczema, spectrum of lipids, serum of blood, membranes of red corpuscles.

УДК: 612.661-053.6:616-085

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С ЗАДЕРЖКОЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

**Турчина С.И.**

ГУ "Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины" (пр. 50-лет ВЛКСМ, 52А, г. Харьков, Украина, 61153)

**Резюме.** Исследование тиреоидной системы у 169 мальчиков-подростков, 14-17 лет, с задержкой полового развития (ЗПР) позволило установить, что, независимо от размеров щитовидной железы, у них формируется дистиреоз, характеризующийся увеличением уровня ТТГ и св. Т<sub>3</sub> на фоне абсолютного или относительного снижения св. Т<sub>4</sub>. Включение в терапевтический комплекс йодсодержащих препаратов ("Йодомарин") позволяет не только нормализовать показатели тиреоидного профиля, но и значительно улучшить показатели соматополового развития.

**Ключевые слова:** задержка полового развития, дистиреоз, лечение.

нах еритроцитів, імовірно, вказує на активацію процесів ПОЛ як у сироватці крові, так і мембранах еритроцитів.

### Висновки та респекти ви подальших розробок

1. У хворих на ІЕ мають місце порушення ліпідного обміну. Більш виражені зміни параметрів ліпідного спектра спостерігалися в мембранах еритроцитів.

2. Застосування кореляційного аналізу встановило наявність зв'язків різної спрямованості між показниками

ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів.

3. Взаємозв'язок порушень ліпідного обміну з клінічними проявами дерматозу (перебігом, тривалістю, поширеністю, клінічними різновидами ІЕ) підтверджує їх патогенетичну значущість і вказує на важливість метаболічної ланки в патогенезі ІЕ.

Встановлені у хворих на ІЕ патогенетичні порушення метаболізму ліпідів вимагають розробки нових способів терапевтичної корекції з використанням препаратів, що мають гіполіпідемічну дію.

### Література

- Афони́на Г.Б. Участие липидов в регуляции продукции цитокинов //Иммунология та алергологія. - 2000. - №2-3. - С. 7-16.
- Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
- Дислипидемический синдром при аллергических ангиитах /Е.Н.Волкова, Ю.С.Бутов, Л.Ф.Марченко, Т.И.Туркина //Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. - 1998. - №3. - С. 18-21.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб.: Питер Ком, 1999. - 512 с.
- Солошенко Э.Н. Экзема: современные представления об этиопатогенезе и методах рациональной терапии //Межд. мед. журнал. - 1997. - Т.3, №3. - С. 24-29.
- Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study /M.P.Lehucher-Michel, M.C.Koepfel, A.Lanteaume, J.Sayag //Contact Dermatitis. - 2000. - Vol.43, №4. - P. 200-205.
- Lipid mediators in inflammatory disorders /A.Heller, T.Koch, J.Schmeck, K.van Ackern //Drugs. - 1998. - Vol.55, №4. - P. 487-496.
- Peters J. Eczema //Nurs Stand. - 2000. - Vol.14, №16. - P. 49-56.
- Vessey M.P., Painter R., Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study //Br. J. Dermatol. - 2000. - Vol.143, №4. - P. 815-820.

### РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ

**Рябова О.А., Ромасько Н.В.**

**Резюме.** В статье определена роль нарушений липидного обмена в патогенезе истинной экземы (ИЭ) на основании изучения количественного содержания липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у больных ИЭ. Проведено комплексное обследование 69 пациентов с ИЭ. Выявлены нарушения липидного обмена. Более выраженные изменения наблюдались в мембранах эритроцитов. Установлена корреляционная связь выявленных нарушений между собой и с клиническими проявлениями дерматоза (течением, длительностью заболевания, распространенностью кожного процесса и клиническими разновидностями ИЭ), что подтверждает их патогенетическую значимость и указывает на важность метаболитического звена в патогенезе ИЭ.

**Ключевые слова:** истинная экзема, липидный спектр, сыворотка крови, мембраны эритроцитов.

### THE ROLE OF VIOLATIONS OF LIPID METABOLISM IN PATHOGENESIS OF TRUE ECZEMA

**Ryabova O.A., Romasko N.V.**

**Summary.** The determination of the role of violations of lipid metabolism in pathogenesis of true eczema on the basis of study of quantitative maintenance of lipids in blood and membranes of red corpuscles in patients with true eczema is pointed in the article. Complex research of 69 patients with true eczema was conducted by us. Violation of lipid metabolism was established. More expressed changes were observed in the membranes of red corpuscles. Correlative communication of exposed changes between itself and with the clinical symptoms of true eczema (current, duration and prevalence, clinical varieties) is established, that confirms their pathogenetic importance and indicates importance of a metabolic link in the pathogenesis of true eczema..

**Key words:** true eczema, spectrum of lipids, serum of blood, membranes of red corpuscles.

УДК: 612.661-053.6:616-085

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С ЗАДЕРЖКОЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

**Турчина С.И.**

ГУ "Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины" (пр. 50-лет ВЛКСМ, 52А, г. Харьков, Украина, 61153)

**Резюме.** Исследование тиреоидной системы у 169 мальчиков-подростков, 14-17 лет, с задержкой полового развития (ЗПР) позволило установить, что, независимо от размеров щитовидной железы, у них формируется дистиреоз, характеризующийся увеличением уровня ТТГ и св. Т<sub>3</sub> на фоне абсолютного или относительного снижения св. Т<sub>4</sub>. Включение в терапевтический комплекс йодсодержащих препаратов ("Йодомарин") позволяет не только нормализовать показатели тиреоидного профиля, но и значительно улучшить показатели соматополового развития.

**Ключевые слова:** задержка полового развития, дистиреоз, лечение.

## Введение

Многолетние исследования, выполненные в ГУ "Институте охраны здоровья детей и подростков АМН Украины" (ГУ "ИОЗДП АМНУ"), позволили разработать технологию реабилитации мальчиков-подростков с задержкой полового развития (ЗПР), основанную на индивидуальном подходе к выбору как медикаментозных, так и не медикаментозных методов терапии с учетом прогноза эффективности лечения. В основе выбора метода лечения лежат выявленные изменения в гормональном и психосоматическом статусе подростка. Выполненные ранее исследования свидетельствуют о том, что среди мальчиков-подростков с ЗПР диагностируют значительное количество пациентов с патологией щитовидной железы [Плехова и др., 2000]. Формирующийся в этом случае дистиреоз может быть обусловлен недостаточным поступлением йода в организм растущего ребенка, а также возможными нарушениями в его метаболизме. Данные изменения являются неблагоприятным фоном для формирования патологии роста и полового развития [Власенко, 2007; Касаткина, 2005; Кияев, Зайкова, Фадеев, 2003]. К сожалению, подавляющее большинство работ посвящено изучению влияния тиреоидной дисфункции на становление репродуктивной системы в женском организме [Титенко, 2006]. Практически отсутствуют данные о характере взаимодействия тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем при физиологическом и патологическом течении пубертата в мужском организме. При этом, несмотря на рекомендации к проведению индивидуальной йодопрофилактики у детей и подростков [Приступок и др., 2007], отсутствует серьезное обоснование к использованию препаратов йода для лечения подростков с патологическим течением пубертата, проживающих в регионах со слабым йододефицитом.

Целью настоящего исследования являлось определение особенностей функциональной активности тиреоидной системы у мальчиков-подростков с задержкой полового развития (ЗПР) с целью совершенствования методов их лечения.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 169 мальчиков-подростков в возрасте от 14 до 17 лет с ЗПР I-III степени, впервые обратившихся в Институт по поводу данного заболевания. Подростки являлись жителями г. Харькова и Харьковской области, которые относят к региону с легким йододефицитом. Оценка достигнутого уровня полового созревания подростков проводилась по индексу маскулинизации (ИМ) [Плехова, 2006]. Комплексное обследование предусматривало визуально-пальпаторную оценку размеров щитовидной железы (ЩЖ) с последующим проведением ультразвукового исследования (УЗИ); проводили определение в сыворотке крови уровня тиротропина (ТТГ, норма: 0,4-4 МЕ/л), свободных фракций тироксина ( $fT_4$ , норма: 10,0-35,0 пмоль/л) и трийодтиронина ( $fT_3$ , норма: 2,5-5,8 пмоль/л) радиоиммунным методом. Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ "Excel" и "STATGRAPHICS Plus".

## Результаты. Обсуждение

Согласно предложенной ранее классификации [Плехова и

др., 2000], обследование подростков позволило диагностировать изолированную ЗПР в 24,3% случаев, сочетание ЗПР с избыточной массой тела - у 3,0% пациентов. У подавляющего числа обследованных (72,7%) диагностировано сочетание ЗПР со сниженными показателями роста (ЗТР). Среди подростков с ЗПР у 37,3% был выявлен диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) I-II ст., подтвержденный при проведении УЗИ щитовидной железы.

Исследование тиреоидного профиля позволило установить, что уровень ТТГ и тиреоидных гормонов колебались в достаточно широких пределах, при этом средние по группе значения не выходили за рамки нормативных границ (ТТГ:  $(2,7 \pm 0,4)$  МЕ/л,  $fT_4$ :  $(14,7 \pm 1,3)$  пмоль/л,  $fT_3$ :  $(3,9 \pm 0,4)$  пмоль/л). Индивидуальный анализ выявил повышение уровня ТТГ более 2,5 МЕ/л у 29,4% обследованных, у 36,4% пациентов зарегистрировано увеличение содержания  $fT_3$  (более 4,5 пмоль/л) и соотношения  $fT_3/fT_4$  (более 0,25 у.е.).

При проведении анализа характера тиреоидного профиля с учетом величины ЩЖ, установлено, что у половины пациентов с выраженной ЗТР и ДНЗ регистрировали повышение уровня ТТГ более 2,5 мМЕ/л и у 35,7% - увеличение соотношения ТТГ/ $fT_4$  более 0,19 у.е., что расценивали как ранний признак субклинического гипотиреоза.

Увеличение размеров ЩЖ и/или повышение уровня ТТГ более 2,5 мМЕ/л и соотношения ТТГ/ $fT_4$  более 0,19 у.е. послужило обоснованием к включению в медикаментозный терапевтический комплекс препаратов йода в суточной дозе 200 мкг ("Йодомарин") при. Эффективность проводимой терапии оценивали через 6 месяцев по изменениям в тиреоидном профиле и динамике показателей соматополового развития.

Сопоставляя исходные данные тиреоидного профиля с уровнем ТТГ и тиреоидных гормонов через 6 месяцев от начала терапии, установлено достоверное уменьшение средних по группе значений ТТГ ( $(2,1 \pm 0,4)$  МЕ/л,  $p < 0,05$ ), что сочеталось с увеличением уровня  $fT_4$  ( $(15,5 \pm 0,7)$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ) и тенденцией к уменьшению соотношения ТТГ/ $fT_4$  ( $(0,18 \pm 0,03)$  у.е.,  $p < 0,1$ ). Проведение индивидуального анализа выявило уменьшение частоты повышенных значений ТТГ (16,5%), чаще диагностировали нормальные значения  $fT_4$  и соотношения ТТГ/ $fT_4$ .

Указанные изменения в функциональном состоянии тиреоидной системы сопровождались выраженной положительной динамикой в соматополовом развитии мальчиков-подростков. Если до лечения средние по группе показатели роста, веса и индекса массы тела (ИМТ) составляли  $(145,5 \pm 2,4)$  см,  $(37,5 \pm 2,1)$  кг и  $(16,5 \pm 0,6)$  кг/м<sup>2</sup> соответственно, то по окончании терапии росто-весовые показатели достоверно увеличились (рост:  $(155,5 \pm 2,0)$  см, вес:  $(45,0 \pm 1,6)$  кг, ИМТ:  $(18,4 \pm 0,4)$  кг/м<sup>2</sup>). Положительная динамика в физическом развитии нашла свое отражение и в величине среднеквадратичного отклонения показателей роста (SDS-R) и веса (SDS-V). Так, до лечения SDS-R и SDS-V составили  $(-3,1 \pm 0,2)$  см и  $(-2,3 \pm 0,2)$  кг соответственно, а после - увеличились до  $(-2,0 \pm 0,2)$  см и  $(-1,5 \pm 0,2)$  кг соответственно.

Позитивные изменения в показателях физического раз-

вития сочетались с положительной динамикой в половом развитии мальчиков-подростков, о чем свидетельствовало не только увеличение среднего по группе значения ИМ с ( $3,5 \pm 0,2$ ) у.е. до ( $4,6 \pm 0,2$ ) у.е.,  $p < 0,05$ , но и значимое уменьшение показателя дефицита уровня полового развития, отражающего отклонение величины ИМ обследуемого подростка от нормативных возрастных границ (до лечения: ( $2,6 \pm 0,2$ ) у.е. лет, после лечения: ( $1,0 \pm 0,1$ ) у.е. лет,  $p < 0,05$ ). Проведение индивидуального анализа позволило установить, что у 64,0% обследованных уменьшилась степень ЗПР, а у 18,0% уровень полового развития стал соответствовать возрастным нормативам.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об изменении функциональной активности тиреоидной системы у мальчиков-подростков с ЗПР, что является значимым фактором в формировании данной патологии. Особенности характера тиреоидного профиля у подростков с ЗПР является увеличение уровня ТТГ, продукции трийодтиронина, а также абсолютного или относительного уменьшения уровня тироксина. Наиболее значимые отклонения в тиреоидном профиле зарегистрированы у пациентов с задержкой роста и увеличенной щитовидной железой. Включение в терапевтический комплекс йодсодержащих препаратов ("Йодомарин") позволяет не только нормализовать показатели тиреоидного профиля, но и значительно улучшить показатели соматополового развития. Так, у 82,0% обследованных зарегистрирована динамика в половом развитии и в три раза

увеличилось число подростков с гармоничным физическим развитием (с 12,7% до 37,0% обследованных).

### Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. У трети пациентов с ЗПР выявлено увеличение щитовидной железы, которое в большинстве случаев сочеталось с низким ростом.

2. ЗПР у мальчиков-подростков сопровождается формированием дистиреоза, характер которого определялся клиническим вариантом заболевания и величиной щитовидной железы.

3. Введение в терапевтический комплекс препаратов Йода позволило не только получить положительную динамику в половом развитии у 82,0% обследованных, но и увеличить число подростков с гармоничным физическим развитием.

Полученные результаты указывают на целесообразность использования препаратов Йода в лечении подростков с ЗПР не только при увеличенной щитовидной железе. Изменения в тиреоидном профиле даже при нормальных ее размерах является показанием к введению в терапевтический комплекс препаратов Йода в суточной дозе 200 мкг ("Йодомарин"). Курс лечения должен быть не менее 6 месяцев. Данные разработки требуют дальнейшего продолжения для оценки эффективности проводимой терапии в отдаленные сроки наблюдения и разработки лечебно-диагностического алгоритма подростков с ЗПР.

### Литература

- Власенко М.Ф. Фізичний розвиток та соматологічна характеристика підлітків із дифузним нетоксичним зобом //Проблеми ендокринної патології. - 2007. - №4, С. 26-33.
- Дифузний нетоксичний зоб: класифікація, діагностика, профілактика та лікування /О.М.Приступюк, Абу Аяш Ібрагім Махмуд Юніс, О.Я.Гирявенко //Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2007. - №3(20). - С. 3-13.
- Задержка полового развития мальчиков /Плехова Е.И., Хижняк О.О., Левчук Л.П. и др. - М.: Знание, 2000. - 112 с.
- Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика //Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - №1. - С. 9-13.
- Плехова Е.И. Подходы к оценке полового созревания мальчиков-подростков //Материалы наук.-практ. конф. "Наук. та практ. проблеми ендокр. патології в різних вікових періодах". - Харків, 2006. - С. 59-60.
- Роль катамнеза при диффузном эутиреоидном зобе у дітей пубертатного віку /А.В.Кияев, И.О.Зайкова, В.В.Фадеев и др. //Пробл. Эндокринологии. - 2003. - Т.49, №6. - С. 32-36.
- Тітенко Т.М. Дисфункція щитовидної залози та особливості репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2006, №1. - С. 98-100.

### ЗАСТОСУВАННЯ ЙОДОВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХЛОПЦІВ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ЗАТРИМКОЮ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ

**Турчина С.І.**

**Резюме.** Дослідження тиреоїдної системи у 169 хлопців-підлітків, 14 -17 років, із затримкою статевого розвитку (ЗСР) дозволило встановити, що, незалежно від розмірів щитоподібної залози, в них формується дистиреоз із підвищенням рівня ТТГ та віль.  $T_3$  на тлі абсолютного чи відносного зниження віль.  $T_4$ . Включення у терапію йодовісних препаратів ("Йодомарин") дозволяє не тільки нормалізувати показники тиреоїдного профілю, але й значно поліпшити показники соматостатевого розвитку.

**Ключові слова:** затримка статевого розвитку, дистиреоз, лікування.

### IODINE CONTAINING MEDICINES IN TREATMENT OF ADOLESCENT BOYS WITH SEXUAL DEVELOPMENT DELAY

**Turchina S.I.**

**Summary.** Evaluation of the thyroid system in 169 adolescent boys with sexual development delay, aged from 14 to 17 years, makes it possible to establish, irrespective of the thyroid gland dimensions, dysthyroid development which is characterized by increase of TTH and free  $T_3$  levels on the background of free  $T_4$  relative or absolute decrease. Inclusion of iodine containing medicines (Iodomarin) into the therapy permits not only normalization of thyroid profile indices, but also a significant improvement of somatosexual development indices.

**Key words:** sexual development delay, dysthyreosis, treatment.

УДК: 615.2:547.854

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ РЕЖИМІВ ВВЕДЕННЯ ПОХІДНОГО ФТОРПІРИМІДИНУ ФП-8 НА САРКОМІ 45 ТА ЛІМФОСАРКОМІ ПЛІСА

Хавич О.О.

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології АМН України" (вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057)

**Резюме.** В роботі вивчена протипухлинна активність похідного фторпіримідину ФП-8 при різних режимах введення на моделях експериментального пухлинного росту - лімфосаркомі Пліса та саркомі 45. Сполука ФП-8 досліджувалась в діапазоні доз (1/6-1/9) LD<sub>50</sub> при внутрішньочеревному введенні. Оптимальними режимами введення сполуки ФП-8 є режими з інтервалом введення 72 години та 96 годин. Гальмування росту пухлини як за об'ємом, так і за масою значно перевищує прийнятій критерій значущості для обох штамів.

**Ключові слова:** фторпіримідини, похідне фторпіримідину ФП-8, саркома 45, лімфосаркома Пліса.

### Вступ

Увага до антиметаболітів піримідинового ряду була приділена ще у 1940-1950 роках. Першим по-справжньому активним антиметаболітом урацилу став 5-фторурацил. Вихідними для синтезу цього препарату послугували експериментальні дані, відповідно до яких пухлинні клітини використовують більше урацилу для синтезу РНК, ніж нормальні клітини. Вважалося, що введення в організм пухлиноносія антиметаболіту урацилу, що входить до складу РНК, призведе до порушення структури РНК пухлинних клітин і тим самим до їх загибелі. Пізніше, уже при перших клінічних дослідженнях була доведена протипухлинна активність 5-фторурацилу при раку шлунку та товстої кишки, що було досить унікальним для того часу. Однак основною мішенню для дії цього препарату є тимідилатсинтетаза - ключовий фолатзалежний фермент в процесі синтезу ДНК, який каталізує реакцію утворення de novo тимідилату, попередника тимідинтрифосфату - нуклеотиду, необхідного для нормального синтезу ДНК. Інгібування тимідилатсинтетази веде до зниження включення в ДНК тимідину і тим самим до порушення синтезу ДНК. В сучасній протипухлинній хіміотерапії 5-фторурацил залишається одним з найбільш уживаних препаратів. Спектр пухлин, при яких можливо його застосування, досить широкий. В цей список входять пухлини шлунково-кишкового тракту, рак молочної залози та яєчників, пухлини голови та шиї тощо [Корман, 2006]. На сучасному етапі розвитку хіміотерапії злоякісних пухлин залишаються актуальними нові експериментальні дослідження в напрямку синтезу та вивчення нових похідних антиметаболітів піримідинового ряду. Нашу увагу ми приділили вивченню протипухлинної активності нового похідного фторпіримідину, а саме сполуці ФП-8.

### Матеріали та методи

В експериментах використані інтактні тварини і тварини-носії експериментальних пухлин, що були отримані із банку штамів Онкологічного наукового центру АМН Російської Федерації, банку штамів Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України, банку штамів ДУ "Інституту фармакології і токсикології АМН України".

В експерименті використані нелінійні білі щури-самиці, з масою 100-120 г. Тварини знаходились на звичайному хар-

човому раціоні. Метод евтаназії - передозований ефірний наркоз. Лімфосаркома Пліса (LS) отримана в 1958 р. в НДІ онкології Г.Б.Плісом після підшкірної трансплантації пухлини. Пухлина виникла у щурів після введення 3,3-дихлорбензолу. Переживається під шкіру білим нелінійним щурам. Оцінка ефекту - відсоток гальмування росту пухлин більше (40-50)% за масою чи об'ємом. Саркома 45 (S 45) виникла у 1949 р. після введення диметилбензантрацену у підшкірну клітковину нелінійного щура [Стефанов, 2001]. Пухлина прищеплюється підшкірно нелінійним щурам у вигляді 30 % пухлинної суспензії. Введення препаратів починають на (4-5) добу після трансплантації. Параметром ефекту є гальмування пухлинного росту за масою чи об'ємом. Мінімальний критерій значущості більше 50% [Стефанов, 2001].

Одержані результати статистично оброблялись з використанням t-критерію достовірності Стьюдента.

### Результати. Обговорення

В якості моделі пухлинного росту для проведення експериментальних досліджень по вивченню оптимальних режимів введення сполуки ФП-8 були вибрані лімфосаркома Пліса та саркома 45. В дослідженні використані дози ФП-8 в діапазоні 1/6-1/9 LD<sub>50</sub>, сполука вводилась внутрішньочеревно.

Для дослідження вибрані наступні чотири режими: перший режим - введення проводилось через 24 години, всього 6 введень, були використані дози - 80,0; 90,0 та 100,0 мг/кг. Другий режим - введення проводилось через 48 годин, всього 6 введень, з використанням наступних доз - 70,0; 80,0; 90,0 та 100,0 мг/кг. Третій режим - введення сполуки ФП-8 проводилось через 72 години, всього 4 введення, були використані дози - 80,0; 90,0; 100,0 та 110,0 мг/кг. Четвертий режим - введення проводилось через 96 годин, 4 рази з використанням доз: 90,0; 100,0 та 110,0 мг/кг.

Результати проведеного дослідження щодо визначення оптимальних режимів протипухлинної дії сполуки ФП-8 на лімфосаркомі Пліса подані в таблиці 1.

При дослідженні першого режиму (табл. 1) слід відзначити, що кращий результат був отриманий в дозі 90,0 мг/кг (гальмування росту пухлини за об'ємом - 77,37%; гальмування росту пухлин за масою становить 71,56% в порівнянні з контролем). Це перевищує критерій значущості для даного

**Таблиця 1.** Результати дослідження внутрішньочеревного введення сполуки ФП-8 тваринам з лімфосаркомою Пліса.

№ п/п	Доза та режим ведення	Об'єм пухлин, см <sup>3</sup> , та гальмування росту пухлин, %	Маса пухлин, г, та гальмування росту пухлин
1	80,0 мг/кг, 24 год., 6 введень	7,26±0,73*; 49,49	10,14±0,92*; 45,89
2	90,0 мг/кг, 24 год., 6 введень	3,26±0,28*; 77,37	5,33±0,48*; 71,56
3	100,0 мг/кг, 24 год., 6 введень	4,44±0,37*; 69,11	6,00±0,52*; 67,98
4	70,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	6,92±0,53*; 51,89	6,14±0,57*; 67,24
5	80,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	6,03±0,60*; 58,05	8,14±0,73*; 56,56
6	90,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	7,79±0,65*; 45,81	6,14±0,60*; 67,24
7	100,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	5,88±0,41*; 59,09	5,71±0,43*; 69,53
8	80,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	6,43±0,55*; 55,33	5,00±0,47*; 73,32
9	90,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	6,70±0,59*; 54,45	5,57±0,51*; 70,28
10	100,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	5,39±0,50*; 62,56	6,00±0,55*; 67,98
11	110,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	2,25±0,15*; 84,36	2,57±0,19*; 86,29
12	90,0 мг/кг, 96 год., 4 введення	5,49±0,51*; 61,83	5,28±0,44*; 71,83
13	100,0 мг/кг, 96 год., 4 введення	1,77±0,11*; 87,68	2,29±0,20*; 87,78
14	110,0 мг/кг, 96 год., 4 введення	3,19±0,28*; 77,85	5,14±0,41*; 72,57
15	Контроль	14,38±1,1	18,74±1,52

**Примітка:** \* -  $p \leq 0,05$  в порівнянні з контролем.

**Таблиця 2.** Результати дослідження внутрішньочеревного введення сполуки ФП-8 тваринам з саркомою 45.

№ п/п	Доза та режим ведення	Об'єм пухлин, см <sup>3</sup> , та гальмування росту пухлин, %	Маса пухлин, г, та гальмування росту пухлин
1	80,0 мг/кг, 24 год., 6 введень	18,2±1,8*; 81,11	12,3±1,1*; 73,22
2	90,0 мг/кг, 24 год., 6 введень	33,7±3,1*; 65,00	22,3±1,8*; 51,70
3	100,0 мг/кг, 24 год., 6 введень	15,8±1,3*; 83,42	14,0±1,2*; 70,00
4	70,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	16,6±1,4*; 82,75	14,0±1,1*; 70,02
5	80,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	24,4±1,8*; 74,71	13,4±1,3*; 70,94
6	90,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	17,19±1,3*; 82,23	14,3±1,5*; 68,97
7	100,0 мг/кг, 48 год., 6 введень	29,3±2,0*; 69,51	16,3±1,2*; 64,65
8	80,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	26,3±2,1*; 72,77	11,9±0,9*; 74,39
9	90,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	24,4±2,4*; 74,76	15,9±1,3*; 65,66
10	100,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	17,6±1,6*; 81,82	10,9±0,8*; 76,47
11	110,0 мг/кг, 72 год., 4 введення	16,3±1,3*; 83,17	12,0±1,2*; 73,91
12	90,0 мг/кг, 96 год., 4 введення	12,9±1,3*; 86,50	8,1±0,6*; 82,38
13	100,0 мг/кг, 96 год., 4 введення	18,6±1,7*; 80,72	11,6±0,9*; 74,92
14	110,0 мг/кг, 96 год., 4 введення	14,58±1,1*; 84,84	9,0±0,7*; 80,55
15	Контроль	96,3±6,33	46,1±3,75

**Примітка:** \* -  $p \leq 0,05$  в порівнянні з контролем.

штаму експериментальних пухлин ( $\geq 50,0$  % гальмування росту пухлини) [Соф'яна і др., 1979].

Проводячи аналіз щодо інших використаних в дослідженні даного режиму доз сполуки ФП-8, були отримані наступні результати: протипухлинний ефект, який перевищує прийнятий критерій значущості для лімфосаркоми Пліса, спостерігається при введенні 100,0 мг/кг, через 24 години, 6

введень і становить 67,98% гальмування росту пухлин за масою та 69,11% гальмування росту пухлин за об'ємом.

При дозі 100,0 мг/кг, яка вводилась через 48 годин, 6 введень, показники протипухлинної активності сполуки ФП-8 після закінчення курсу лікування були вищі за критерій значущості в обох дослідженнях: гальмування росту пухлин за об'ємом становить 59,09%, а гальмування росту пухлини за масою - 69,53% в порівнянні з контролем.

Протипухлинний ефект, рівний чи такий, що перевищує критерій значущості, спостерігається при дослідженні ФП-8 і в інших дозах, які вводились в даному режимі: при введенні в дозах 70,0 мг/кг та 90,0 мг/кг гальмування росту пухлини за масою становить 67,24%, а при введенні 80,0 мг/кг такий ефект становить 56,56% в порівнянні з контролем.

Наступним режимом, який вибраний для дослідження протипухлинної активності сполуки ФП-8, був режим, коли кожне наступне введення проводилось через 72 години, всього 4 введення.

Одержані результати щодо досліджуваного режиму введення сполуки в дозі 110,0 мг/кг через 72 години, 4 введення вказують, що ФП-8 проявляє високий рівень гальмування росту як за масою, так і за об'ємом досліджуваних пухлин в порівнянні з контролем: 86,29% та 84,36% відповідно.

Слід відзначити, що збільшення інтервалів між введеннями сполуки ФП-8 призводить до підвищення протипухлинної активності для всіх досліджуваних доз, а саме, при дослідженні дози 80,0 мг/кг гальмування росту пухлини за масою становить 73,32%; 90,0 мг/кг - 70,28%; 100,0 мг/кг - 67,98%.

На нашу думку, значний інтерес становить четвертий режим введення сполуки ФП-8. При дослідженні даного режиму були використані наступні дози - 90,0 мг/кг; 100,0 мг/кг та 110,0 мг/кг, які вводились через 96 годин, 4 введення.

Кращий результат був отриманий при використанні сполуки ФП-8 в дозі 100,0 мг/кг, що вводилась через 96 годин, 4 введення. Гальмування росту пухлини за об'ємом ста-

новить 87,68%, гальмування росту пухлини, за масою - 87,78% в порівнянні з контролем. Як і при дослідженні попереднього режиму, збільшення терміну між введеннями сполуки ФП-8 не впливає на протипухлинний ефект. Так, при введенні ФП-8 в дозі 90,0 мг/кг гальмування росту пухлини за масою становить 71,73%, а за об'ємом - 61,83% в порівнянні з контролем. При введенні сполуки в дозі 110,0 мг/

кг, через 96 годин, 4 введення гальмування росту пухлин за об'ємом становить 77,85%, а гальмування росту пухлин за масою - 72,57%.

Таким чином, отримані результати протипухлинної активності сполуки ФП-8 дають можливість зробити висновок, що найкращий ефект отриманий при застосуванні режимів з інтервалом введення 72 год. та 96 год. При цьому гальмування росту пухлини як за об'ємом, так і за масою становить більше 80,0% (доза 100,0 мг/кг та 110,0 мг/кг) в порівнянні з контрольною групою тварин і значно перевищує критерій значущості ( $\geq 50,0\%$ ). При цьому не спостерігаються токсичні прояви, що характерні для фторпіримідинів.

Ще однією моделлю пухлинного росту для проведення експериментальних досліджень по вивченню оптимальних режимів введення похідного фторпіримідину сполуки ФП-8 була вибрана саркома 45. Трансплантація була проведена, як і в попередньому досліді, відповідно до методичних рекомендацій [Стефанов, 2001; Соф'яна и др., 1979].

Для дослідження вибрані також чотири режими, як і в попередньому дослідженні, а саме: перший режим - введення проводилось через 24 години, всього 6 введень, були використані дози - (80,0; 90,0 та 100,0) мг/кг. Другий режим - введення проводилось через 48 годин, всього 6 введень, з використанням наступних доз - (70,0; 80,0; 90,0 та 100,0) мг/кг. Третій режим - введення сполуки ФП-8 проводилось через 72 години, всього 4 введення, були використані дози - (80,0; 90,0; 100,0 та 110,0) мг/кг. Четвертий режим - введення проводилось через 96 годин, 4 рази з використанням доз: (90,0; 100,0 та 110,0) мг/кг. Результати проведеного дослідження щодо визначення оптимальних режимів протипухлинної дії сполуки ФП-8 надані в таблиці 2.

При дослідженні першого режиму (табл. 2) слід відзначити, що кращий результат був отриманий в дозі 80,0 мг/кг (гальмування росту пухлини за об'ємом - 81,11 %; гальмування росту пухлин за масою становить 73,22% в порівнянні з контролем). Це перевищує критерій значущості для даного штаму експериментальних пухлин ( $\geq 50,0\%$  гальмування росту пухлини).

Проводячи аналіз щодо інших використаних в дослідженні даного режиму доз сполуки ФП-8, були отримані наступні результати: протипухлинний ефект, який перевищує прийнятий критерій значущості для саркоми 45, спостерігається при 100,0 мг/кг, через 24 години, 6 введень і становить 70,00% гальмування росту пухлин за масою та 83,42% гальмування росту пухлин за об'ємом, однак при застосуванні такої дози спостерігались токсичні прояви з боку шлунково-кишкового тракту.

Дослідження другого режиму (табл. 2) показало, що кращий результат отриманий при введенні сполуки ФП-8 у дозі 80,0 мг/кг. При дозі 80,0 мг/кг, яка вводилась через 48 годин, 6 введень, показники протипухлинної активності сполуки ФП-8 після закінчення курсу лікування були вищі за критерій значущості. Гальмування росту пухлин за об'ємом становить 74,71%, а гальмування росту пухлини за масою - 70,94% в порівнянні з контролем. Протипухлинний ефект, рівний чи такий, що перевищує критерій значущості, спосте-

рігається при дослідженні ФП-8 і в інших дозах. Речовина вводилась в зазначеному вище режимі: при введенні 70,0 мг/кг гальмування росту пухлини за масою становить 70,02%, при введенні 90,0 мг/кг становить - 68,97%, а при введенні 100,0 мг/кг такий ефект становить 64,65% в порівнянні з контролем.

Одержані результати щодо досліджуваного режиму введення сполуки в дозі 100,0 мг/кг через 72 годин, 4 введення вказують, що ФП-8 проявляє високий рівень гальмування росту як за масою, так і за об'ємом досліджуваних пухлин в порівнянні з контролем: 76,47% та 81,82% відповідно.

Слід відзначити, що збільшення інтервалів між введеннями сполуки ФП-8 призводить до підвищення протипухлинної активності для всіх досліджуваних доз, а саме, при дослідженні дози 80,0 мг/кг гальмування росту пухлини за масою становить 74,39%; 90,0 мг/кг - 65,66%; 110,0 мг/кг - 73,91%. Аналізуючи отримані результати щодо гальмування росту пухлини за об'ємом, був відзначений ефект, що значно перевищує прийнятий критерій значущості.

При дослідженні четвертого режиму були використані наступні дози - 90,0 мг/кг; 100,0 мг/кг та 110,0 мг/кг, які вводились через 96 годин, 4 введення. Кращий результат був отриманий при використанні сполуки ФП-8 в дозі 90,0 мг/кг, що вводилась через 96 годин, 4 введення. Гальмування росту пухлини за об'ємом становить 86,50%, гальмування росту пухлини за масою - 82,38% в порівнянні з контролем.

При введенні ФП-8 в дозі 100,0 мг/кг гальмування росту пухлини за масою становить 74,92%, а за об'ємом - 80,72% в порівнянні з контролем. При введенні сполуки в дозі 110,0 мг/кг, через 96 годин, 4 введення гальмування росту пухлин за об'ємом становить 84,84%, а гальмування росту пухлин за масою - 80,55%.

Таким чином, отримані результати протипухлинної активності сполуки ФП-8 дають можливість зробити висновок, що найкращий ефект отриманий при застосуванні режимів з інтервалом введення (72 та 96) год. При цьому гальмування росту пухлини як за об'ємом, так і за масою становить більше 76,4% (доза 90,0 мг/кг та 100,0 мг/кг) в порівнянні з контрольною групою тварин і значно перевищує критерій значущості ( $\geq 50,0\%$ ). Оптимальними режимами для сполуки ФП-8 слід вважати її введення в дозі 100,0 мг/кг, через 72 години 4 введення та в дозі 90,0 мг/кг, через 96 годин, 4 введення.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Похідне фторпіримідину сполука ФП-8 при внутрішньочеревному введенні тваринам - носіям лімфосаркоми Пліса та саркоми 45 проявляла протипухлинний ефект при застосуванні режимів з інтервалом через 72 години та 96 годин. Гальмування росту пухлини за об'ємом та масою пухлини для обох експериментальних штамів становить більше 70,0% в порівнянні з контролем.

Дослідження протипухлинної активності сполуки ФП-8 як перспективного похідного фторпіримідину, що проявляє протипухлинну дію, буде в подальшому продовжено згідно вимог ДФЦ МОЗ України.

### Література

- Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 527 с.
- Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. - М.: Практическая медицина, 2006. - 512 с.
- Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А.Голдина, А.Кляйна (США). - М.: Медицина, 1979. - 296 с.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ФТОРПИРИМИДИНА ФП-8 НА САРКОМЕ 45 И ЛИМФОСАРКОМЕ ПЛИССА

Хавич О.О.

**Резюме.** В работе изучена противоопухолевая активность производного фторпиримидина ФП-8 при разных режимах введения на моделях экспериментального опухолевого роста - лимфосаркоме Плисса и саркоме 45. Соединение ФП-8 исследовалось в диапазоне доз (1/6-1/9) LD<sub>50</sub> при внутривентральном введении. Оптимальными режимами введения ФП-8 являются режимы с интервалом введения 72 часа и 96 часов. Торможение роста опухоли как по объему, так и по массе значительно превышает критерий значимости для обоих штаммов.

**Ключевые слова:** фторпиримидины, производное фторпиримидина ФП-8, саркома 45, лимфосаркома Плисса.

### STUDY OF FLUOROPYRIMIDINE DERIVATIVE FP-8 OPTIMAL DOSING REGIMENS ON SARCOMA 45 AND PLISS LYMPHOSARCOMA MODELS

Khavych O.O.

**Summary.** Antineoplastic activity of fluoropyrimidine derivative FP-8 has been studied in different dosing regimens using experimental tumor growth models - Pliss lymphosarcoma and sarcoma 45. Compound FP-8 was studied in dosage range from 1/6 to 1/9 LD<sub>50</sub> under intraperitoneal injections. Optimal dosing regimens of FP-8 were those, which had interval between injections 72 and 96 hours. At the same time estimation of the tumor growth inhibition by volume and by mass is higher than a significant criterion for both tumor strains.

**Key words:** fluoropyrimidine, fluoropyrimidine derivative FP-8, sarcoma 45, Pliss lymphosarcoma.

УДК: 577.125+577.334

### МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ СТРЕССЕ: РОЛЬ $\omega$ -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Шиш А.М.

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины (ул. Богомольца, 4, г. Киев, Украина, 04053)

**Резюме.** Работа посвящена изучению влияния препарата "Эпадол" на жирнокислотный состав фосфолипидов клеточных мембран, изменения ультраструктуры миокарда, свободнорадикальные процессы, реактивность сердца, активность NOS у животных в условиях острого иммобилизационного стресса. Показано, что "Эпадол" оказывает выраженное воздействие на жирнокислотный состав биомембран, что проявляется снижением содержания арахидоновой кислоты (АК) и увеличением докозагексаеновой кислоты (ДГК). Выявлено, что у животных с модифицированными мембранами при стрессе имеет место уменьшение ультраструктурных изменений миокарда, угнетение свободнорадикальных реакций, увеличение активности sNOS, уменьшение активности iNOS, а также значительное снижение адренергических реакций сердца.

**Ключевые слова:** сердце, стресс, жирные кислоты, NOS, свободнорадикальные процессы.

### Введение

За последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли стрессорных факторов в патогенезе повреждения сердца и сосудов. Известно, что стрессорные влияния являются важными факторами развития сердечно-сосудистой патологии [Пшенникова и др., 2001; Ford, 2002]. В этой связи особый интерес представляет изучение действия препаратов, которые содержат  $\omega$ -3 ПНЖК и могут применяться в профилактических целях при остром стрессорном повреждении сердца. Одним из эффективных препаратов этой группы является "Эпадол" в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) из семейства  $\omega$ -3, в частности эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты. Потребление этих кислот уменьшает случаи смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Меерсон и др., 1994; Christensen et al., 2001; Hirafuji et al., 2003].

Ранее показано, что в результате модификации мембран, которая происходит при применении диеты, содержащей  $\omega$ -3

ПНЖК (4-6 недель), происходят значительные изменения фосфолипидного состава, которые определяют более благоприятное течение таких сердечно-сосудистых заболеваний как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, нарушение ритма сердечной деятельности [Fontani et al., 2005; Hooper et al., 2006]. В основе этих патологических процессов лежит повреждение фосфолипидного бислоя клеточных мембран. Полагают, что положительное влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на функции сердца заключается в их способности стабилизировать мембраны клеток сердца [Breslow, 2006; De Caterina et al., 2003]. В то же время механизмы кардиопротекторного действия  $\omega$ -3 ПНЖК изучены недостаточно; практически ничего не известно об их влиянии на структурные изменения в сердце и его реактивность, на систему оксида азота, а также на процессы перекисного окисления липидов, в частности, при стрессе. Цель нашей работы - исследовать влияние модификации клеточных мембран

### Література

- Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 527 с.
- Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. - М.: Практическая медицина, 2006. - 512 с.
- Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А.Голдина, А.Кляйна (США). - М.: Медицина, 1979. - 296 с.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ФТОРПИРИМИДИНА ФП-8 НА САРКОМЕ 45 И ЛИМФОСАРКОМЕ ПЛИССА

Хавич О.О.

**Резюме.** В работе изучена противоопухолевая активность производного фторпиримидина ФП-8 при разных режимах введения на моделях экспериментального опухолевого роста - лимфосаркоме Плисса и саркоме 45. Соединение ФП-8 исследовалось в диапазоне доз (1/6-1/9) LD<sub>50</sub> при внутривнутрибрюшинном введении. Оптимальными режимами введения ФП-8 являются режимы с интервалом введения 72 часа и 96 часов. Торможение роста опухоли как по объему, так и по массе значительно превышает критерий значимости для обоих штаммов.

**Ключевые слова:** фторпиримидины, производное фторпиримидина ФП-8, саркома 45, лимфосаркома Плисса.

### STUDY OF FLUOROPYRIMIDINE DERIVATIVE FP-8 OPTIMAL DOSING REGIMENS ON SARCOMA 45 AND PLISS LYMPHOSARCOMA MODELS

Khavych O.O.

**Summary.** Antineoplastic activity of fluoropyrimidine derivative FP-8 has been studied in different dosing regimens using experimental tumor growth models - Pliss lymphosarcoma and sarcoma 45. Compound FP-8 was studied in dosage range from 1/6 to 1/9 LD<sub>50</sub> under intraperitoneal injections. Optimal dosing regimens of FP-8 were those, which had interval between injections 72 and 96 hours. At the same time estimation of the tumor growth inhibition by volume and by mass is higher than a significant criterion for both tumor strains.

**Key words:** fluoropyrimidine, fluoropyrimidine derivative FP-8, sarcoma 45, Pliss lymphosarcoma.

УДК: 577.125+577.334

### МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ СТРЕССЕ: РОЛЬ $\omega$ -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Шиш А.М.

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины (ул. Богомольца, 4, г. Киев, Украина, 04053)

**Резюме.** Работа посвящена изучению влияния препарата "Эпадол" на жирнокислотный состав фосфолипидов клеточных мембран, изменения ультраструктуры миокарда, свободнорадикальные процессы, реактивность сердца, активность NOS у животных в условиях острого иммобилизационного стресса. Показано, что "Эпадол" оказывает выраженное воздействие на жирнокислотный состав биомембран, что проявляется снижением содержания арахидоновой кислоты (АК) и увеличением докозагексаеновой кислоты (ДГК). Выявлено, что у животных с модифицированными мембранами при стрессе имеет место уменьшение ультраструктурных изменений миокарда, угнетение свободнорадикальных реакций, увеличение активности sNOS, уменьшение активности iNOS, а также значительное снижение адренергических реакций сердца.

**Ключевые слова:** сердце, стресс, жирные кислоты, NOS, свободнорадикальные процессы.

### Введение

За последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли стрессорных факторов в патогенезе повреждения сердца и сосудов. Известно, что стрессорные влияния являются важными факторами развития сердечно-сосудистой патологии [Пшенникова и др., 2001; Ford, 2002]. В этой связи особый интерес представляет изучение действия препаратов, которые содержат  $\omega$ -3 ПНЖК и могут применяться в профилактических целях при остром стрессорном повреждении сердца. Одним из эффективных препаратов этой группы является "Эпадол" в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) из семейства  $\omega$ -3, в частности эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты. Потребление этих кислот уменьшает случаи смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Меерсон и др., 1994; Christensen et al., 2001; Hirafuji et al., 2003].

Ранее показано, что в результате модификации мембран, которая происходит при применении диеты, содержащей  $\omega$ -3

ПНЖК (4-6 недель), происходят значительные изменения фосфолипидного состава, которые определяют более благоприятное течение таких сердечно-сосудистых заболеваний как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, нарушение ритма сердечной деятельности [Fontani et al., 2005; Hooper et al., 2006]. В основе этих патологических процессов лежит повреждение фосфолипидного бислоя клеточных мембран. Полагают, что положительное влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на функции сердца заключается в их способности стабилизировать мембраны клеток сердца [Breslow, 2006; De Caterina et al., 2003]. В то же время механизмы кардиопротекторного действия  $\omega$ -3 ПНЖК изучены недостаточно; практически ничего не известно об их влиянии на структурные изменения в сердце и его реактивность, на систему оксида азота, а также на процессы перекисного окисления липидов, в частности, при стрессе. Цель нашей работы - исследовать влияние модификации клеточных мембран

сердца с помощью  $\omega$ -3 ПНЖК на изменения ультраструктуры миокарда, адренергические реакции сердца, активность NOS и процессы свободнорадикального окисления у животных в условиях острого иммобилизационного стресса.

### Материалы и методы

Для экспериментов использовали самцов крыс линии Вистар, массой 280-300 г. Животные были распределены на 4 группы: 1) контрольные животные, которые содержались на стандартном рационе вивария; 2) животные, которым к стандартному рациону добавляли на протяжении 4-х недель препарат "Эпадол" (0,1мл на 100г массы тела животного); 3) животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу (6 часов фиксации на спине в состоянии неподвижности); 4) животные с иммобилизационным стрессом, предварительно получавшие эпадол. Изолированные сердца крыс перфузировали ретроградно по методу Лангендорфа. Адренергические реакции вызывали добавлением в перфузионный раствор норадреналина (НА) в концентрации  $10^{-7}$ - $10^{-6}$  моль/л. В гомогенатах ткани миокарда определяли активность iNOS и cNOS [Yan et al., 1994]. Процессы перекисного окисления липидов исследовали в гомогенатах сердец с помощью метода индуцированной хемилюминесценции (ХЛ). Содержание  $\omega$ -3 ПНЖК и  $\omega$ -6 ПНЖК определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием рефрактометрического детектора [Кейтс, 1975]. Для ультраструктурных исследований использовали методы электронной микроскопии [Шаров, 1985]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты. Обсуждение

В результате хроматографического анализа было показано, что острый иммобилизационный стресс ведет к изменению жирнокислотного состава клеток миокарда. Вследствие острого стрессорного повреждения в ткани миокарда уменьшается содержание насыщенных жирных кислот, в частности пальмитиновой (на 24,3%) и стеариновой (на 17,8%) по сравнению с контролем. Также уменьшается содержание ПНЖК из семейства  $\omega$ -6 ПНЖК (АК на 24,1%). Следует отметить, что в этих же условиях содержание ПНЖК из семейства  $\omega$ -3 ПНЖК увеличивается на 41,3%. Предварительное применение препарата "Эпадол" в условиях острого иммобилизационного стресса приводит к уменьшению содержания АК на 18%, тогда как содержание ДГК увеличивается на 27,5% по сравнению с III группой. Ранее нами было показано, что  $\omega$ -3 ПНЖК существенно влияют на жирнокислотный состав фосфолипидов клеточных мембран, в частности уменьшая соотношение суммы  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 в ткани сердец крыс, которые подвергались влиянию ише-

мии-реперфузии [Шиш и др., 2004]. Особенно следует отметить, что диета, обогащенная  $\omega$ -3 ПНЖК, значительно уменьшает и даже устраняет тяжелые аритмии при острой ишемии миокарда, уменьшает частоту возникновения и длительность фибрилляций сердца, а также снижает величину артериального давления при реперфузии [Кукоб та ін., 2003; Christensen et al., 2001; De Caterina et al., 2003; Hirafuji et al., 2003].

Известно, что важными механизмами поражения сердца при стрессорных влияниях могут быть: действие свободных радикалов, деградация фосфолипидов клеточных мембран, образование избыточного количества АК и ее метаболитов, модуляция активности ферментов системы оксида азота и изменение реактивности к воздействию катехоламинов. Полагают, что в процессе развития стресс-реакции возникают функциональные нарушения и структурные повреждения клеток, тканей, органов.

Электронномикроскопические исследования также подтверждают, что иммобилизационный стресс приводит к зна-

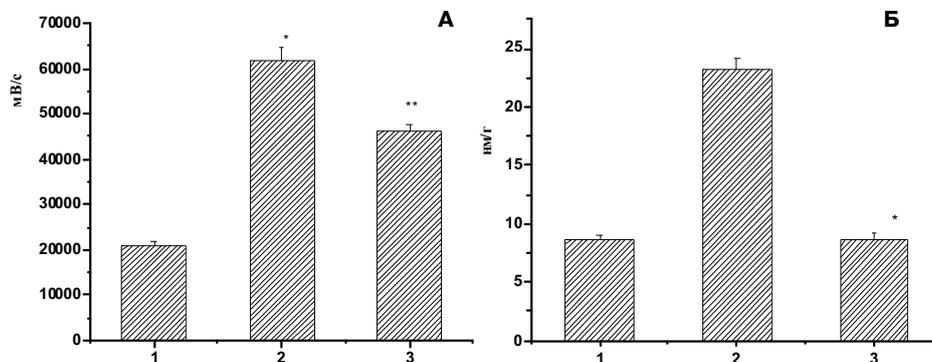


Рис. 1. Влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на общую светосумму хемилюминесценции (А) и содержание МДА (Б) ткани сердца крысы в условиях стресса.

Примечание: 1 - контроль; 2 - стресс; 3 - стресс+ $\omega$ -3 ПНЖК.

чительным ультраструктурным изменениям в миокарде крыс. К числу таких изменений относится наличие контрактур или потеря миофиламентами характерной архитектоники в результате распада саркомеров, значительный отек митохондрий с выраженной деструкцией внутренней митохондриальной мембраны, отек саркоплазматического ретикулула, значительно уменьшение количества гликогена. Использование внутриклеточного трейсера коллоидного лантана позволило нам показать,

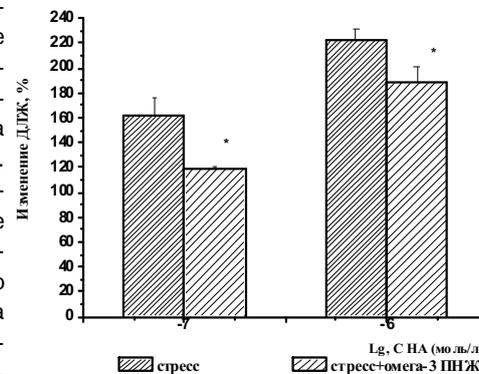
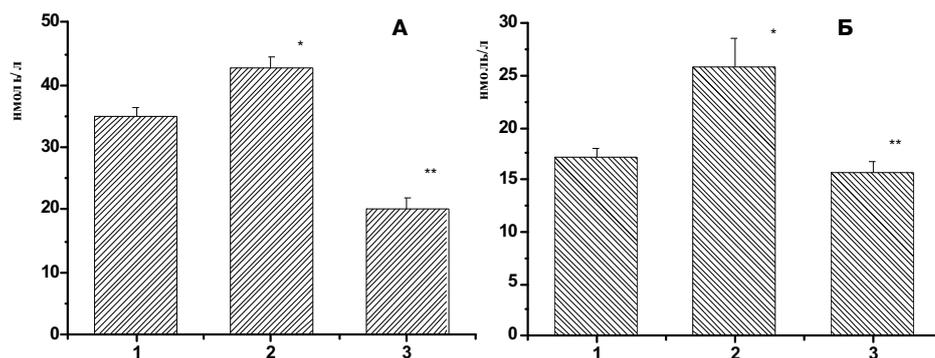
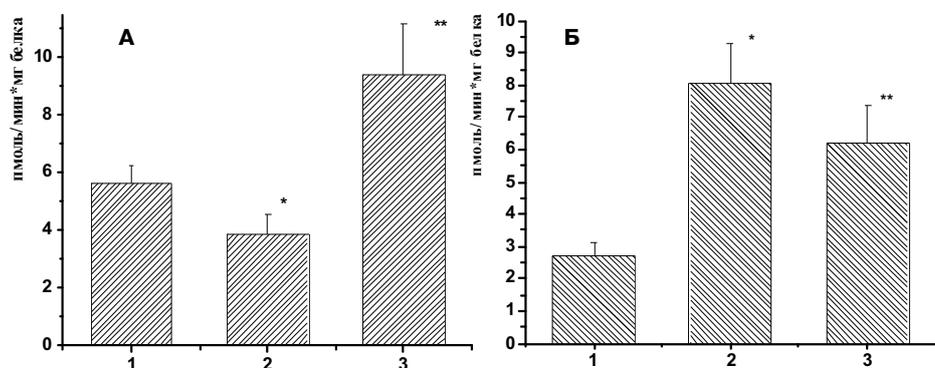


Рис. 2. Влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на изменение реактивности изолированного стрессированного сердца крысы при воздействии норадреналина.



**Рис. 3.** Содержание адреналина (А) и НА (Б) в ткани сердца крысы в условиях острого иммобилизационного стресса.

**Примечание:** 1 - контроль; 2 - стресс; 3 - стресс на фоне омега-3 ПНЖК; \* -  $p_{1,2} < 0,05$ ; \*\* -  $p_{2,3} < 0,05$ .



**Рис. 4.** Активность sNOS (А) и iNOS (Б) в гомогенате ткани сердца крысы (пмоль/мин/мг белка).

**Примечание:** 1 - контроль; 2 - стресс; 3 - стресс на фоне омега-3 ПНЖК; \* -  $p_{1,2} < 0,05$ ; \*\* -  $p_{2,3} < 0,05$ .

что сарколема отдельных кардиомиоцитов (около 10% клеток) имела дефекты, о чем свидетельствует значительное накопление лантана в клетках. Модификация жирнокислотного состава мембран кардиомиоцитов в значительной степени предупреждала возникновение деструктивных изменений в кардиомиоцитах. В миокарде животных, предварительно получавших  $\omega$ -3 ПНЖК, сохранялась внутриклеточная архитектура, полностью отсутствовали контрактуры миофиламентов, митохондрии сохраняли структуру и взаимную ориентацию, не отмечалась потеря гликогена. Следует подчеркнуть отсутствие лантана в клетках, что свидетельствовало о сохранении целостности их сарколеммы. Так как митохондрии обеспечивают процессы дыхания и энергоснабжения в клетке, можно полагать, что сохранение функций митохондрий, вместе с уменьшением разрушения сарколеммы, в частности ее фосфолипидного бислоя, является одним из важных компонентов положительного влияния  $\omega$ -3 ПНЖК.

Согласно современным представлениям, свободнорадикальные реакции, повреждая липидные структуры клеточных мембран, содействуют нарушению их целостности вплоть до необратимых повреждений кардиомиоцитов [Биленко, 1989; Непомнящих, 1997; Ford, 2002]. Результаты наших экспериментов свидетельствуют, что в условиях стресса  $\omega$ -3

ПНЖК уменьшают продукцию свободных радикалов и повышают активность ферментов антиоксидантной системы. Об уменьшении продукции свободных радикалов свидетельствует общая светосумма ХЛ, которая уменьшалась на 33,5% ( $p < 0,05$ ), а также снижение концентрации малонового диальдегида на 46% в стрессированных сердцах с модифицированными мембранами относительно контрольных стрессированных животных (рис. 1).

Амплитуда быстрой вспышки снижалась на 14,9%, а скорость затухания ХЛ на 44,9% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, показано, что предварительное применение  $\omega$ -3 ПНЖК усиливает активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы) при стрессе, что свидетельствует об уменьшении окислительного стресса.

При исследовании адренергических реакций сердца при стрессе показано, что инотропная реакция сердца на добавление НА в перфузионный раствор в возрастающих концентрациях увеличивается, тогда как при модификации клеточных мембран ад-

ренергические реакции сердца снижались. Так, интенсивность инотропных реакций стрессированных сердец в условиях модификации клеточных мембран при действии НА (в дозе 0,1 мкмоль и 1 мкмоль) была меньше на 36% ( $p < 0,05$ ) и 18,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно, чем у стрессированных животных без предварительной модификации мембран (рис. 2). Таким образом, применение  $\omega$ -3 ПНЖК уменьшает реактивность изолированного сердца крысы на адренергические воздействия.

Полученные результаты позволяют полагать, что  $\omega$ -3 ПНЖК влияют на регуляцию реакций сердца при адренергических воздействиях, уменьшая эти реакции, как на экзогенные, так и, вероятно, на эндогенные катехоламины, что является следствием модификации жирнокислотной композиции мембран клеток сердца. Grynberg и соавторы [1995] на культуре неонатальных кардиомиоцитов установили, что высокое содержание ДГК в фосфолипидах мембран кардиомиоцитов может снижать аффинность  $\beta$ -адренорецепторов к агонистам. Нами установлено также, что при предварительном применении препарата "Эпадол" в крови стрессированных животных содержание адреналина и норадреналина меньше, чем у стрессированных животных без применения  $\omega$ -3 ПНЖК (рис. 3).

Известно, что изменения в системе NO могут играть зна-

чительную роль в развитии патологических процессов в сердце, это зависит от количества NO и условий реализации его эффектов. На наш взгляд, снижение реактивности сосудов, может быть обусловлено тем, что  $\omega$ -3 ПНЖК увеличивают синтез NO, что способствует релаксации гладкомышечных клеток сосудов. Поэтому мы исследовали влияние модификации мембран клеток на активность NOS и синтез NO.

Полученные нами данные свидетельствуют, что острое стрессорное повреждение миокарда ведет к угнетению активности cNOS на 31,25% и повышению активности iNOS на 197,4% по сравнению с контролем (рис. 4). Видимо, при длительном стрессорном воздействии происходят снижение синтеза эндогенного NO и уменьшение его регуляторных форм [Меерсон, 1984; Пшеникова и др., 2001; Jugdutt, 2002]. Нами впервые показано, что в результате применения препарата "Эпадол" в сердцах животных после стресса активность cNOS увеличивается на 144,15% в IV группе, по сравнению со стрессом без модификации мембран. Если в результате острого иммобилизационного стресса в III группе животных активность iNOS повышается, то модификация жирнокислотного состава клеточных мембран значительно уменьшает активность iNOS. В частности, активность iNOS в IV группе была ниже на 23,3% в сравнении с группой "стресс" (рис. 4). Нами было показано увеличение содержания мета-

болита оксида азота NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (на 45,5%; p<0,05) в крови животных IV группы, по сравнению с контролем.

Увеличение продукции NO, обнаруженное нами после применения  $\omega$ -3 ПНЖК, может предупреждать или задерживать развитие патологических состояний, которые сопровождаются дисфункцией эндотелия и недостатком NO. Возможно, NO, продуцируемый iNOS в избыточных количествах, приводит к образованию пероксинитрита, усилению процессов ПОЛ, развитию недостаточности кровообращения, снижению резерва сократительной функции сердца, оказывает цитотоксическое или цитостатическое действие на любую клетку, не дифференцируя ее.

### **Выводы и перспективы дальнейших исследований**

1. На основании полученных нами данных можно утверждать, что модификация жирнокислотного состава клеточных мембран уменьшает ультраструктурные нарушения миокарда, приводит к уменьшению окислительного стресса, увеличению активности cNOS, уменьшению активности iNOS, а также ослаблению адренергических реакций в условиях острого иммобилизационного стресса, что может быть существенным кардиопротекторным фактором при стрессорных повреждениях миокарда и требует дальнейшего изучения.

### **Литература**

- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). - М.: Медицина, 1989. - 368 с.
- Вплив модифікації жирнокислотного складу мембран фосфоліпідів на функціональний стан ізольованого серця при гострій ішемії - реперфузії міокарда /Кукоба Т.В., Кириленко О.Є., Шиш А.М. та ін. //Фізіол. журн. - 2003. - Т.49, №5. - С. 51-59.
- Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. - М.: Мир, 1975. - С. 322.
- Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 266 с.
- Меерсон Ф.З., Сянь Цюнь Фу, Белкина Л.М. Коррекция нарушений сократительной функции и электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе у крыс с помощью диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами //Кардиология. - 1994. - №4. - С. 105-110.
- Непомнящих Л.М. Структурная реорганизация миокарда при экстремальных воздействиях //Морфология. - 1997. - №6. - С. 18-24.
- Пшеникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защиты //Бюл. эксп. биол. и мед. - 2001. - Т.132, №11. - С. 510.
- Шаров В.Г. Возможные механизмы гибели кардиомиоцитов //Архив патологии. - 1985. - Т.47, №3. - С. 3-13.
- Шиш А.М., Кукоба Т.В., Харченко О.В. Модифікація жирнокислотного складу мембран фосфоліпідів клітин омега-3 поліненасиченими жирними кислотами //Доп. НАНУ. - 2004. - №11. - С. 184-188.
- Breslow Jan L. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease //A. J. of Clinical Nutrition. - 2006. - Vol.83, №6. - S. 1477-1482.
- Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid / M.Hirafuji, T.Machida, N.Hamaue, M.Minami //J. Pharmacol. Sci. - 2003. - Vol.92, №4. - P. 308-316.
- Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects / Fontani G., Corradeschi F., Felici A. et al. //Eur. J. Clin. Invest. - 2005. - Vol.35, №11. - P. 691-699.
- Effect of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the phospholipids of rat heart muscle cells on adrenoceptor responsiveness and mechanism /A.Grynberg, A.Fournier, J.P.Sergiel, P.Athias //J. Mol. Cell. Cardiology. - 1995. - Vol.27. - P. 2507-2520.
- Ford D.A. Alterations in myocardial lipid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion //Progress in Lipid Research. - 2002. - Vol.41. - P. 6-26.
- Heart rate variability and n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with diabetes mellitus /Christensen J.H., Skou H.A., Madsen T. et al. //J. Intern. Med. - 2001. - Vol.249, №6. - P. 545-552.
- Human Polymorphonuclear leukocytes lack detectable nitric oxide synthase activity /L.Yan, R.W.Vandivier, A.F.Suffredini, R.L.Danner //J. Immunol. - 1994. - Vol.153. - P.1825-1834.
- Jugdutt B.I. Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion //Heart Fail. Rev. - 2002. - Vol.7, №4. - P. 391-405.
- Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review /L.Hooper, R.L.Thompson, R.A.Harrison et al. //B.M.J. - 2006. - Vol.332. - P. 752-760.
- Rovere Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside /R.De Caterina, R.Madonna, R.Zucchi, M.T.La //Am. Heart. J. - 2003. - Vol.146, №3. - P. 420-430.

### **МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ СТРЕСІ: РОЛЬ $\omega$ -3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ** **Шиш А.М.**

**Резюме.** Робота присвячена вивченню впливу препарату "Епадол" на жирнокислотний склад фосфоліпідів клітинних мембран, зміни ультраструктури міокарда, вільнорадикальні процеси, реактивність серця, активність NOS у тварин в умовах гострого іммобілізаційного стресу. Показано, що "Епадол" виявляє виражену дію на жирнокислотний склад біомембран, яка виявляється в зниженні вмісту арахідонової кислоти та збільшенні вмісту докозагексаєнової кислоти. Виявлено, що у тварин з модифікованими мембранами при стресі має місце зменшення ультраструктурних змін міокарда, інгібування вільнорадикальних реакцій, збільшення активності cNOS, зменшення активності iNOS, та значне зниження адренергічних реакцій серця.

**Ключові слова:** серце, стрес, жирні кислоти, NOS, вільнорадикальні процеси.

**MECHANISMS OF CARDIOPROTECTION DURING STRESS: THE ROLE OF  $\omega$ -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS**  
**Shysh A.M.**

**Summary.** The work is devoted to the research of "Epadol" influence on the phospholipid fatty acid composition, reactivity to adrenergic influences as well as on myocardial ultrastructure, NOS activity and peroxidation processes in animals with acute immobilization stress. It has been established that consumption of "Epadol" changes the cell membrane fatty acid composition namely reducing the level of arachidonic acid and raising the level of  $\omega$ -3 PUFA in the membrane of myocardium. It was shown that omega-3 PUFA reduced ultrastructural changes of the heart, limited lipid peroxidation, raised cNOS activity, reduced iNOS activity and attenuation of heart reactivity to the adrenergic influences under stress conditions in the animals.

**Key words:** heart, stress, fatty acids; NOS, lipid peroxidation.

УДК: 616-002:616.132.2-008.64:616.127

**МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ІХС: ЗВ'ЯЗОК З  
МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ**

**Андрушко І.І.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі оцінено поширеність маркерів запалення - С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у практично здорових осіб і хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та проаналізовано їх взаємозв'язок з іншими факторами ризику. Обстеження 252 здорових осіб та 162 хворих на ІХС показало, що високі рівні СРБ та ІЛ-6 реєструвались у 8,3 та 47,5% осіб, відповідно. Високі рівні маркерів запалення у практично здорових осіб і, в більшій мірі, у хворих на ІХС асоціювались з порушеннями обміну амінокислот та ліпідів. У більшості пацієнтів з ІХС і, особливо серед хворих з високими вмістом СРБ та ІЛ-6, виявляли комбінацію досліджуваних метаболічних факторів ризику. Поєднання субклінічного запалення, гіперхолестеринемії (ГХС) та порушення обміну амінокислот асоціювалось з раннім розвитком ІХС та перенесеним раніше інфарктом міокарду.

**Ключові слова:** здорові особи, ІХС, СРБ, ІЛ-6, метаболічні фактори ризику.

**Вступ**

На сьогодні виникнення серцево-судинних захворювань пов'язують з чисельними (більше 200) факторами ризику (ФР), які мають спадкову природу, чи обумовлені несприятливою дією чинників зовнішнього середовища на організм. В цьому плані найбільша увага приділяється порушенням обміну ліпідів, гіпергомоцистеїнемії, тромбофілічному синдрому. Нещодавно було показано, що зниження вмісту аргініну також призводить до погіршення ендотеліальної функції і може асоціюватись з ураженням серцево-судинної системи [Appleton, 2002]. Серед факторів ризику в останні роки активно вивчається патогенетична роль запального процесу в судинній стінці, який виникає під впливом прихованих чи маніфестованих інфекційно-запальних станів, чи генетичного поліморфізму по прозапальним цитокінам та іншим медіаторам запалення, що створює так званий проінфламаторний профіль [Flex et al., 2004].

Цілком зрозуміло, що в кожному конкретному випадку формування атеросклеротичного ураження судинної стінки є наслідком комбінованої дії більшого чи меншого числа факторів ризику. Однак взаємодія факторів ризику не обов'язково носить характер адитивності чи потенціювання. Відомі і випадки ослаблення дії факторів ризику. Зокрема, поєднан-

ня артеріальної гіпертонії з гіперхолестеринемією, обумовленою мутацією апопротеїну А-1, не підвищує ризик інсультів [Chien et al., 2002], а інсулінорезистентність (на відміну від цукрового діабету) не посилює ризик інсультів у пацієнтів з артеріальною гіпертонією [Adachi et al., 2001]. Тобто, "a priori" передбачити наслідки комбінування факторів ризику без проведення відповідних досліджень навряд чи є можливим. Тому наслідки комбінування маркерів запалення з іншими факторами ризику фактично залишаються не дослідженими.

Тому метою роботи стала оцінка поширеності маркерів СРБ та ІЛ-6 і їх взаємозв'язку з порушеннями обміну амінокислот та ліпідів у здорових осіб та хворих на ішемічну хворобу серця.

**Матеріали та методи**

Відповідно до мети роботи нами було обстежено 162 хворих на ІХС віком від 45 до 65 років (у середньому 59,0±0,79 року), які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній лікарні. Контрольною групою слугували 252 практично здорові особи. Групи були репрезентативні за віком та статтю. При включенні здорових осіб до групи контролю особлива увага зверталась на відсутність клінічно маніфестованих інфекційно-запальних процесів на момент обстеження.

**Резюме.** Робота присвячена вивченню впливу препарату "Епадол" на жирнокислотний склад фосфоліпідів клітинних мембран, зміни ультраструктури міокарда, вільнорадикальні процеси, реактивність серця, активність NOS у тварин в умовах гострого іммобілізаційного стресу. Показано, що "Епадол" виявляє виражену дію на жирнокислотний склад біомембран, яка виявляється в зниженні вмісту арахідонової кислоти та збільшенні вмісту докозагексаєнової кислоти. Виявлено, що у тварин з модифікованими мембранами при стресі має місце зменшення ультраструктурних змін міокарда, інгібування вільнорадикальних реакцій, збільшення активності cNOS, зменшення активності iNOS, та значне зниження адренергічних реакцій серця.

**Ключові слова:** серце, стрес, жирні кислоти, NOS, вільнорадикальні процеси.

#### MECHANISMS OF CARDIOPROTECTION DURING STRESS: THE ROLE OF $\omega$ -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS Shysh A.M.

**Summary.** The work is devoted to the research of "Epadol" influence on the phospholipid fatty acid composition, reactivity to adrenergic influences as well as on myocardial ultrastructure, NOS activity and peroxidation processes in animals with acute immobilization stress. It has been established that consumption of "Epadol" changes the cell membrane fatty acid composition namely reducing the level of arachidonic acid and raising the level of  $\omega$ -3 PUFA in the membrane of myocardium. It was shown that omega-3 PUFA reduced ultrastructural changes of the heart, limited lipid peroxidation, raised cNOS activity, reduced iNOS activity and attenuation of heart reactivity to the adrenergic influences under stress conditions in the animals.

**Key words:** heart, stress, fatty acids; NOS, lipid peroxidation.

УДК: 616-002:616.132.2-008.64:616.127

### МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ІХС: ЗВ'ЯЗОК З МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ

Андрушко І.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі оцінено поширеність маркерів запалення - С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у практично здорових осіб і хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та проаналізовано їх взаємозв'язок з іншими факторами ризику. Обстеження 252 здорових осіб та 162 хворих на ІХС показало, що високі рівні СРБ та ІЛ-6 реєструвались у 8,3 та 47,5% осіб, відповідно. Високі рівні маркерів запалення у практично здорових осіб і, в більшій мірі, у хворих на ІХС асоціювались з порушеннями обміну амінокислот та ліпідів. У більшості пацієнтів з ІХС і, особливо серед хворих з високими вмістом СРБ та ІЛ-6, виявляли комбінацію досліджуваних метаболічних факторів ризику. Поєднання субклінічного запалення, гіперхолестеринемії (ГХС) та порушення обміну амінокислот асоціювалось з раннім розвитком ІХС та перенесеним раніше інфарктом міокарду.

**Ключові слова:** здорові особи, ІХС, СРБ, ІЛ-6, метаболічні фактори ризику.

#### Вступ

На сьогодні виникнення серцево-судинних захворювань пов'язують з чисельними (більше 200) факторами ризику (ФР), які мають спадкову природу, чи обумовлені несприятливою дією чинників зовнішнього середовища на організм. В цьому плані найбільша увага приділяється порушенням обміну ліпідів, гіпергомоцистеїнемії, тромбофілічному синдрому. Нещодавно було показано, що зниження вмісту аргініну також призводить до погіршення ендотеліальної функції і може асоціюватись з ураженням серцево-судинної системи [Appleton, 2002]. Серед факторів ризику в останні роки активно вивчається патогенетична роль запального процесу в судинній стінці, який виникає під впливом прихованих чи маніфестованих інфекційно-запальних станів, чи генетичного поліморфізму по прозапальним цитокінам та іншим медіаторам запалення, що створює так званий проінфламаторний профіль [Flex et al., 2004].

Цілком зрозуміло, що в кожному конкретному випадку формування атеросклеротичного ураження судинної стінки є наслідком комбінованої дії більшого чи меншого числа факторів ризику. Однак взаємодія факторів ризику не обов'язково носить характер адитивності чи потенціювання. Відомі і випадки ослаблення дії факторів ризику. Зокрема, поєднан-

ня артеріальної гіпертонії з гіперхолестеринемією, обумовленою мутацією апопротеїну А-1, не підвищує ризик інсультів [Chien et al., 2002], а інсулінорезистентність (на відміну від цукрового діабету) не посилює ризик інсультів у пацієнтів з артеріальною гіпертонією [Adachi et al., 2001]. Тобто, "a priori" передбачити наслідки комбінування факторів ризику без проведення відповідних досліджень навряд чи є можливим. Тому наслідки комбінування маркерів запалення з іншими факторами ризику фактично залишаються не дослідженими.

Тому метою роботи стала оцінка поширеності маркерів СРБ та ІЛ-6 і їх взаємозв'язку з порушеннями обміну амінокислот та ліпідів у здорових осіб та хворих на ішемічну хворобу серця.

#### Матеріали та методи

Відповідно до мети роботи нами було обстежено 162 хворих на ІХС віком від 45 до 65 років (у середньому 59,0±0,79 року), які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній лікарні. Контрольною групою слугували 252 практично здорові особи. Групи були репрезентативні за віком та статтю. При включенні здорових осіб до групи контролю особлива увага зверталась на відсутність клінічно маніфестованих інфекційно-запальних процесів на момент обстеження.

Діагноз ІХС встановлювали на підставі характерних скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження та даних клініко-інструментальних методів дослідження (велоергометрії, ехокардіографії, добового моніторингу електрокардіограми). У 101 (62,3%) хворого була діагностована стабільна стенокардія напруження, у 61 (37,7%) - нестабільна стенокардія. У 93 (57,4%) хворих ІХС поєднувалась з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Концентрацію СРБ в сироватці крові визначали імунотурбідиметричним методом з використанням набору фірми DRG (США). Метод ґрунтується на утворенні імунного комплексу СРБ зі специфічною антисироваткою, що призводить до збільшення оптичної щільності розчину. Збільшення абсорбції світла з довжиною хвилі 450 нм після додавання антисироватки прямо пропорційне концентрації СРБ в пробі. Вміст ІЛ-6 визначали імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція.

**Таблиця 1.** Рівень метаболічних факторів ризику залежно від виразності запального процесу у практично здорових осіб старше 21 року.

Показники	Маркери запалення		
	Нормальні (СРБ <4,0 та ІЛ-6 <7,5), n=134	Помірно високі рівні маркерів запалення, n=97	Високі рівні (СРБ >5,0 та ІЛ-6 >9), n=21
ГЦ, мкмоль/л	9,84±0,23	10,1±0,31	13,5±0,87*
Частота ГЦ >15 мкмоль/л	9 (6,7%)	12 (12,4%)	8 (38,1%)*
Цистеїн, мкмоль/л	280±3,06	290±5,36	324±19,5*
Частота цистеїну >350 мкмоль/л	2 (1,5%)	7 (7,2%)	4 (19,0%)*
Аргінін, мкмоль/л	69,2±1,40	67,9±1,75	62,3±3,79
Частота аргініну <46 мкмоль/л	3 (2,2%)	6 (6,2%)	4 (19,0%)*
ЗХС, ммоль/л	5,04±0,07	5,19±0,09	5,68±0,28*
Частота ЗХС >6,2 ммоль/л	12 (9,0%)	9 (9,3%)	6 (28,6%)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,43±0,04	1,39±0,04	1,46±0,10
Частота ХС ЛПВЩ <0,9 ммоль/л	8 (5,9%)	5 (5,2%)	1 (4,8%)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,04±0,07	3,20±0,09	3,40±0,26
Частота ХС ЛПНЩ >4,1 ммоль/л	12 (9,0%)	14 (14,4%)	8 (38,1%)*
ТГ, ммоль/л	1,27±0,05	1,33±0,07	1,83±0,17*
Частота ТГ >2,3 ммоль/л	7 (5,2%)	9 (9,3%)	6 (28,6%)*

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності відносно групи з нормальним рівнем СРБ та ІЛ-6.

**Таблиця 2.** Рівень метаболічних факторів ризику залежно від виразності запального процесу у хворих на ішемічну хворобу серця.

Показники	Маркери запалення		
	Нормальні (СРБ <4,0 та ІЛ-6 <7,5), n=22	Помірно високі рівні маркерів запалення, n=63	Високі рівні (СРБ >5,0 та ІЛ-6 >9), n=77
ГЦ, мкмоль/л	13,2±1,10	16,6±1,19*	18,8±0,99*
Частота ГЦ >15 мкмоль/л	6 (27,3%)	30 (47,6%)	39 (50,6%)*
Цистеїн, мкмоль/л	327±12,8	332±7,90	358±9,83*
Частота цистеїну >350 мкмоль/л	4 (18,2%)	18 (28,6%)	33 (42,9%)*
Аргінін, мкмоль/л	55,1±2,23	53,6±1,40	50,6±1,52
Частота аргініну <46 мкмоль/л	4 (18,2%)	17 (27,0%)	26 (33,8%)
ЗХС, ммоль/л	5,54±0,24	6,42±0,15	6,73±0,20
Частота ЗХС >6,2 ммоль/л	4 (18,2%)	33 (52,4%)	34 (44,2%)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,33±0,07	1,23±0,05	1,13±0,05*
Частота ХС ЛПВЩ <0,9 ммоль/л	3 (13,6%)	13 (20,6%)	19 (24,7%)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47±0,21	4,45±0,16*	4,98±0,22*
Частота ХС ЛПНЩ >4,1 ммоль/л	4 (18,2%)	34 (54,0%)	35 (45,5%)*
ТГ, ммоль/л	1,75±0,20	2,14±0,13	2,32±0,22*
Частота ТГ >2,3 ммоль/л	7 (31,8%)	19 (30,1%)	21 (27,2%)

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності відносно групи з нормальним рівнем СРБ та ІЛ-6.

Рівні загальних ГЦ та цистеїну визначався після 12-годинного утримання від їжі методом високоефективної рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) після відновлення дисульфідів трибутилфосфіном та наступною їх дериватизацією з парахлормеркурібензоатом [Ільченко та ін., 2002]. Вміст аргініну визначався за реакцією Сакагучі в умовах, які забезпечують відокремлення аргініну від інших однозаміщених гуанідинів [Асатиани, 1965]. Вміст загального холестерину (ХС), холестерину в ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові визначали уніфікованими методами. Рівень холестерину в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) розраховувався за формулою Friedwald: ХС ЛПНЩ = Загальний ХС - ХС ЛПВЩ - (0,45 x ТГ).

Обробку первинного матеріалу проводили з використанням універсальних статистичних програм "Excel 5.0" до персонального комп'ютера. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стюдента, при визначенні зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз та вираховували критерій Фішера.

### Результати. Обговорення

Практично здорові особи, старші 21 року, були нами розподілені на 3 групи в залежності від рівня прозапальних маркерів. Ранжирування рівнів СРБ та ІЛ-6 ми проводили за результати проведенного нами центильного аналізу, де після заокруглення рівень СРБ менше 4,0 мг/л (<P<sub>75</sub> центиля) ми вважали за нормальний, в межах 4,0-5,0 мг/л (P<sub>90-95</sub> центилів) - помірно високий, а вище 5,0 мг/л (>P<sub>95</sub> центиля) - високий рівень. Аналогічно - рівень ІЛ-6 нижче 7,5 нг/л, на нашу думку, доцільно розглядати як нормальний, в межах 7,6 - 9,0 нг/л - як погранично високий, а вище 9,0 нг/л - як високий. Відповідно, першу групу склали особи з нормальними рівнями СРБ та ІЛ-6, другу - з помірно високими рівнями одного з цих маркерів, а третю - особи з високими рівнями СРБ та ІЛ-6 чи з високим рівнем одного з них.

Встановлено певну асоціацію виразності запального процесу в судинній стінці з порушен-

**Таблиця 3.** Кореляційні зв'язки маркерів запалення з метаболічними факторами ризику у здорових осіб та хворих на ішемічну хворобу серця.

Показники	ГЦ	Цистеїн	Аргінін	ЗХС	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ТГ
Практично здорові особи							
СРБ	0,29*	0,16*	-0,07	0,20*	0,16*	-0,05	0,13
ІЛ-6	0,25*	0,28*	-0,08	0,16*	0,08	-0,03	0,15
Хворі на ІХС							
СРБ	0,37*	0,31*	-0,23*	0,31*	0,50*	-0,22*	0,22*
ІЛ-6	0,32*	0,34*	-0,28*	0,23*	0,33*	-0,18*	0,25*

**Примітка:** \* - вірогідні коефіцієнти кореляції.

**Таблиця 4.** Кількісний аналіз факторів ризику залежно від виразності запального процесу у хворих на ішемічну хворобу серця.

Маркери запалення	Поєднання метаболічних факторів ризику (ФР)					
	Без ФР	1	2	3	4	5 і більше
Нормальний рівень СРБ та ІЛ-6, n=21	7 31,8%	4 18,2%	4 18,2%	2 9,1%	3 13,6%	1 4,5%
Помірно високі рівні маркерів запалення, n=60	5 8,3%*	12 20%	15 25%	7 11,7%	10 16,7%	11 18,3%
Високі рівні СРБ та ІЛ-6, n=56	4 7,1%*	4 7,1%	8 14,3%	11 19,6%	9 16,1%	20 35,7%*

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності відносно групи з нормальним рівнем СРБ та ІЛ-6.

ням обміну амінокислот та з проатерогенними змінами в ліпідному спектрі (табл. 1). Зокрема, в групі практично здорових осіб з високими значеннями СРБ та ІЛ-6 середній рівень ГЦ на 37,2%, рівень цистеїну - на 16% виявились вищими за такі в групі обстежених з нормальними значеннями запальних маркерів. В групі здорових осіб з високими рівнями запальних маркерів накопичувалась і більша частка осіб з високим вмістом ГЦ (вище 15 мкмоль/л), цистеїну (вище 350 мкмоль/л) та низькою концентрацією аргініну (менше 46 мкмоль/л) в порівнянні з групою з нормальними значеннями СРБ та ІЛ-6, відповідно в 5,7, 12 та 8 разів. Активізація запального процесу супроводжувалась також і порушеннями в ліпідному спектрі проатерогенного характеру. А саме, в групі з високими значеннями СРБ та ІЛ-6 не лише середній рівень ЗХС і ТГ виявився відповідно вищим на 13 та 44% щодо груп осіб з нормальними рівнями цих запальних маркерів, але й значно частіше реєструвались особи з крайніми значеннями ЗХС (більше 6,2 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (>4,1 ммоль/л) та ТГ (вище 2,3 ммоль/л).

Як у здорових осіб, так і у хворих на ІХС має місце зростання частоти метаболічних порушень залежно від виразності запального процесу (табл. 2). У хворих з

високими рівнями СРБ та ІЛ-6 середній рівень ГЦ в крові був на 42% вищим за такий у пацієнтів з нормальними показниками запальних маркерів і в групі з виразним запальним процесом майже вдвічі більше накопичувалось осіб з високими концентраціями ГЦ та цистеїну. У хворих на ІХС активація запального процесу супроводжувалась і зростанням частки осіб з проатерогенними порушеннями в ліпідному спектрі, зокрема осіб з гіперхолестеринемією та високим вмістом ХС в ЛПНЩ виявилось відповідно в 2,4 та 2,5 разів більше саме серед пацієнтів з високими значеннями СРБ та ІЛ-6 відносно таких з нормальними їх рівнями.

Кореляційний аналіз підтвердив наявність певної сили зв'язків між рівнями СРБ, ІЛ-6 та ліпідними і не ліпідними факторами ризику у здорових осіб і значно тісніші - у хворих на ІХС (табл. 3). Рівень СРБ досить тісно корелював з рівнем ГЦ і найтіснішу залежність виявляв від ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС, а ІЛ-6 до певної міри залежав від обміну цистеїну та менше - від ХС ЛПНЩ.

Більш детальний аналіз показав, що в хворих на ІХС більш високі значення СРБ та ІЛ-6 маніфестуються поєднанням більшої кількості метаболічних факторів (табл. 4). Зокрема, серед хворих на ІХС з високими значеннями СРБ та ІЛ-6 достовірно в 4,5 рази зменшувалась частка осіб без факторів ризику. Натомість простежувалась тенденція до зростання частки осіб з поєднанням більшої кількості факторів ризику, а саме в групі з високими рівнями прозапальних маркерів майже в 8 разів більше нарахувалось осіб з поєднанням понад 5 метаболічних факторів ризику чи то підвищений вміст амінокислот, чи то по-

**Таблиця 5.** Особливості перебігу ІХС у осіб з наявністю окремих метаболічних факторів ризику та їх поєднань.

Показники	Метаболічні фактори ризику та їх поєднання											
	1		2		3		4		5		6	
	Запалення, n=77		Порушення обміну амінокислот, n=26		ГХС, n=71		Запалення + амінокислоти, n=17		Запалення + ГХС, n=34		Запалення + амінокислоти + ГХС, n=12	
Стать, n / %	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін
		49/63,6	28/36,4	20/76,9	6/23,1	42/59,2	29/40,8	13/76,5	4/23,5	20/58,8	14/41,2	9/75,0
Вік, років	60,8±0,89*		56,0±1,83		58,4±1,02*		54,6±2,20		58,8±1,69*		50,8±2,12	
Дебют ІХС, років	54,8±0,87		51,8±1,79		52,6±0,96		52,0±2,23		53,1±1,55		48,8±2,38^	
Обтяжена спадковість, n/%	10 13,0%		6 23,1%		13 18,3%		4 23,5%		6 17,6%		3 25,0%	
ІМ в анамнезі, n/%	27 35,1%		12 46,2%		24 33,8%		9 52,9%		15 44,1%		7 58,3%*	
САТ, мм рт.ст.	136±1,64		137±2,08		137±1,76		135±2,50		138±2,36		135±3,14	
ДАТ, мм рт.ст.	83,8±1,22		87,1±1,84		85,0±1,19		86,2±2,56		86,1±1,92		87,5±3,45	
ІМТ, n/%	19 24,7%		6 23,1%		20 28,2%		5 29,4%		11 32,4%		5 41,7%	

**Примітка:** ІМТ - індекс маси тіла; СС - стабільна стенокардія; НС - нестабільна стенокардія; ГХС - гіперхолестеринемія; # - вірогідна різниця до групи з гіперхолестеринемією; \* - вірогідна різниця до групи 6; ^ - вірогідна різниця до групи 1.

рушення обміну ліпідів).

Серед хворих на ІХС у 48 (29,6%) осіб було діагностовано метаболічний синдром (МС) за критеріями NCEP ATP III. У хворих з МС реєструвались достовірні вищі значення СРБ в порівнянні з такими без наявності його ознак ( $4,75 \pm 0,24$  мг/л проти  $4,14 \pm 0,11$  мг/л), а вміст ІЛ-6 вірогідно в цих групах не різнився ( $10,7 \pm 0,61$  нг/л проти  $9,82 \pm 0,36$  нг/л). При порівнянні частоти виявлення МС у хворих на ІХС залежно від рівня СРБ з'ясувалось, що в групі з високим його вмістом осіб з ознаками МС нараховувалось вірогідно на 63% більше ніж в групі з нормальним рівнем СРБ (41,8% проти 25,6%), що співпадає з результатами досліджень інших авторів [Xingwang et al., 2007]. Нами не було виявлено різниці в частоті виявлення осіб з МС залежно від рівня ІЛ-6.

В наступній частині роботи ми розподілили хворих залежно від наявності того чи іншого метаболічного фактору ризику (табл. 5). З'ясувалось, що наявність у хворого запалення чи гіперхолестеринемія або їх поєднання характеризувались більш старшим віком на момент обстеження, пацієнти з наявністю лише порушень обміну амінокислот чи в комбінації з запаленням характеризувались молодшим віком і достовірно наймолодшого віку накопичувались хворі в групі з поєднанням запалення, порушенням обміну амінокислот та ліпідів. Ретроспективно було встановлено, що дебют ІХС у хворих припадав на наймолодший вік саме за умов наявності комбінації запалення, порушень обміну амінокислот та гіперхолестеринемія в порівнянні з наявністю одного з чинників атерогенезу, зокрема із наявністю лише запалення. Варто зауважити, що в групі з комбінацією трьох факторів ризику накопичувалась і більша частка осіб з перенесеним ІМ в анамнезі, ніж в групі з наявністю лише гіперхолестеринемії. Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з наявністю більшої кількості метаболічних факторів ризику прослідковується тенденція до зростання частки осіб з надлишком маси тіла.

Таким чином, в процесі обстеження 252 практично здорових осіб було виявлено певну частку з середнім чи високим ступенем ризику розвитку несприятливих судинних подій в майбутньому. Зокрема, 8,3% обстежених нами здорових осіб старше 21 року мали високий рівень СРБ та ІЛ-6. Серед хворих на ІХС частка осіб з високим вмістом запальних маркерів склала вже 47,5%. Варто зауважити, що високі рівні СРБ та ІЛ-6 як у здорових осіб, так і, в більшій мірі у хворих з ІХС асоціювались з порушеннями обміну ГЦ, цистеї-

ну, аргініну та ліпідів, що підтверджується даними проведеного кореляційного аналізу. А саме, рівень СРБ досить тісно корелював з рівнем ГЦ і найтіснішу залежність виявляв від ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС, а ІЛ-6 до певної міри залежав від обміну цистеїну та менше - від ХС ЛПНЩ. Тісну асоціацію між рівнем СРБ та ГЦ було виявлено і в інших дослідженнях, що можливо пов'язано з активацією та акселерацією спільних запальних механізмів, що в кінцевому результаті призводить до прогресування атеросклеротичного ураження судинної стінки [Chamorro, 2004].

Відомо, що фактори ризику ІХС, як правило, комбінуються і потенціюють дію один одного через спільні патогенетичні механізми. Результати нашого дослідження продемонстрували, що більшість пацієнтів ІХС мали поєднання більшої чи меншої кількості метаболічних факторів ризику. І саме в групі хворих з високим рівнем СРБ та ІЛ-6 накопичувалась більша частка осіб з наявністю інших факторів ризику та їх комбінацій. Поєднання субклінічного запалення з ГХС та порушенням обміну амінокислот асоціювалось з раннім розвитком ІХС та перенесеним ІМ в анамнезі.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед практично здорових осіб у 8,3% діагностовано високі рівні СРБ та ІЛ-6, в той час як у хворих на ІХС частка таких осіб склала вже 47,5%. При цьому високі рівні СРБ та ІЛ-6 у практично здорових осіб та, в більшій мірі, у хворих на ІХС асоціюються з порушеннями обміну амінокислот та ліпідів.

2. У більшості пацієнтів має місце поєднання метаболічних факторів ризику (лише у 5% не було виявлено хоча б одного з досліджуваних факторів ризику, у 52% виявлялась гіперхолестеринемія, у 56,2% - ГГЦ, а у 18% порушення обміну гомоцистеїну, аргініну та цистеїну). Поєднання високого рівня маркерів запалення та порушення обміну амінокислот реєструвалось у 12,4% випадків, гіперхолестеринемії та порушення обміну амінокислот у 9% випадків.

Високий рівень СРБ та ІЛ-6 асоціюється зі зростанням частки осіб, у яких виявляються і інші фактори ризику та їх комбінації.

Поєднання субклінічного запалення, ГХС та порушення обміну амінокислот асоціюється з раннім розвитком ІХС та перенесеним раніше ІМ та потребує подальшого вивчення.

### Література

- Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии. - М.: Наука, 1965. - С. 195-196
- Спосіб визначення концентрації тіолів в біологічній рідині / Ільченко О.В., Пентюк О.О., Розгонюк В.Л., Шевчук С.В., Андрушко І.І., Данченко О.П. Деклараційний патент на винахід. 47645 А. 7. А61В5/145. Україна 2002.
- Apolipoprotein A-I and B and stroke events in a community-based cohort in Taiwan: report of the Chin-Shan Community Cardiovascular Study / Chien K.L., Sung F.C., Hsu H.C. et al. //Stroke. - 2002. - Vol.33(1). - P. 39-474.
- Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. (Arginine) //Altern. Med. Rev. - 2002. - №7(6). - P. 512-522.
- Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis //Cerebrovasc Dis. - 2004. - Vol.17(Suppl 3). - P. 1-5.
- Distributions of C-Reactive Protein and its Association With Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older Chinese People / Xingwang Ye., Zhijie Yu., Huaixing Li. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol.49. - P. 1798-805.
- Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? An 18-year follow-up study / Adachi H., Hirai Y., Tsuruta M. et al. //Diabetes Res. Clin. Pract. - 2001. - Vol.51(3). - P. 215-23.
- Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke / Flex A., Gaetani E., Papaleo P. et al. //Stroke. - 2004. - Vol.35(10). - P. 2270-5.

**МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С ИБС: СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И ИХ СОЧЕТАНИЯ**

**Андрушко И.И.**

**Резюме.** В работе оценена распространенность маркеров воспаления - СРБ и ИЛ-6 у практически здоровых лиц больных ИБС и проанализирована их взаимосвязь с другими факторами риска. Обследование 252 здоровых лиц и 162 больных с ИБС показало, что высокие уровни СРБ и ИЛ-6 регистрировались у 8,3 и 47,5% лиц, соответственно. Высокие уровни маркеров воспаления у практически здоровых лиц и, в большей мере, у больных с ИБС ассоциировались с нарушениями обмена аминокислот и липидов. У большинства пациентов с ИБС и, особенно среди больных с высоким содержанием СРБ и ИЛ-6, выявляли комбинацию исследуемых метаболических факторов риска. Сочетание субклинического воспаления, гиперхолестеринемии и нарушения обмена аминокислот ассоциировалось с ранним развитием ИБС и перенесенным инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** ИБС, здоровые лица, СРБ, ИЛ-6, метаболические факторы риска.

**INFLAMMATORY MARKERS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES: CONNECTION WITH METABOLIC RISK FACTORS AND THEIR COMBINATION**

**Andrushko I.I.**

**Summary.** In the research it was estimated prevalence of the inflammatory markers- CRP and IL-6 at practically healthy persons and patients with ischemic heart diseases (IHD) and it was analyzed their with other risk factors. Inspection of 252 healthy persons and 162 patients with ischemic heart disease showed that high levels of CRP and IL-6 were registered in 8.3 and 47.5% , accordingly. High levels of the inflammatory markers at healthy persons and, in a greater measure, at patients with ischemic heart disease was associated with disorders of the amino acid and lipid metabolism. In most patients with ischemic heart disease and, especially patients with high levels of CRP and IL-6, it was found combination of the explored metabolic risk factors. Combination of the subclinical inflammation with high levels of lipids and amino acids was associated with early development of ischemic heart disease and myocardial infarction in the anamnesis.

**Key words:** ischemic heart disease, healthy persons, CRP, IL-6, metabolic risk factors.

**УДК: 611-018,5: 572,7: 618,2/7:616-089,888**

**СТАН ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ВАГІТНИХ ЯК РАННІЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

**Яворський П.В.**

Кафедра акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Вивчаючи стан прозапальних інтерлейкінів-2, TNF- $\alpha$  та протизапального інтерлейкіну-10 при преєклампсії ми обстежили 32 вагітних з різним ступенем важкості преєклампсії та 13 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Отримані результати дозволяють оцінити стан прозапальних та протизапальних інтерлейкінів при ранніх стадіях розвитку преєклампсії. Саме ІЛ-10 як могутній імуносупресорний фактор пригнічує функцію прозапальних інтерлейкінів, знижуючи клітинну та стимулюючи гуморальну відповідь, стримуючи розвиток преєклампсії та дає можливість прогнозувати вірогідність розвитку преєклампсії ще на ранніх стадіях розвитку.

**Ключові слова:** інтерлейкіни, преєклампсія.

**Вступ**

Незважаючи на постійну увагу до проблеми гестозу в усьому світі, дотепер питання етіології і механізми розвитку патологічних процесів залишаються суперечливими, і жодна з існуючих теорій не може цілком пояснити причини цього ускладнення вагітності. В останні роки усе більше значення в розвитку гестозу надається порушенням імунної системи вагітної [Бондаренко, 1998; Вдовиченко та ін., 2002; Грищенко, Кудревич, 2005; Круть, 2003; Черных и др., 1996; Федорова М.В., Калашникова, 1986].

**Мета** представленої роботи - вивчити стан інтерлейкінів при преєклампсії.

**Матеріали та методи**

Вивчаючи стан прозапальних інтерлейкінів-2, TNF- $\alpha$  та протизапального інтерлейкіну-10 при преєклампсії ми обстежили 32 вагітних з різним ступенем важкості преєклампсії

та 13 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Кількісне визначення інтерлейкінів визначали твердо-фазовим ензимозв'язаним імуносорбентним методом, що базується на принципі "сендвіча". Для визначення їх вмісту були використані тест системи "ELISA", DIACLON (Франція). Дослідження проводились за методиками виробника.

**Результати. Обговорення**

В результаті виявлено, що у жінок з преєклампсією відбувається збільшення рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-2 як в I-й половині вагітності та значний їх ріст в II-й, ( $p < 0,05$ ) та досить високий рівень TNF- $\alpha$  у хворих з преєклампсією протягом усієї вагітності в порівнянні зі здоровими вагітними, що свідчить про поступовий запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції.

В той же час, відбувається зниження активності протягом

**МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С ИБС: СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И ИХ СОЧЕТАНИЯ**

**Андрушко И.И.**

**Резюме.** В работе оценена распространенность маркеров воспаления - СРБ и ИЛ-6 у практически здоровых лиц больных ИБС и проанализирована их взаимосвязь с другими факторами риска. Обследование 252 здоровых лиц и 162 больных с ИБС показало, что высокие уровни СРБ и ИЛ-6 регистрировались у 8,3 и 47,5% лиц, соответственно. Высокие уровни маркеров воспаления у практически здоровых лиц и, в большей мере, у больных с ИБС ассоциировались с нарушениями обмена аминокислот и липидов. У большинства пациентов с ИБС и, особенно среди больных с высоким содержанием СРБ и ИЛ-6, выявляли комбинацию исследуемых метаболических факторов риска. Сочетание субклинического воспаления, гиперхолестеринемии и нарушения обмена аминокислот ассоциировалось с ранним развитием ИБС и перенесенным инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** ИБС, здоровые лица, СРБ, ИЛ-6, метаболические факторы риска.

**INFLAMMATORY MARKERS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES: CONNECTION WITH METABOLIC RISK FACTORS AND THEIR COMBINATION**

**Andrushko I.I.**

**Summary.** In the research it was estimated prevalence of the inflammatory markers- CRP and IL-6 at practically healthy persons and patients with ischemic heart diseases (IHD) and it was analyzed their with other risk factors. Inspection of 252 healthy persons and 162 patients with ischemic heart disease showed that high levels of CRP and IL-6 were registered in 8.3 and 47.5% , accordingly. High levels of the inflammatory markers at healthy persons and, in a greater measure, at patients with ischemic heart disease was associated with disorders of the amino acid and lipid metabolism. In most patients with ischemic heart disease and, especially patients with high levels of CRP and IL-6, it was found combination of the explored metabolic risk factors. Combination of the subclinical inflammation with high levels of lipids and amino acids was associated with early development of ischemic heart disease and myocardial infarction in the anamnesis.

**Key words:** ischemic heart disease, healthy persons, CRP, IL-6, metabolic risk factors.

**УДК: 611-018,5: 572,7: 618,2/7:616-089,888**

**СТАН ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ВАГІТНИХ ЯК РАННІЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

**Яворський П.В.**

Кафедра акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Вивчаючи стан прозапальних інтерлейкінів-2, TNF- $\alpha$  та протизапального інтерлейкіну-10 при преєклампсії ми обстежили 32 вагітних з різним ступенем важкості преєклампсії та 13 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Отримані результати дозволяють оцінити стан прозапальних та протизапальних інтерлейкінів при ранніх стадіях розвитку преєклампсії. Саме ІЛ-10 як могутній імуносупресорний фактор пригнічує функцію прозапальних інтерлейкінів, знижуючи клітинну та стимулюючи гуморальну відповідь, стримуючи розвиток преєклампсії та дає можливість прогнозувати вірогідність розвитку преєклампсії ще на ранніх стадіях розвитку.

**Ключові слова:** інтерлейкіни, преєклампсія.

**Вступ**

Незважаючи на постійну увагу до проблеми гестозу в усьому світі, дотепер питання етіології і механізми розвитку патологічних процесів залишаються суперечливими, і жодна з існуючих теорій не може цілком пояснити причини цього ускладнення вагітності. В останні роки усе більше значення в розвитку гестозу надається порушенням імунної системи вагітної [Бондаренко, 1998; Вдовиченко та ін., 2002; Грищенко, Кудревич, 2005; Круть, 2003; Черных и др., 1996; Федорова М.В., Калашникова, 1986].

*Мета* представленої роботи - вивчити стан інтерлейкінів при преєклампсії.

**Матеріали та методи**

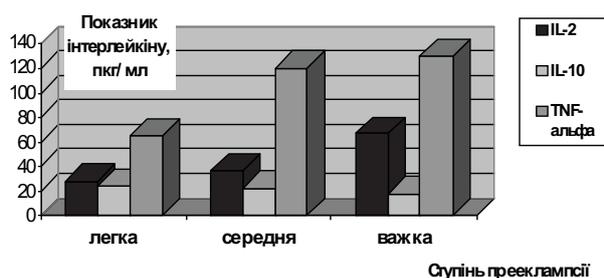
Вивчаючи стан прозапальних інтерлейкінів-2, TNF- $\alpha$  та протизапального інтерлейкіну-10 при преєклампсії ми обстежили 32 вагітних з різним ступенем важкості преєклампсії

та 13 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Кількісне визначення інтерлейкінів визначали твердо-фазовим ензимозв'язаним імуносорбентним методом, що базується на принципі "сендвіча". Для визначення їх вмісту були використані тест системи "ELISA", DIACLON (Франція). Дослідження проводились за методиками виробника.

**Результати. Обговорення**

В результаті виявлено, що у жінок з преєклампсією відбувається збільшення рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-2 як в I-й половині вагітності та значний їх ріст в II-й, ( $p < 0,05$ ) та досить високий рівень TNF- $\alpha$  у хворих з преєклампсією протягом усієї вагітності в порівнянні зі здоровими вагітними, що свідчить про поступовий запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції.

В той же час, відбувається зниження активності протягом



**Рис. 1.** Показники інтерлейкінів при преєклампсії у вагітних (18-24 тижні).

вагітності - протизапальних IL-10 до  $18,15 \pm 0,92$  пкг/мл в II половині вагітності ( $p < 0,01$ ).

Зміни з інтерлейкінами IL-10, що виробляються при активації Т-хелперів 2 типу (Тх 2), які стимулюють потужну гуморальну імунну відповідь мають відповідну тенденцію. Так, рівень IL-10 у вагітних з преєклампсією легкого ступеня не суттєво відрізняється від такого ж у вагітних з фізіологічним перебігом в I половині вагітності ( $p > 0,05$ ). При тяжкій преєклампсії рівень IL-10 зменшується вдвічі та складає ( $11,25 \pm 0,54$  пкг/мл - при тяжкій преєклампсії ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Зміщення співвідношення опозиційних пулів інтерлейкінів в бік клітинно-опосередкованої запальної реакції при преєклампсії свідчить про порушення функції плаценти і особливо капілярного русла, що являється несприятливим фоном для перебігу вагітності.

Таким чином, вагітність, перебіг якої ускладнився преєклампсією, характеризується запальною імунною відповіддю та невідповідністю активації материнських системних запальних відповідей, що проявляється збільшенням випуску прозапальних інтерлейкінів IL-2 та TNF- $\alpha$  (рис. 1, 2).

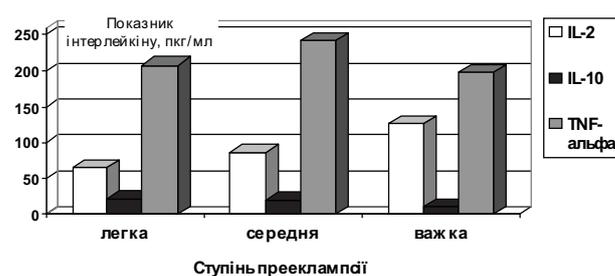
Отримані дані про стан інтерлейкінів та їх зміни протягом першої половини вагітності представлені в таблиці 1.

Отримані дані про стан інтерлейкінів та їх зміни протягом вагітності дозволяють прослідкувати динаміку розвитку преєклампсії від ранніх її проявів до тяжких.

Зростаюча активність клітинної імунної відповіді у вигляді поступового збільшення рівня запальних інтерлейкінів (IL-2 та TNF- $\alpha$ ) залежить, певною мірою, від тяжкості преєклампсії. Якщо запальні інтерлейкіни прогресивно збільшуються із зростанням тяжкості преєклампсії, то протизапальні інтерлейкіни зазнають суттєвих змін лише у випадках з преєклампсією важкого ступеня. У вагітних з фізіологічним перебігом та у хворих з преєклампсією рівень IL-10 є досить стабільний та високий, що свідчить про його супресорну активність у цих жінок. Різка зниження показників IL-10 у вагітних з преєклампсією важкого ступеня, що достовірно нижче

**Таблиця 1.** Показники інтерлейкінів при преєклампсії у вагітних (18-24 тижні).

Показники	легка	середня	важка
IL-2, пкг/мл	$28,01 \pm 1,03$	$36,55 \pm 1,08$	$66,36 \pm 3,77$
IL-10, пкг/мл	$23,66 \pm 0,93$	$22,24 \pm 0,58$	$17,91 \pm 0,43$
TNF-альфа, пкг/мл	$64,83 \pm 3,32$	$120,16 \pm 5,85$	$128,81 \pm 14,64$



**Рис. 2.** Показники інтерлейкінів при преєклампсії у вагітних (32-34 тижні).

ніж у хворих з преєклампсією легкого та середнього ступеня ( $p < 0,01$ ), свідчить про зрив функціонування гуморальної, супресорної ланки імунної системи - інтерлейкіну-10.

Це може свідчити про те, що імунний супресорний механізм у здорових вагітних та жінок з легким та середнім перебігом преєклампсії протягом вагітності забезпечує захист плода від руйнівного впливу імунної системи матері, а саме протизапальних інтерлейкінів.

При виникненні тяжкої преєклампсії у вагітних відбувається значне збільшення рівня IL-2. В середньому ж IL-2 при тяжкій преєклампсії в 1,96 рази перевищує показники при преєклампсії легкого ступеня тяжкості ( $p < 0,001$ ). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем IL-2 та частотою розвитку преєклампсії ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ).

Вивчення рівня TNF- $\alpha$  виявило, що спочатку його рівень суттєво зростає у вагітних з преєклампсією легкого та середнього ступеня ( $p < 0,05$ ), а при тяжкій преєклампсії відбувається різке зниження цього показника до  $197,92 \pm 8,78$  пкг/мл, що може свідчити про зрив певної ланки клітинного імунітету.

Підсумовуючи дослідження інтерлейкінів, слід відзначити суттєві зміни, які відбуваються в імунній системі хворих з преєклампсією протягом всієї вагітності. У випадках відсутності преєклампсії або нетяжкому її перебігу зміни рівня протизапальних інтерлейкінів, а саме зростання IL-2 та TNF- $\alpha$ , зниження IL-10, носить компенсаторний характер. У випадках розвитку тяжкої преєклампсії відбувається зрив компенсаторних імунних механізмів. Імунна система матері, не в змозі самостійно компенсувати патологічні зміни, які відбуваються при важкій формі преєклампсії, внаслідок чого відбувається різке зниження рівня IL-10.

Отже, IL-10 стримує, в певній мірі, розвиток преєклампсії, залишаючись протягом довгого терміну вагітності на досить високому рівні. Навіть при розвитку преєклампсії середньої тяжкості вплив протизапальних інтерлейкінів виявляється досить суттєвим, що запобігає зриву компенсаторних імунних механізмів протягом вагітності і тим самим стримує розвиток преєклампсії.

Характерною тенденцією при дослідженнях виявилося те, що чим вищим є рівень IL-2 в термінах 18-24 тижня вагітності, тим більша вірогідність розвитку тяжкої преєклампсії. У випадках, коли фіксувалася преєклампсія середнього та важкого ступеня, спостерігалось збільшення показників IL-2 у 76,19% вагітних, яка розвивалася рано (в 28-30 тижнів) та носила більш тяжкий перебіг. У випадках, коли рівень IL-2 в

ранніх термінах вагітності був вищим 45 пкг/мл, то важкий перебіг преєклампсії після 28-34 тижнів відмічений практично в всіх вагітних жінок.

Виникнення та розвиток преєклампсії можна також судити по рівню іншого прозапального інтерлейкіну - фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Виявлено, що при невисоких показниках TNF- $\alpha$  в терміні 18-24 тижні вагітності частота виникнення преєклампсії під час перебігу вагітності в подальшому незначна. У випадках, коли рівень TNF- $\alpha$  складає більше 35-45 пкг/мл - значно зростає частота розвитку преєклампсії після 28-32 тижнів вагітності. При рівні TNF- $\alpha$  більше 50 пкг/мл тяжка преєклампсія в подальшому розвинулась в 84,21% жінок, преєклампсія середньої тяжкості - в 15,79% жінок.

В прогнозі розвитку преєклампсії у вагітних значну роль має рівень протизапального супресорного інтерлейкіну - інтерлейкіну-10 (IL-10). Нами відмічена зворотна тенденція: чим вищий показник IL-10 в ранні терміни вагітності, тим її перебіг більш фізіологічний, і навпаки - чим він нижчий, тим розвиток преєклампсії при цьому зростає.

При рівнях IL-10 менше 20 пкг/мл в 18-24 тижні вагіт-

ності у 15 жінок мав місце розвиток преєклампсії з важким перебігом, що складає до 78,94%. При чому чим нижчий рівень показника IL-10, тим важчий перебіг преєклампсії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Оцінюючи стан інтерлейкінів при ранніх стадіях розвитку преєклампсії вважаємо, що незаперечну роль відіграє імунна система, а саме дисбаланс імунних зв'язків прозапальних та протизапальних інтерлейкінів. Саме IL-10 як могутній імуносупресорний фактор пригнічує функцію прозапальних інтерлейкінів, пригнічуючи клітинну та стимулюючи гуморальну відповідь, стримуючи розвиток преєклампсії.

2. Визначення інтерлейкінів у вагітних дає можливість прогнозувати вірогідність розвитку преєклампсії ще на ранніх стадіях розвитку.

Своєчасне виявлення критеріїв можливого розвитку преєклампсії у вагітних, дає змогу провести ранні патогенетично обґрунтовані профілактичні заходи, забезпечити нормальне виношування вагітності та народження здорової доношеної дитини.

### Література

- Бондаренко Г.І. Імуноморфологічна характеристика тканин фетоплацентарного комплексу у першому триместрі вагітності з фізіологічним перебігом //Український медичний молодіжний журнал. - 1998. - №2/3. - С. 4-6.
- Вдовиченко Ю.П., Глазков Т.С., Кияшко Г.П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських і перинатальних ускладнень //Перинатологія і педіатрія. - 2002. - №3. - С. 14-18.
- Грищенко В.І., Кудрєвич І.О. Стан клітинної ланки імунітету та цитокінового профілю у вагітних з раннім гестозом //Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2005. - №5. - С. 67-69.
- Круть Ю.Я. Роль цитокінів та оксиду азоту в розвитку преєклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - №6. - С. 73-77.
- Особенности функционирования иммунной системы при беременности, осложненной поздним гестозом / Е.Р.Черных, О.Ю.Леплина, Е.Я.Шевела и др. //Акушерство и гинекол. - 1996. - №2. - С. 21-23.
- Федорова М.В., Калашникова Е.П. Платцента и ее роль при беременности. - М.: Медицина, 1986. - 256 с.

### СОСТОЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ КАК РАННИЙ КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ Yavorskiy P.V.

**Резюме.** Изучая состояние провоспалительных интерлейкинов-2, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного интерлейкина-10 при преэклампсии, мы обследовали 32 беременных с разной степенью тяжести преэклампсии и 13 беременных женщин с физиологическим протеканием беременности. Полученные результаты позволяют оценить состояние провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов при ранних стадиях развития преэклампсии. Именно ИЛ-10 как мощный иммуносупрессорный фактор подавляет функцию провоспалительных интерлейкинов, подавляя клеточный и стимулируя гуморальный ответ, сдерживая развитие преэклампсии и дает возможность прогнозировать достоверность развития преэклампсии еще на ранних стадиях развития.

**Ключевые слова:** интерлейкины, преэклампсия.

### STATE OF INTERLEUKINS IN PREGNANT WOMEN AS AN EARLY CRITERION OF DIAGNOSTICS OF PREECLAMPSY

Yavorskiy P.V.

**Summary.** Studying the state of proinflammatory interleukins-2, TNF- $\alpha$  and antiinflammatory interleukins-10 at preeclampsy we examined 32 pregnant women with the different degree preeclampsy and 13 expectant mothers with physiological course of pregnancy. The results let to estimate the state of proinflammatory and antiinflammatory interleukins at the early stages of development of preeclampsy. Exactly IL-10 as a mighty immunosupresory factor inhibit the function of proinflammatory interleukins and stimulates a humor answer, restraining development of preeclampsy and enables to forecast authenticity of development of preeclampsy yet on the early stages of development.

**Key words:** interleukins, preeclampsy.

УДК: 611.2/.6:572.0:572.5/.7:572.511/.512.8

## АСИНХРОНІЗМ ДИНАМІКИ РОСТУ І ФОРМУВАННЯ СЕГМЕНТІВ ТІЛА ПІДЛІТКІВ В НОРМІ

**Брухнов Г. В.**

Кафедра нормальної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** *Встановлено асинхронність та статеві особливості росту поздовжніх, охватних та поперечних розмірів тіла, товщини шкірно-жирових складок, компонентного складу маси тіла та особливостей соматотипу у практично здорових міських підлітків української етнічної групи.*

**Ключові слова:** *підлітки, антропометричні показники, соматотип, компонентний склад маси тіла, статевий диморфізм, асинхронізм росту.*

### Вступ

Конституція - це цілісність морфологічних та функціональних ознак, успадкованих й надбаних, яка обумовлює особливості реактивності організму, специфіку обміну речовин та динаміку онтогенезу [Ковешников, Никитюк, 1992]. В різних кліматичних широтах накладається свій відбиток, і життя там призводить до формування специфічних ознак, характерних навколишньому середовищу [Пурунджан и др., 2002]. Це відображається на будові тіла, по якій можна судити про тип конституції.

Підліткова конституціологія є невід'ємною частиною онтогенетичної антропології. Антропометричні показники у підлітків характеризують їх фізичний розвиток, інтенсивність ростових процесів та рівень морфофункціональної зрілості. Вказані характеристики, в свою чергу, є основними для оцінки стану здоров'я в підлітковому віці [Мороз та ін., 2002].

Проведені протягом останніх років дослідження основних тенденцій фізичного розвитку наводять досить суперечливі дані. Зокрема, одні автори вважають, що рівень розвитку сучасних підлітків відповідає стандартизованому віковим показникам [Пурунджан и др., 2002], інші - що з віком, поряд з закономірним збільшенням показників довжини і маси тіла спостерігається підвищення питомої ваги дітей та підлітків, які розвинуті негармонійно і мають надлишок чи дефіцит маси тіла, а деякі дослідження свідчать про певне уповільнення процесів акселерації у дітей шкільного віку [Еременко и др., 1999].

### Матеріали та методи

Було проведено комплексне обстеження 211-ти підлітків.

Згідно вікової періодизації онтогенезу людини, яка була прийнята на VII Всесоюзній конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії АПН СРСР [1965], в групу підлітків були віднесені дівчатка з 12 до 15 років, а хлопчики - з 13 до 16 років включно.

В кожній віково-статевій групі підлітків було більше 25 осіб. Загальна кількість обстежених хлопчиків склала 103, дівчаток - 108. Всі належать до міських жителів української етнічної групи. Після попереднього анкетування та детального клінічного

дослідження дітей, у яких не виявили будь-яких захворювань, включали до групи обстежених.

Антропометричні параметри вивчали за методикою В.В.Бунака [1941] - визначалися 41 розмір тіла. Компонентний склад маси тіла визначали за методом Mateigka [Ковешников, Никитюк, 1992], соматотипування проводили за розрахунковою модифікацією метода Heath-Carter [1990].

З отриманих антропометричних та соматотипологічних показників обчислювали величини щорічних змін у відсотках до показника попереднього року у дівчаток та хлопчиків.

Аналіз антропометричних та соматотипологічних параметрів проведено за допомогою програми STATISTICA - версія 5.0 фірми StatSoft з використанням непараметричних та параметричних методів оцінки показників.

### Результати. Обговорення

Динаміка зростання маси тіла підлітків відповідно віку (рис. 1) має відміни - у дівчаток зростання носить поступовий характер з 12 до 14 років при відсутності суттєвої різниці груп 14 та 15-річних, у хлопчиків значення маси тіла у віці 13-14 років та 15-16 років без достовірної різниці, однак з 15 до 16 років значення маси суттєво збільшується.

Показники вибірок мають характеристики (табл. 1), які дозволяють застосовувати параметричні методи статистичного аналізу. Коефіцієнт варіації є максимальним у дівчаток вікової групи 13 років (16,98%), а у хлопчиків у 14 та 15 років (22,42 та 18,06% відповідно), що свідчить про максимум неоднорідності груп - дані об'єкти знаходяться на різних стадіях пубертатного прискорення у накопиченні маси тіла.

**Таблиця 1.** Показники значень маси тіла підлітків обох статей та статистичні характеристики вибірок.

Вік ♀	n	M	SD	+ %	Cv	Вік ♂	n	M	SD	+ %	Cv
12	30	41,25	6,078		14,73	13	27	50,16	8,607		17,15
13	26	47,51	8,069	13,17	16,98*	14	25	52,20	11,706	3,90	22,42*
14	27	54,45	8,154	12,74	14,97	15	26	60,97	11,013	14,38	18,06*
15	25	55,71	7,904	2,26	14,18	16	25	62,21	8,528	1,99	13,70

**Примітка:** \* - максимальні значення коефіцієнту варіації у групах; (де тут і надалі: Вік - вікові групи підлітків, ♀ - підлітки дівчатка, ♂ - підлітки хлопчики, n - кількість спостережень, M - середнє значення, SD - стандартне відхилення, "+%" - збільшення у % відносно попереднього року, Cv - коефіцієнт варіації у %).

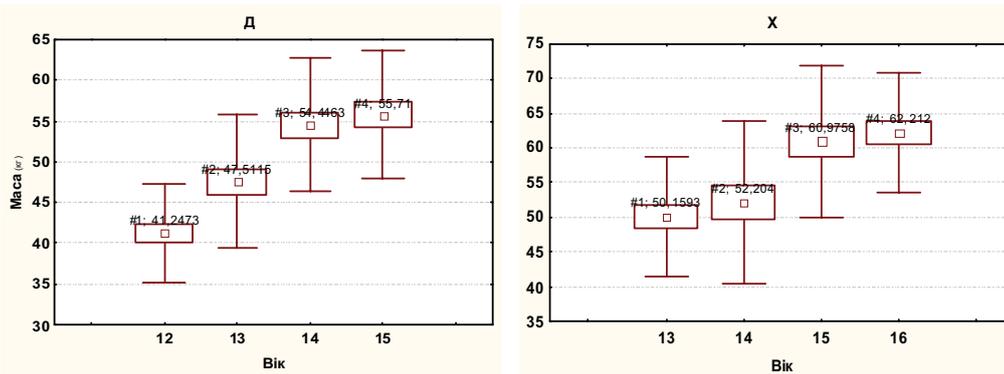


Рис. 1. Діаграми розмаху значень маси тіла підлітків обох статей (де тут і надалі: Д - підлітки-дівчатка, X - підлітки-хлопчики).

Таблиця 2. Результати LSD тесту (Фішера) при порівнянні середніх значень маси тіла підлітків (по роках) обох статей.

Вік ♀	{1}	{2}	{3}	{4}	Вік ♂	{1}	{2}	{3}	{4}
12 {1}		0,0025	0,0001	0,0001	13 {1}		0,4651	0,0002	0,0000
13 {2}	0,0025		0,0011	0,0001	14 {2}	0,4651		0,0024	0,0006
14 {3}	0,0001	0,0011		0,5477	15 {3}	0,0002	0,0024		0,6614
15 {4}	0,0001	0,0001	0,5477		16 {4}	0,0000	0,0006	0,6614	

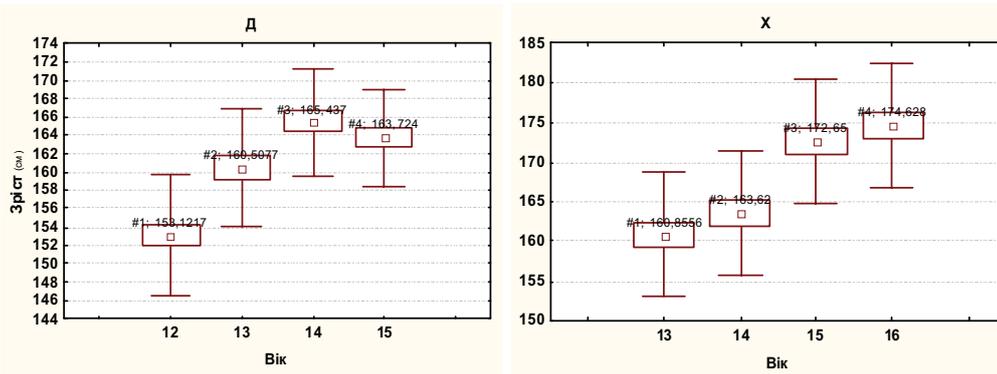


Рис. 2. Діаграми розмаху значень довжини тіла підлітків.

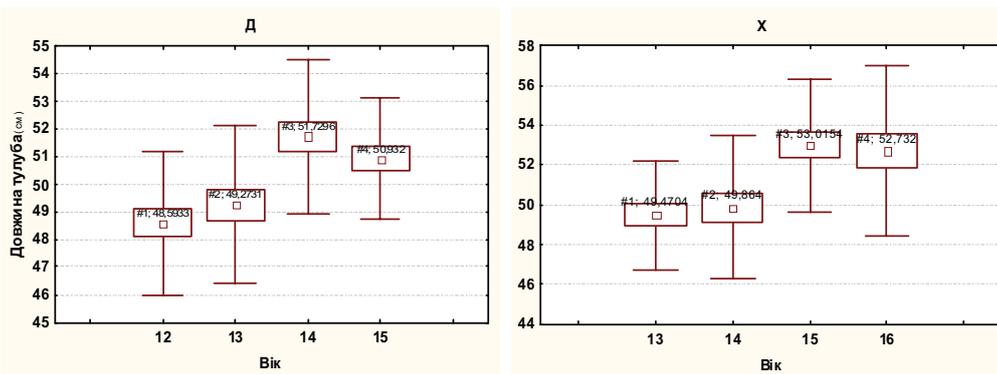


Рис. 3. Діаграми розмаху значень довжини тулуба підлітків.

Перевірка достовірності відмін середніх значень маси тіла в межах статевих груп підлітків відповідно до віку за допомогою LSD-тесту Фішера на 5%-ому рівні, показала достовірну різницю між групами 12, 13 та 14 річних дівчаток при відсутності різниці у групах 14 та 15-річних, у хлопчиків

значення маси тіла у віці 13-14 років та 15-16 років не мають достовірної різниці, однак між 15 та 16 річними значення маси тіла достовірно відрізняється (табл. 2).

Значення довжини тіла підлітків відповідно віку (рис. 2) має динаміку річного приросту подібну до маси тіла - достовірні відміни є у дівчаток з 12 до 14 років при відсутності суттєвої різниці у групах 14 та 15-річних, у хлопчиків значення маси тіла у віці 13-14 років та 15-16 років без достовірної різниці, однак з 15 до 16 років значення довжини тіла суттєво збільшується.

Показники щорічних значень довжини тіла мають значно кращі статистичні характеристики порівняно із значеннями маси тіла. Це свідчить про більш стабільні й стандартні поздовжні ростові процеси, ніж процес накопичення маси тіла. Коефіцієнт варіації є максимальним у дівчаток вікової групи 12 (4,26%) та 13 років (3,96%), а у хлопчиків у віці 14-15 років (5,45 та 4,84% відповідно), що свідчить про максимальну неоднорідність вікових груп - дані об'єкти знаходяться на різних стадіях препубертатного ростового спурту. Загальні закономірності динаміки росту є подібними до динаміки зростання маси тіла.

Ріст сегментів тіла людини у підлітковому

віці характеризується неоднорідністю динаміки росту - динамічним дисбалансом. Визначення середніх величин опосередковано надає інформацію про дані відміни. Довжина тулуба у дівчаток значно збільшується між 13 та 14 роком життя - на 2,46 см, а у хлопчиків між 14 та 15 роком - на 3,16

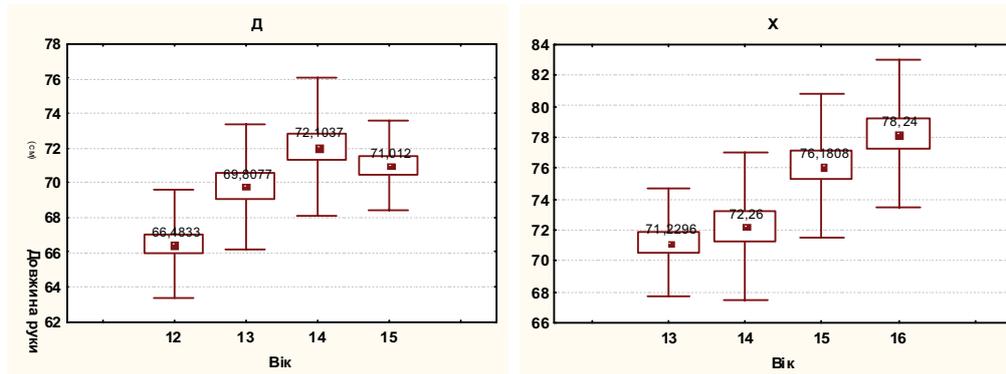


Рис. 4. Діаграми розмаху значень довжини верхніх кінцівок у підлітків.

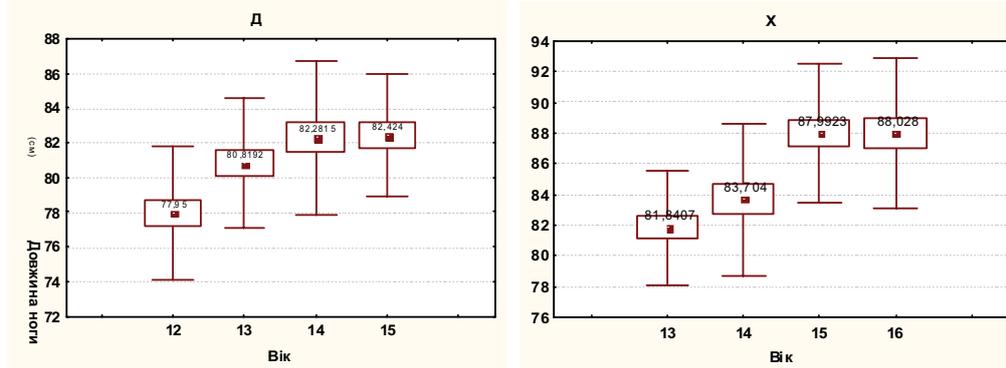


Рис. 5. Діаграми розмаху значень довжини нижніх кінцівок у підлітків.

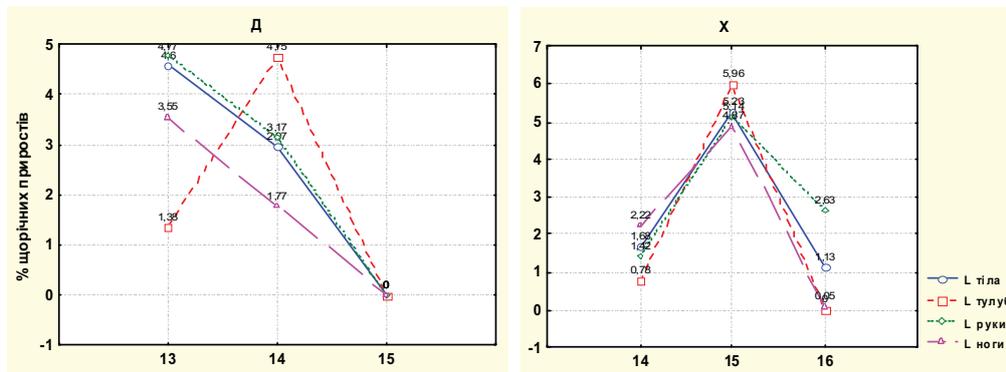


Рис. 6. Лінійні значення щорічних приростів поздовжніх розмірів тіла підлітків у відсотках по відношенню до попереднього року життя.

см. Максимальна різниця спостерігається наприкінці підліткового віку, у хлопчиків довжина тулуба є більшою на 1,8 см. У хлопчиків картина є аналогічною - значення середніх у віці 13-14 років та 15-16 років не мають достовірної різниці, однак між 14 та 15 річними значення довжини тулуба достовірно відрізняється.

Закономірність більшого приросту довжини тулуба відносно процесу росту довжини тіла в цілому у дівчат наглядно демонструють діаграми (рис. 3), фактично прискорення даного процесу не відрізняється від такого у хлопчиків.

Ріст верхніх кінцівок у дівчаток-підлітків протікає поступово, достовірно зростаючи в середньому на 2,6-3,4 см за рік з 12 до 14 років без достовірного збільшення к 15 року. У хлопчиків-підлітків достовірні щорічні прирости довжини рук

складають біля 2 см на рік та більш притаманні періоду з 14 до 16 років. Максимальні значення коефіцієнтів варіації, що притаманні вибіркам даних річних періодів у дівчаток та хлопчиків вказують на неоднорідність груп, що свідчить про індивідуальність ростового процесу кожного підлітка.

Довжина нижніх кінцівок у дівчаток поступово зростає з 12 до 14 років та не відрізняється у 14 та 15-річних, що повністю відповідає загальному процесу росту в цілому. Для хлопчиків притаманний характерне збільшення приросту даного показника між 14 та 15 роком життя (рис. 5).

Максимальне збільшення довжини нижніх кінцівок у дівчаток відповідає періоду з 12 до 13 років (2,87 см), а у хлопчиків на період з 14 до 15 року життя (4,29 см). Середні значення та найбільші значення коефіцієнтів варіації (для дівчаток у 14 років, а у хлопчиків в 14-16 років) свідчить про той факт, що ростовий спурт нижніх кінцівок, так і інших поздовжніх розмірів (тулуба та верхніх кінцівок), є

максимальним в дані характерні періоди. Водночас він не є стандартним для кожного індивідуума. Абсолютно достовірними є відміни середніх значень довжини нижніх кінцівок підлітків обох статей, при цьому характер даних відмін є ідентичним для довжини тіла та довжини верхніх кінцівок. Лише довжина тулуба як у хлопчиків, так і у дівчаток максимально збільшується у середині підліткового періоду, однак відрізняється по роках для кожної статі (хлопчики 14-15 років, а дівчатка 13-14 років).

Поздовжні розміри тіла та його сегментів протягом підліткового періоду мають асинхронний характер збільшення як між собою, так і за статевою ознакою. Для дівчаток-підлітків ріст тіла та його сегментів практично припиняється у 15 років, лінійне зниження значень щорічних приростів спостерігається

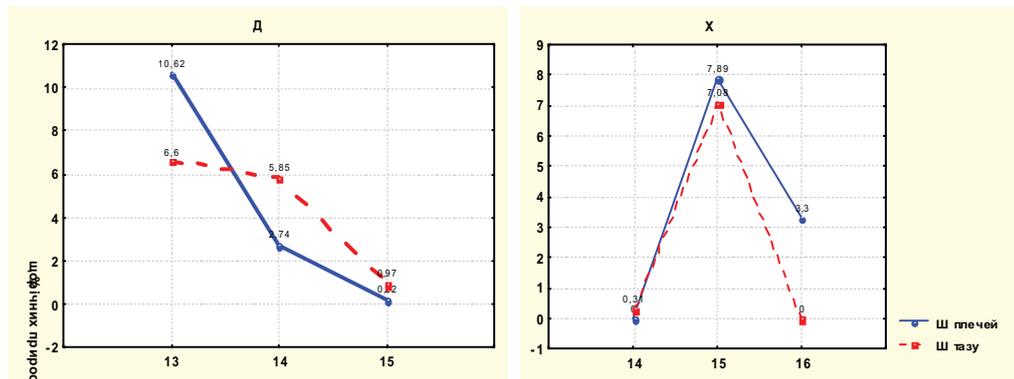


Рис. 7. Лінійні значення щорічних приростів поперечних розмірів тіла підлітків у відсотках по відношенню до попереднього року життя.

ся для загальної довжини тіла, довжини верхньої та нижньої кінцівки, окремо із запізненням на один рік спостерігається максимальний приріст довжини тулуба, який закінчується на 1 рік раніше (рис. 6).

У хлопчиків відповідного вікового періоду величини приростів відрізняються тим, що максимальні значення всіх приростів приходяться на 15 років та продовженням приростів к 16 року життя загальної довжини тіла та верхньої кінцівки. Мінімальний приріст з 13 до 14 року має довжина тулуба, з подальшим перевищенням (до 15 року життя) темпу приросту.

*Ширина дистальних епіфізів вільних кінцівок, ширина плечей і тазу* відображують формування поперечних розмірів тіла підлітків, тобто формування скелету є показовим для організму в цілому. За нашими даними у дівчаток-підлітків щорічне збільшення дистальних епіфізів плеча, передпліччя й стегна достовірно ( $p < 0,05$ ) відбувається у віці 12-13 років, а для дистального відділу нижньої кінцівки протягом 12-14 років, тобто на рік довше, інші щорічні середні значення не є достовірними. У хлопчиків значимі ( $p < 0,05$ ) зміни характерні для епіфізів верхніх кінцівок (особливо для дистального відділу - ширина дистальних епіфізів передпліччя), в цей же час для епіфізів нижньої кінцівки достовірних змін ми не знайшли.

*Ширина плечей* (біакроміальний розмір) у дівчаток формується до 14 років з максимальним збільшенням від 12 до 13 року життя - 3,61 см, подальше збільшення даного параметру недостовірне. Коефіцієнт варіації найбільший для вікової групи 12-річних дівчаток (12,81%), що свідчить про значну різноманітність даної групи - індивідуальний час початку статевого дозрівання. У хлопчиків максимальні значення коефіцієнту варіації припадають на 13-15 років, таким чином можна припустити, що момент початку пубертатного періоду у них більш варіабельним. У хлопчиків збільшення на 3,0 см відбувається в період від 14 до 15 років та до 16 років зростає ще на 1,3 см. Абсолютно достовірне зростання даного параметру починається з 14 років.

Характер щорічних змін ширини плечей відповідно статі є подібним до формування більшості поздовжніх розмірів підлітків. Для дівчаток більш різкий темп приросту даного параметра з 12 до 13 років, а у віці 14 та 15 років - відсутність значимих змін, подібно до динаміки росту довжини тіла у цілому, однак порівняння динаміки річних приростів дов-

жини тіла й ширини плечей демонструє явний асинхронізм. Річний приріст довжини тіла з 12 до 13 років складає 4,83 % при збільшенні ширини плечей на 11,89%, з 13 до 14 років відповідні зміни складають 2,83% та 3,08%. У хлопчиків максимальні зміни ширини плечей на 8,57% відбуваються між 14 та 15 роками при 5,52 % прирості довжини тіла з

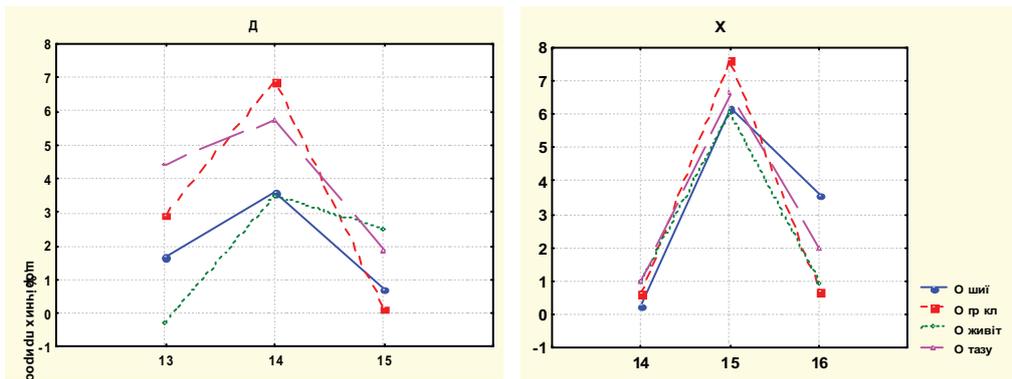
подальшим ростом даних соматичних параметрів на 3,42% і 1,15% відповідно. Асинхронність динаміки між ростом тіла в довжину й ширину притаманна обом статям, які мають і свої гендерні особливості, як в часі так і за характером.

*Ширина тазу* у дівчаток с 12 до 13 років збільшується на 6,60% і в наступному році ще на 5,86%. Відміни ширини тазу у 14 та 15-річних є недостовірними. Коефіцієнт варіації є максимальним у 12, 13 років (4,98% та 5,82% відповідно), що відображує індивідуальність початку та інтенсивності процесу статевого дозрівання. У хлопчиків абсолютно достовірним є збільшення даного розміру на 7,08% в період з 14 до 15 років. Максимальні коефіцієнти варіації притаманні групам 12, 13-річних (10,21% та 6,76% відповідно), що також підтверджують індивідуальність початку пубертатного періоду ростового спурту.

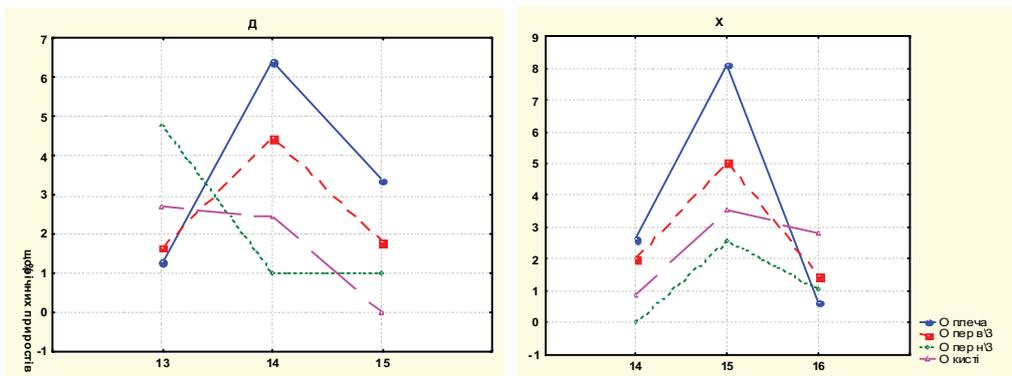
Характер діаграм розподілу ширини тазу підлітків практично повторюють динаміку зростання маси тіла. Даний факт є логічним тому, що маса тіла диктує габарити тазу, що є опорою для верхніх сегментів тіла. Щорічні максимальні зміни поперечних (габаритних) розмірів також мають відміни як за статтю, так і між собою. У дівчаток-підлітків ширина плечей за темпами росту випереджає ширину тазу та з 14 до 15 років практично не змінюється, в той час як ширина тазу продовжує поступово зростати при попередніх нижчих темпах.

У хлопчиків ширина тазу з 13 до 14 років практично не змінюється, однак к 15 року життя є практично сформованою з попереднім максимальним приростом з 14 до 15 року життя. Ширина плечей також стрибкоподібно лише з 14 до 15 року життя збільшується і темпи зростання з 15 до 16 років лише зменшуються вдвічі з очевидним подовженням даного процесу у юнацькому віці (рис. 7).

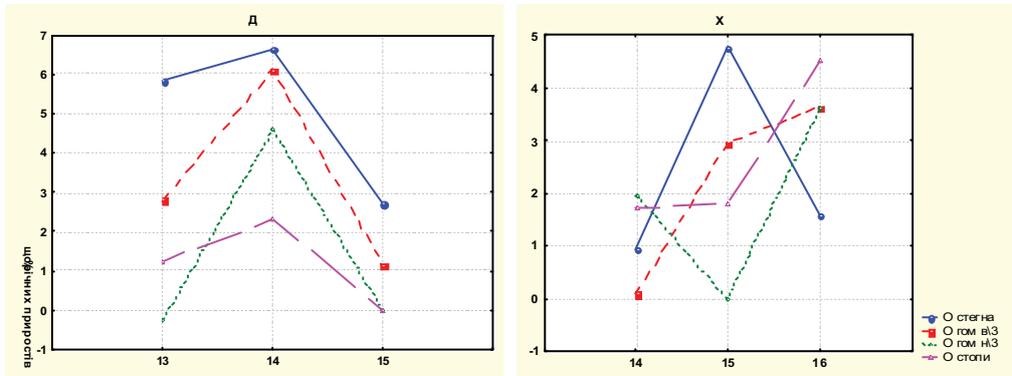
Динаміка змін *периметру шиї* у підлітковому віці, як соматометричного параметру, що відображує розвиток усіх чотирьох складових маси тіла, проходить майже за однаковим алгоритмом з різницею у рік. Максимальна зміна даного розміру у дівчаток проходить з 13 до 14 років, а у хлопчиків з 14 до 15 років. Коефіцієнти варіації по роках у групі дівчаток-підлітків значимо не відрізняються, а у хлопчиків 13, 14 років є значимо більшими, що свідчить про неоднорідність груп в наслідок різного часу початку пубертатного періоду, на відміну від дівчат. У хлопчиків максимальне збільшення



**Рис. 8.** Лінійні значення щорічних приростів охватних розмірів (периметрів) шиї та тулуба підлітків у відсотках по відношенню до попереднього року життя.



**Рис. 9.** Лінійні значення щорічних приростів охватних розмірів верхньої кінцівки підлітків у відсотках по відношенню до попереднього року життя.



**Рис. 10.** Лінійні значення щорічних приростів охватних розмірів верхньої кінцівки підлітків у відсотках по відношенню до попереднього року життя.

периметру шиї у 14, 15 років змінюється подальшим значимим ростом даного розміру, на відміну від дівчаток, за даними тесту Фішера відмін у 14 та 15-річних немає.

*Периметр грудної клітки* підлітків обох статей з віком змінюється більш динамічно, практично так саме стрибкоподібно, як і периметр шиї, з такою ж різницею в один рік. Максимальне достовірне збільшення відбувається у дівчаток на 5,52 см між 13 та 14 роком життя відбувається у дівчаток, а у хлопчиків - між 14 та 15 роками (на 6,41 см). Між іншими віковими (сусідніми за роками) групами суттєвої різниці немає.

Щорічні зміни *периметру живота* у дівчат проходять за іншими темпами - починаючи із 13 років достовірно

збільшується на 2 см на рік при найменшому коефіцієнті варіації у 14 років. У хлопчиків-підлітків між 14 і 15 роками проходить традиційний стрімкий річний приріст на 4,22 см, при наявності достатньо високих коефіцієнтів варіації. Варіативність у вибірках свідчить про однотипність вибірки (синхронності процесів росту) дівчаток у 14 років та про різноманітність вибірок хлопчиків, а таким чином відображує момент початку пубертатного ростового спурту.

Статистичні характеристики вибірок *периметру тазу* підлітків обох статей при візуальній оцінці мають характер таких, як і у маси тіла. Наявна така ж сама значима відміна між 13 та 14 роком у дівчаток та між 14 та 15 роками у хлопчиків.

Характер росту периметрів шиї і тулуба у підлітків відрізняється за своїми характеристиками, так для хлопчиків підлітків вік у 14-15 років є особливим тим, що для нього є притаманним стрибкоподібне прискорення достовірне даних периметрів (рис. 8). Збільшення коефіцієнтів варіації даних соматичних показників у 14,15-

річних порівняно із 13 та 16-річними вказує на те, що час початку ростового прискорення формування габаритних розмірів тулуба припадає саме на цей віковий відрізок при абсолютно індивідуальному часі початку ростового спурту.

У дівчаток-підлітків характер збільшення даних периметрів дещо інший. Поступовий приріст починається з 12 років, для периметрів шиї, грудної клітки та живота він є достовірно найбільшим в період 13-14 років, а після 14 років достовірного збільшення периметрів шиї та грудної клітки практично немає, однак продовжується збільшення периметру живота. Периметр стегон (тазу) у всіх вікових підгрупах (13, 14, 15, 16 років) збільшується поступово, без спуртів, зі

зниженням темпу до 16 року життя.

Характер формування периметрів шиї та тулуба у дівчат також асинхронні - найменший приріст у периметру живота з 12 до 13 років при помірному зростанні решти периметрів, максимальні збільшення спостерігаються з 13 до 14 років, а к 15 року периметри шиї та грудної клітки практично не змінюються. Периметри нижнього сегменту тулуба (охвати живота й сідниць) після 14 року життя зберігають доволі повільне зростання, вочевидь із переходом у юнацький вік.

У хлопчиків зміни відповідних периметрів синхронно та максимально зростають з 14 до 15 років, надалі прирости периметрів живота й тазу не спостерігаються з паралельним збільшенням периметру шиї та грудної клітки, які також, вочевидь, продовжують зростати у юнацькому віці.

Формування периметрів *верхньої кінцівки* має свої особливості - збільшення периметрів, які містять в основному м'язовий компонент і частково жировий та кістковий - периметр плеча та передпліччя у верхній третині характеризуються більшими приростами у відповідні роки, що відповідають середині даного періоду життя. А формування периметру передпліччя у нижній третині та периметру кисті мають свої вікові й статеві особливості. Периметр плеча у обох статей характеризується достовірним незначним (до 2 см) приростом у середині підліткового періоду при збільшенні коефіцієнтів варіації саме в той же час.

Периметр передпліччя у верхній третині, як і периметр плеча, відповідає за три з чотирьох складових компонентів маси тіла має максимальне збільшення у середині підліткового віку. Так у дівчаток воно відбувається у 12, 13 років на 1,01 см, а у хлопчиків - на 1,25 см при незначному підвищенні на загальному коефіцієнті варіації. Структура щорічних змін даного показника є абсолютно ідентичною тій, що містить у собі інформація про стан трьох компонентів складу маси тіла.

Периметр передпліччя у нижній третині фактично містить у собі інформацію про стан кісткової системи людини із найменшим впливом на даний показник решти трьох компонентів складу маси тіла. Максимальна зміна середнього значення периметра передпліччя у нижній третині для дівчаток відбувається з 12 до 13 років та становить 0,71 см, а максимальне значення коефіцієнту кореляції у 13-річних, що виникає через асинхронність ростових процесів скелетної системи. У хлопчиків теж є явна тенденція росту даного периметру, однак високі коефіцієнти варіації (дисперсія) у групах 13, 14 та 16-річних не дозволяє абсолютно достовірно це стверджувати, про що свідчать дані попарного порівняння середніх значень вибірок. Для груп дівчаток достовірність відмін між 12 та 13-річними є високою.

Зміни периметру кисті по роках у дівчаток-підлітків відбуваються максимально у віці 12, 13 років з невеликим однак достовірним збільшенням при низьких показниках розсіяння даних відносно середніх групових величин. У хлопчиків максимальні прирости даного показника відмічаються з 14 років, а максимальне значення коефіцієнту варіації у 16-річних. Достовірність відмін середніх значень периметру кисті відсутня між групами дівчаток 14 та 15 років, а також між групами хлопчиків 13, 14 років та між 15 та 16-річними (ос-

танне - за рахунок підвищеної дисперсії групи 16-річних). Явно простежується прогресивне зростання периметрів, що містять у собі три компоненти складу маси тіла - кістковий, м'язовий та жировий. Темпи зростання даних периметрів (плеча, передпліччя у верхній третині) відповідає загальним тенденціям росту тіла підлітків у цілому - зберігаються стрімкі додавання у середині підліткового періоду.

Характер щорічних приростів значень периметру передпліччя у нижній третині більш подібний до такого діаметру дистального епіфізу передпліччя, що відображує формування скелетної системи (рис. 9).

Периметр кисті у дівчаток зростає лише до 14 років, в той час як у хлопчиків даний процес лише починає достовірно проявлятися у 14 років. Периметри дистальних відділів верхньої кінцівки (периметр передпліччя у нижній третині та кисті) у дівчаток-підлітків мають відносно максимальні прирости до 13 року життя, а в подальшому йде повільне збільшення периметру передпліччя, що свідчить про закінчення формування скелетної системи. Периметри, що пов'язані із м'язовим та жировим компонентами максимально зростають із 13 до 14 років з продовженням подальшого (з 14 до 15 років) збільшення. Для хлопчиків притаманне синхронне максимальне збільшення к 15 року життя з подальшим різким уповільненням темпів приросту окрім периметру кисті.

Формування *периметрів нижньої кінцівки* відрізняється від таких для верхньої кінцівки, як результат функціональних відмін. У дівчаток протягом підліткового віку у середньому периметр стегна збільшився з  $43,43 \pm 3,814$  см до  $50,79 \pm 4,379$  см. У хлопчиків зростання протягом даного періоду відбувається менш інтенсивно з  $45,79 \pm 4,44$  см до  $49,32 \pm 4,41$  см. Найбільш вірогідно за рахунок меншого зростання жирового компоненту маси тіла, враховуючи відмінні локалізації, для чоловічої статі більш характерне абдомінальне розташування, а для жіночої - підшкіряне. Найбільша інтенсивність річних приростів припадає на середину підліткового періоду у обох статей.

Формування периметрів гомілок у верхній третині проходить за такими ж темпами, що й периметрів стегна, як соматометричний параметр що містить у собі три складових маси тіла. Даний периметр найбільш інтенсивно зростає у дівчаток у середині підліткового віку з  $31,85 \pm 2,874$  см до  $33,93 \pm 2,689$  см. У хлопчиків відмічається максимальне збільшення наприкінці даного вікового періоду (15-16 років) з  $33,97 \pm 2,489$  см до  $35,26 \pm 2,676$  см, достовірно відрізняється лише від 13 та 14 річних.

Периметр гомілки у нижній третині в основному відображує дві компонентних складових маси тіла - кісткову та жирову, тому очікувати динамічного абсолютного збільшення даного параметру не варто. У дівчаток максимальне достовірне збільшення відбувається всередині підліткового віку (з  $20,80 \pm 1,850$  см до  $21,80 \pm 1,362$  см), у хлопчиків максимум (недостовірний) припадає на кінець підліткового періоду ( $22,17 \pm 1,905$  см -  $23,00 \pm 2,131$  см). Максимальні коефіцієнти варіації у вікових групах підлітків, що передують періоду максимального збільшення даного параметру: у дівчаток 12, 13 років, у хлопчиків 14 та 16 років.

Дистальний відділ нижньої кінцівки (стопи) несе основне локомоторне навантаження протягом життя та відрізняється компонентним складом - основу складають чисельні кістки стопи (у даному розмірі дистальні епіфізи кісток передплесни). У дівчаток мінімальне річна різниця периметру стопи на рівні головок плеснових кісток спостерігається між 14 та 15-річними, максимальна між 12 та 13-річними, а достовірна між 13 та 14-річними. Для хлопчиків групове (річне) збільшення іде постійно з максимальною різницею у 15 та 16-річними. Коефіцієнти варіації найбільші у першій половині підліткового періоду.

Динаміка змін периметрів нижньої кінцівки відрізняється за статевими ознаками - для дівчаток характерним є значиме збільшення периметрів у середині підліткового віку та практична відсутність значимих відмін наприкінці даного періоду. Для хлопчиків більш притаманне поступове збільшення даних периметрів зі значним збільшенням наприкінці підліткового віку. Для дівчаток-підлітків характерне значиме зростання периметрів нижньої кінцівки до 13 року життя (окрім периметру гомілки у нижній третині), максимальних значень зростання досягає у 14 років з подальшим зниженням темпу приросту периметру стегна та гомілки у верхній третині. Збільшення з 14 до 15 років периметрів дистального відділу нижньої кінцівки абсолютно немає. У хлопчиків до 14 року життя периметр гомілки у нижній третині збільшується на 2% порівняно із 13-річними, до 15 років значимого збільшення даного периметру немає, а з 15 років до 16 зростання становить більше 3,5%. Темпи збільшення

периметру стегна максимальні з 14 до 15 років, наступного року даний показник падає втричі. Периметр гомілки у верхній третині з 13 до 14 років є майже незмінним, наступний рік життя супроводжується збільшенням на 3%, подальший рік іще на 3,5%. Периметр стопи значно зростає з 15 до 16 років. Збільшення периметрів дистального відділу нижньої кінцівки має зростаючі темпи наприкінці підліткового віку з продовженням в юнацькому віці, а периметр стегна максимально зростає на рік раніше (рис. 10).

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Формування сегментів тіла (поздовжніх, поперечних розмірів та периметрів) протягом підліткового періоду носить асинхронний характер збільшення між собою, за статтю і відносно організму у цілому.

2. У дівчаток-підлітків формування верхнього сегменту тулуба та нижніх кінцівок завершується до середини підліткового періоду, а формування нижніх сегментів тулуба продовжується, для хлопчиків характерне продовження росту верхніх відділів тіла й кінцівок та проходить на рік пізніше.

3. Асинхронізм процесів росту тіла підлітків у період пубертатного ростового стрибка відображає процес формування тілобудови відповідно до статі від препубертатного невизначеного до статево детермінованого.

Дане наукове дослідження є основою для подальшого вивчення особливостей формування гендерних та індивідуальних соматотипів у підлітків.

### Література

Антропометрична та соматотипологічна характеристика практично здорових міських підлітків обох статей української етнічної групи /В.М.Мороз, І.В.Гунас, І.М.Кириченко та ін. // Вісник морфології. - 2002. - Т. 8, № 1. - С. 131-147.  
Бунак В.В. Антропометрия. - М.: Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941. - 368 с.  
Ковешников В.Г., Никитюк Б.А. Меди-

цинская антропология. - Киев: Здоровье, 1992. - 200 с.  
Особенности эпохальных изменений размеров тела и головы детей и подростков республики Беларусь и Московского региона /А.Л.Пурунджан, Е.З.Година, И.А.Хомякова, Л.В.Задорожная //Материалы 4 Международного конгресса по интегративной антропологии. - Санкт-Пе-

тербург, 2002. - С. 299-301.  
Физическое развитие детей школьного возраста Украины /Еременко Г.Н., Польша Н.С., Гозак С.В. и др. //Актуальні питання охорони здоров'я дітей шкільного віку і підлітків. - Харків, 1999. - С. 208-209.  
Carter J.L., Heath B.H. Somatotyping - development and applications. - Cambridge University Press, 1990. - 504 p.

### АСИНХРОНИЗМ ДИНАМИКИ РОСТА И ФОРМИРОВАНИЯ СЕГМЕНТОВ ТЕЛА ПОДРОСТКОВ В НОРМЕ

**Брухнов Г.В.**

**Резюме.** Установлена асинхронность и половые особенности процесса роста продольных, обхватных и поперечных размеров тела у практически здоровых городских подростков украинской этнической группы.

**Ключевые слова:** подростки, антропометрические показатели, половой диморфизм, асинхронизм роста.

### ASYNCHRONISM OF GROWTH DYNAMICS AND FORMING OF BODY SEGMENTS OF TEENAGERS IN A NORM

**Bruchnov G.V.**

**Summary.** Asynchronism and sexual features of growth of longitudinal, enveloped and transversal body sizes in healthy city teenagers of the Ukrainian ethnic group were researched.

**Key words.** teenagers, anthropometric indexes, sexual dimorphism, asinkhronizm of growth.

УДК: 615:547.419.5:612-092.9

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ И ГИСТЕРЕЗИСА В ОЦЕНКЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МИГУ-1

**Шемонаева Е.Ф., Видавская А.Г., Лобашова Е.Г.**

Дистальний відділ нижньої кінцівки (стопа) несе основне локомоторне навантаження протягом життя та відрізняється компонентним складом - основу складають чисельні кістки стопи (у даному розмірі дистальні епіфізи кісток передплесни). У дівчаток мінімальне річна різниця периметру стопи на рівні головок плеснових кісток спостерігається між 14 та 15-річними, максимальна між 12 та 13-річними, а достовірна між 13 та 14-річними. Для хлопчиків групове (річне) збільшення іде постійно з максимальною різницею у 15 та 16-річними. Коефіцієнти варіації найбільші у першій половині підліткового періоду.

Динаміка змін периметрів нижньої кінцівки відрізняється за статевими ознаками - для дівчаток характерним є значиме збільшення периметрів у середині підліткового віку та практична відсутність значимих відмін наприкінці даного періоду. Для хлопчиків більш притаманне поступове збільшення даних периметрів зі значним збільшенням наприкінці підліткового віку. Для дівчаток-підлітків характерне значиме зростання периметрів нижньої кінцівки до 13 року життя (окрім периметру гомілки у нижній третині), максимальних значень зростання досягає у 14 років з подальшим зниженням темпу приросту периметру стегна та гомілки у верхній третині. Збільшення з 14 до 15 років периметрів дистального відділу нижньої кінцівки абсолютно немає. У хлопчиків до 14 року життя периметр гомілки у нижній третині збільшується на 2% порівняно із 13-річними, до 15 років значимого збільшення даного периметру немає, а з 15 років до 16 зростання становить більше 3,5%. Темпи збільшення

периметру стегна максимальні з 14 до 15 років, наступного року даний показник падає втричі. Периметр гомілки у верхній третині з 13 до 14 років є майже незмінним, наступний рік життя супроводжується збільшенням на 3%, подальший рік іще на 3,5%. Периметр стопи значно зростає з 15 до 16 років. Збільшення периметрів дистального відділу нижньої кінцівки має зростаючі темпи наприкінці підліткового віку з продовженням в юнацькому віці, а периметр стегна максимально зростає на рік раніше (рис. 10).

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Формування сегментів тіла (поздовжніх, поперечних розмірів та периметрів) протягом підліткового періоду носить асинхронний характер збільшення між собою, за статтю і відносно організму у цілому.

2. У дівчаток-підлітків формування верхнього сегменту тулуба та нижніх кінцівок завершується до середини підліткового періоду, а формування нижніх сегментів тулуба продовжується, для хлопчиків характерне продовження росту верхніх відділів тіла й кінцівок та проходить на рік пізніше.

3. Асинхронізм процесів росту тіла підлітків у період пубертатного ростового стрибка відображає процес формування тілобудови відповідно до статі від препубертатного невизначеного до статево детермінованого.

Дане наукове дослідження є основою для подальшого вивчення особливостей формування гендерних та індивідуальних соматотипів у підлітків.

### Література

Антропометрична та соматотипологічна характеристика практично здорових міських підлітків обох статей української етнічної групи /В.М.Мороз, І.В.Гунас, І.М.Кириченко та ін. // Вісник морфології. - 2002. - Т. 8, № 1. - С. 131-147.  
Бунак В.В. Антропометрия. - М.: Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941. - 368 с.  
Ковешников В.Г., Никитюк Б.А. Меди-

цинская антропология. - Киев: Здоровье, 1992. - 200 с.  
Особенности эпохальных изменений размеров тела и головы детей и подростков республики Беларусь и Московского региона /А.Л.Пурунджан, Е.З.Година, И.А.Хомякова, Л.В.Задорожная //Материалы 4 Международного конгресса по интегративной антропологии. - Санкт-Пе-

тербург, 2002. - С. 299-301.  
Физическое развитие детей школьного возраста Украины /Еременко Г.Н., Польша Н.С., Гозак С.В. и др. //Актуальні питання охорони здоров'я дітей шкільного віку і підлітків. - Харків, 1999. - С. 208-209.  
Carter J.L., Heath B.H. Somatotyping - development and applications. - Cambridge University Press, 1990. - 504 p.

### АСИНХРОНИЗМ ДИНАМИКИ РОСТА И ФОРМИРОВАНИЯ СЕГМЕНТОВ ТЕЛА ПОДРОСТКОВ В НОРМЕ

**Брухнов Г.В.**

**Резюме.** Установлена асинхронность и половые особенности процесса роста продольных, обхватных и поперечных размеров тела у практически здоровых городских подростков украинской этнической группы.

**Ключевые слова:** подростки, антропометрические показатели, половой диморфизм, асинхронизм роста.

### ASYNCHRONISM OF GROWTH DYNAMICS AND FORMING OF BODY SEGMENTS OF TEENAGERS IN A NORM

**Bruchnov G.V.**

**Summary.** Asynchronism and sexual features of growth of longitudinal, enveloped and transversal body sizes in healthy city teenagers of the Ukrainian ethnic group were researched.

**Key words.** teenagers, anthropometric indexes, sexual dimorphism, asinkhronizm of growth.

УДК: 615:547.419.5:612-092.9

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ И ГИСТЕРЕЗИСА В ОЦЕНКЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МИГУ-1

**Шемонаева Е.Ф., Видавская А.Г., Лобашова Е.Г.**

Одесский государственный медицинский университет (Валиховский пер., 2, г. Одесса, Украина, 65026)

**Резюме.** Изучена фармакокинетика координационного соединения германия с биолигандом - никотиновой кислотой (МИГУ-1). Используются одно- и двухкамерные модели с учетом и без учета процессов всасывания. Установлено, что кинетика германия в плазме, печени, селезенке, головном мозгу, мышечной тканях описывалась однокамерной моделью с всасыванием. Кинетика германия для сердца, легких, почек и крови описывалась двухкамерной моделью с всасыванием. С помощью явления гистерезиса проведен анализ изменения концентрации БАВ в тканях при изменении в плазме крови. Определено, что головной мозг, сердце, почки являлись периферическим отсеком кинетической схемы распределения, а печень, селезенка, легкие, мышечная ткань - центральным отсеком кинетической схемы распределения. Таким образом, используя камерное моделирование в комбинации с анализом явления гистерезиса, можно определить, как изменяется концентрация вещества в тканях при изменении в плазме крови, и прогнозировать в дальнейшем концентрацию вещества в области рецепторов.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, координационное соединение, германий, никотиновая кислота, гистерезис.

## Введение

В современной медицинской практике используется обширный арсенал фармакотерапевтических средств. Не все они в полной мере отвечают современным требованиям, поэтому постоянно ведется поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств [Борисов, Дугина, 2001]. Требованиям безопасности больше других отвечают соединения, созданные на основе естественных метаболитов, к которым относится координационное соединение германия с биолигандом - никотиновой кислотой (МИГУ-1). Изучение фармакодинамики показало, что соединение относится к фармакологически активным и, в то же время, малотоксичным веществам. МИГУ-1 обладает нейротропной активностью депримирующего действия, мембранопротекторными свойствами, оказывают гепатозащитный эффект [Кресюн и др., 2002]. Высокая фармакологическая активность и низкая токсичность обусловила его дальнейшее изучение для внедрения в клиническую практику. Обязательным этапом доклинического исследования будущего лекарственного средства является изучение его фармакокинетики и определение фармакокинетических параметров. Эти данные позволят в дальнейшем разработать оптимальную лекарственную форму, определить пути и способы введения, а также их относительную эффективность, биодоступность, кратность приёмов, особенности кинетической схемы распределения соединения в организме с определением депо медленного обмена [Літвінова та ін., 2003]. Изучение фармакокинетики позволит прогнозировать возможные места их действия, а также предусмотреть совме-

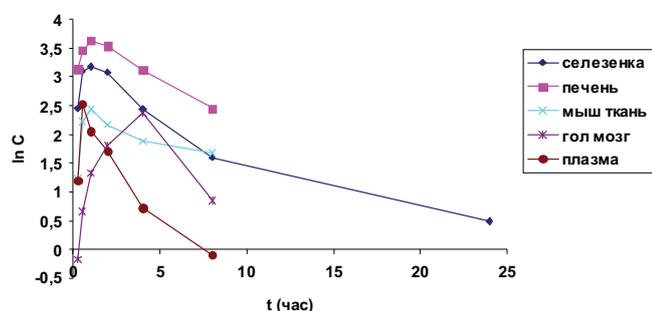
стимость с другими лекарственными средствами. В связи со сложностью описания фармакокинетических процессов, используют метод камерного моделирования. При этом анализ кинетики процесса проводят с помощью описания ее соответствующими математическими уравнениями [Головенко и др., 2002]. Метод многокамерных моделей позволяет определить фармакокинетические параметры БАВ.

Одним из основных показателей, определяющих фармакологическую активность лекарственного средства, - концентрация его в области рецептора. Однако в условиях целостного организма установить ее сложно. Априорно допускается, что существует линейная связь между концентрацией соединения в крови и органе-мишени [Каркищенко и др., 2001]. В эксперименте можно доказать наличие либо отсутствие линейной связи концентрации германия в плазме крови и органах-мишенях с помощью построения графиков и оценки гистерезиса. Этот фактор необходимо учитывать в клинической практике при разработке схем рационального дозирования вещества, так как не всегда увеличение содержания соединения в плазме крови приведет к увеличению содержания в органах-мишенях.

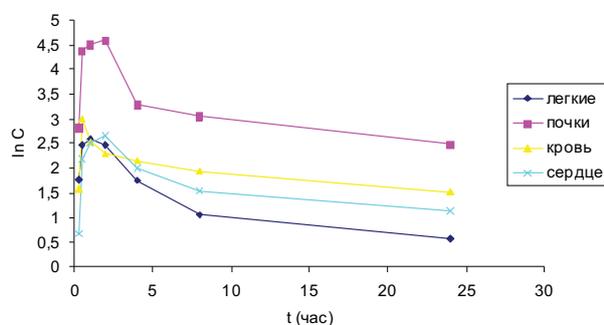
Целью нашего исследования являлось изучение фармакокинетики МИГУ-1 с помощью камерных моделей и явления гистерезиса.

## Материалы и методы

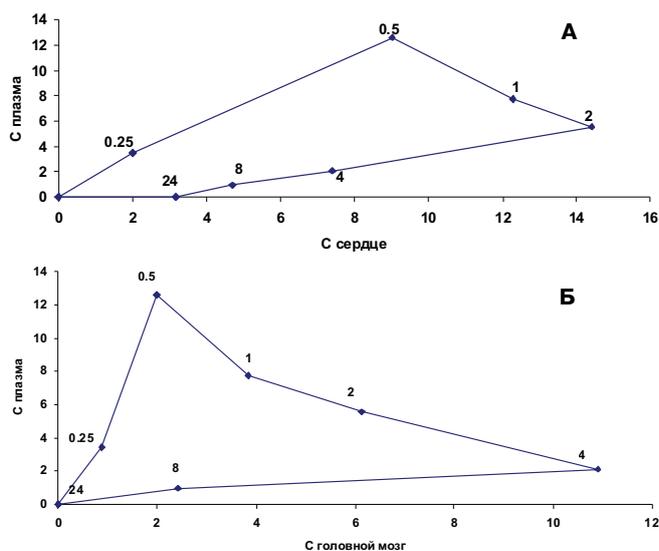
Исследования проведены на крысах самцах линии "Вистар". Соединение вводили внутривенно из расчета 37,5



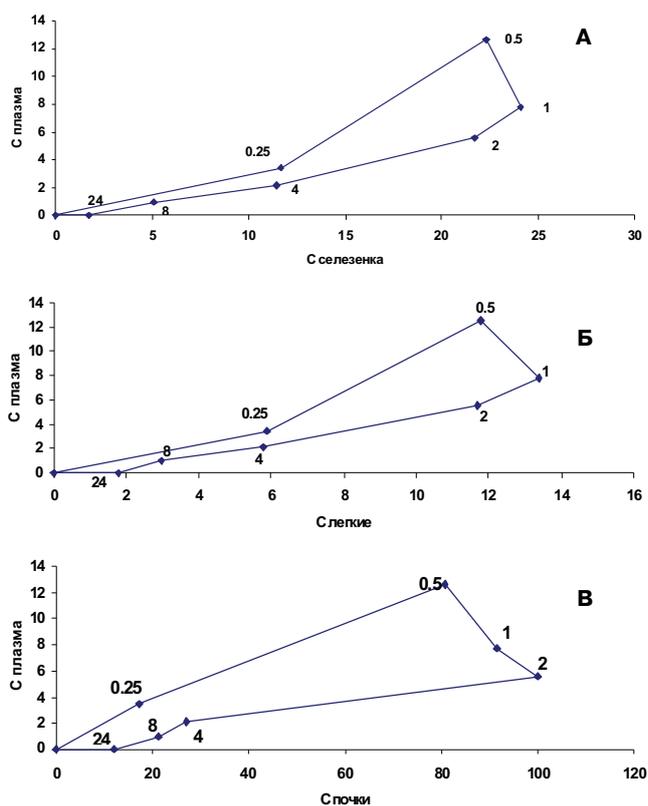
**Рис. 1.** Кинетика содержания германия в тканях после однократного внутривенного введения МИГУ-1 (37,5 мг/кг массы германия) в полулогарифмических координатах. Абсцисса - время, ордината - Ln C (однокамерные фармакокинетические модели).



**Рис. 2.** Кинетика содержания германия в тканях крыс после введения МИГУ-1 (37,5 мг/кг массы германия) в полулогарифмических координатах. Абсцисса - время, ордината - Ln C (двухкамерные фармакокинетические модели).

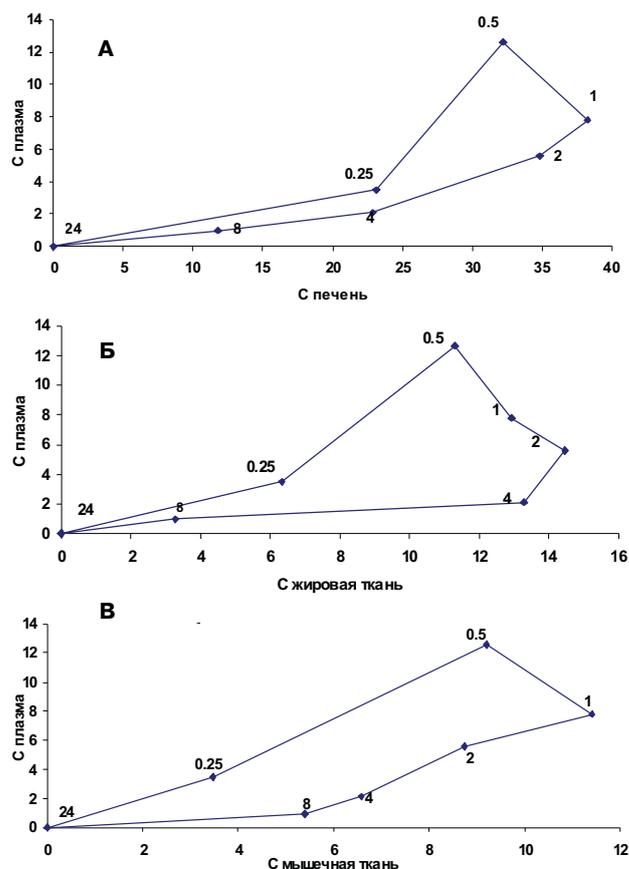


**Рис. 3.** Соотношение содержания германия в сердце (А), головном мозгу (Б) и в плазме крови после однократного внутривенного введения МИГУ-1 (37,5 мг/кг массы германия).



**Рис. 4.** Соотношение содержания германия в селезенке (А), легких (Б), почках (В) и плазме крови после однократного внутривенного введения МИГУ-1 (37,5 мг/кг германия).

мг германия на кг массы, в интервалах времени 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 ч брали пробы плазмы крови и тканей: сердце, головной мозг, селезенку, легкие, печень, почки, мышечную ткань. Содержание комплекса в органах и тканях животных



**Рис. 5.** Соотношение содержания германия в печени (А), жировой ткани (Б), мышечной ткани (В) и в плазме крови после однократного внутривенного введения МИГУ-1 (37,5 мг/кг массы германия).

**Примечание:** на рис.3-5 по оси абсцисс - концентрация германия в тест тканях в мкг/г, по оси ординат - концентрация германия в плазме крови (тест-объект) в мкг/мл. Цифрами в часах обозначено время после введения МИГУ-1.

определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом [Відавська та ін., 2000]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием математического анализа по общепринятым методикам. Анализ экспериментальных данных проводился с использованием полулогарифмической зависимости концентрации германия от времени. Кинетика процессов распределения описывалась в рамках камерных моделей [Каркищенко и др., 2001]. Были использованы одно- и двухкамерные модели с всасыванием и без всасывания. Оценка модельно независимых параметров проводилась с использованием метода статистических моментов [Головенко и др., 2002]. Все расчеты проводили с помощью компьютерных программ. Используя полученные данные, строили графики соотношения концентрации БАВ в плазме крови и исследуемых тканях. Затем проводили анализ полученного гистерезиса.

### Результаты. Обсуждение

Анализ графиков зависимости концентрации германия

от времени в полулогарифмических координатах показал, что фармакокинетические параметры германия в составе МИГУ-1 могут быть рассчитаны в рамках камерных моделей с всасыванием. Кинетика германия в плазме, печени, селезенке, головном мозгу и мышечной ткани характеризовалась однокамерной моделью с всасыванием (моноэкспоненциальная зависимость) (рис. 1) и фармакокинетические параметры рассчитывались в рамках однокамерных моделей с всасыванием. Такая схема предусматривает наличие одной (центральной) камеры кинетической схемы и места введения, откуда вещество поступало в камеру. Кривая зависимости концентрации германия от времени для сердца, легких, почек и крови характеризовалась наличием двух фаз - абсорбции и элиминации. Фаза элиминации имела биэкспоненциальный характер, поэтому кинетика германия в этих органах описывалась двухкамерной моделью с всасыванием (рис. 2). Для этих органов характерно двухфазное изменение концентрации германия: сначала быстрое снижение ( $\alpha$ -фаза), а затем - медленное ( $\beta$ -фаза).

Двухкамерная фармакокинетическая модель предусматривала изучение кинетики вещества в центральной и в периферической камерах модели. В центральную камеру вещество поступало с места введения. Фармакокинетические показатели для сердца, почек и легких определяли в рамках двухкамерной модели с всасыванием.

Соотношение между плазмой крови (тест-объект) и другими тканями экспериментальных животных (тест-ткань), как возможными отсеками биофазы действия, характеризовал гистерезис.

Значительный гистерезис при изменении отношений кон-

центраций германия в плазме крови (тест-объект) с одной стороны, и головном мозгу, сердце, почках и жировой ткани после введения МИГУ-1 с другой стороны, позволил определить эти ткани как периферический отсек кинетической схемы распределения. Следовательно, между концентрацией МИГУ-1 в плазме крови и указанных тканях нет линейной зависимости, и увеличение концентрации БАВ в плазме не приведет к увеличению содержания в головном мозгу, сердце, почках и жировой ткани (рис. 3-5).

Отсутствие петли гистерезиса на графиках изменения концентрации германия от времени в таких органах и тканях как печень, селезенка, легкие, мышечная ткань и плазме после введения МИГУ-1 позволил определить их как центральный отсек кинетической схемы распределения (рис. 3-5). Следовательно, между концентрацией МИГУ-1 в плазме крови и указанных тканях существует линейная зависимость, и увеличение концентрации БАВ в плазме приведет к увеличению содержания в печени, селезенке, легких, мышечной ткани.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Использование камерного моделирования в комбинации с анализом явления гистерезиса позволяет определить изменение концентрации вещества в тканях при ее изменении в плазме крови и прогнозировать в дальнейшем концентрацию в области рецепторов.

Дальнейший поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств, созданных на основе естественных метаболитов есть актуальной проблемой, заслуживающей пристального внимания исследователей.

### Литература

- Биокинетические свойства новых производных германия /В.И.Кресюн И.И.Сейфуллина, Е.Ф.Шемонаева А.Г.Видавская //Досягнення медицини і біології. - 2002. - С. 38-44.
- Доклінічне дослідження лікарських засобів /Н.В.Літвінова, М.А.Філоненко-Патрушева, С.Б.Французова, В.В.Храпак /За ред. О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 527 с.
- Екстракційно-фртометричне визначення мікро кількостей германію у тканинах експериментальних тварин /Відавська А.Г., К.Ф.Шемонаева К.Ф., Сейфуліна І.Й. та ін. //Одеський медичний журнал. - 2000. - №6(62). - С. 7-11.
- Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) /Головенко Н.Я., Жук О.В., Зиньковский В.Г. и др. - К.: Авицена, 2002. - 20 с.
- Побочное действие лекарственных средств: общие механизмы проявлений; пути профилактики /И.Борисов, В.В.Дугина, В.Б.Кузин, А.А.Монахов //Нижегор. мед. журн. - 2001. - №1. - С. 89-95.
- Фармакокинетика /Н.Н.Каркищенко, В.В.Хоронько, С.А.Сергеева, В.Н.Каркищенко. - Р.: Феникс, 2001. - 381 с.

### ВИКОРИСТАННЯ КАМЕРНИХ МОДЕЛЕЙ ТА ГІСТЕРЕЗИЗУ В ОЦІНЦІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ МИГУ-1

Шемонаєва К.Ф., Відавська А.Г., Лобашова К.Г.

**Резюме.** Вивчена фармакокінетика координаційної сполуки германію з біологандом - нікотиновою кислотою (МИГУ-1). Використані одно- та двокамерні моделі з урахуванням процесів всмоктування та без них. Установлено, що кінетика германію в плазмі, печінці, селезінці, головному мозку та м'язовій тканині описувалась однокамерною моделлю зі всмоктуванням. Кінетика германію для серця, легень, нирок і крові описувалась двокамерною моделлю зі всмоктуванням. За допомогою явища гистерезиса проведено аналіз як змінюється концентрація БАВ в тканинах при зміні в плазмі крові. Визначено, що головний мозок, серце і нирки являлись периферичним відсіком кінетичної схеми розподілу, а печінка, селезінка, легень та м'язова тканина - центральним відсіком кінетичної схеми розподілу. Таким чином, використовуючи камерне моделювання в комбінації з аналізом явища гистерезиса, можна визначити як змінюється концентрація речовини в тканинах при зміні в плазмі крові та прогнозувати в подальшому концентрацію БАВ в області рецепторів.

**Ключові слова:** фармакокінетика, координаційна сполука, германій, нікотинова кислота, гистерезис.

### USE OF THE COMPARTMENT MODELS AND HYSTERESIS IN THE ESTIMATION OF PHARMACOKINETICS OF MIGU-1

Shemonayeva K.F., Vidavskaya A.G., Lobashova K.G.

**Summary.** The pharmacokinetics of a coordinating compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) was studied. One- and two-compartment models were used. Pharmacokinetics of germanium was described by one compartment model with absorption in

*plasma, a liver, a spleen, a brain and muscular tissue. Pharmacokinetics of germanium was described by two-compartment model with absorption in heart, lungs, kidneys and blood plasma. The changes of concentration MIGU -1 analyzed in tissues depends of changes of concentration in blood plasma with the help of the phenomenon of a hysteresis. It has been revealed that the brain, heart, kidneys are a peripheral compartment of the kinetic scheme of distribution. The liver, a spleen, lungs, muscular tissues are the central compartment of the kinetic scheme of distribution. Thus, it is possible to determine a ratio between changes of concentration of substances in blood plasma and tissues and to estimate their further concentration in the receptors using compartment models in combination with the analysis of the phenomenon of hysteresis.*

**Key words:** pharmacokinetics, coordinating compound, germanium, nicotinic acid, hysteresis.

УДК: 576.2:616.12-008.85/:611-018:617.584:616.142

## МОРФОЛОГІЯ ГЕМОКАПІЛЯРІВ І М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ ГОМІЛКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВЕНОЗНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

**Гладких В.Ю., Гормаш П.П., Довгань І.П., Фоміна Л.В., Цигалко Д.В. Мусяєнко Д.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. Н.І.Пирогова (вул.Пирогова,56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Досліджено вплив хронічної венозної недостатності різного ступеню важкості на гістологічну та ультраструктурну характеристику кровоносних капілярів та м'язових тканин гомілки у хворих на варикозну хворобу та посттромбофлебітичний синдром.

**Ключові слова:** гістологія, електронна мікроскопія, хронічна венозна недостатність, м'язова помпа гомілки, мікроциркуляція.

### Вступ

Хронічна венозна недостатність (ХВН) - складний симптомокомплекс, що характеризується порушеннями відтоку крові з венозного басейну на макрогемодинамічному рівні, які приводять до дезорганізації регіонарної системи мікроциркуляції, що у свою чергу спричиняє каскад патологічних змін на молекулярному, клітинному, тканинному, і, в особливо важких випадках, органному рівнях. ХВН є найпоширенішою патологією периферичних судин. Згідно з узагальненими даними епідеміологічних досліджень, цією патологією в різних країнах страждає 35-60% працездатного населення й 80% осіб літнього й старечого віку [Evans et al., 1999; Ruckley et al., 2002]. На сьогоднішній день виділяють три основні причини розвитку ХВН: варикозна хвороба, посттромбофлебітична хвороба й наявність уроджених пороків вен нижніх кінцівок. Поза залежністю від причини розвитку ХВН в основі патологічних змін лежать загальні механізми. Відсутність нормального відтоку крові по глибоких або поверхневих венах ніг приводить до її депонування, причому найбільший обсяг накопичується в гомілках. У результаті підвищується тиск на венозному кінці капілярів, що веде до збільшення кількості інтерстиціальної рідини та переважанню лімфатичних судин. Застій крові, лімфи й набряк тканин сприяють формуванню вогнищ запалення [Bergan et al., 2006]. Проте, ці механізми, а також морфологічні зміни при ХВН до кінця не вивчені [Ресек, 2006].

У той час як питанням дослідження морфологічних змін вен нижніх кінцівок присвячена значна кількість робіт (докладно вивчаються особливості патоморфології венозної стінки, зміни венозних клапанів, мікроциркуляції шкіри уражених кінцівок), [Gschwandtner, Ehringer, 2001] залишаються маловивченими морфологічні зміни структурних елементів м'язової складової гомілкової м'язово-венозної помпи, взаємодія цих елементів у процесі розвитку хронічної венозної недостатності [Yuk Man Kan, Delis, 2001].

### Матеріали та методи

У роботі досліджені зміни структурних елементів гомілкового м'яза, отриманих при флектомії у 11 хворих із хронічною венозною недостатністю. Хворі були розподілені на три групи: в 1-у групу ввійшли 4 хворих варикозною хворобою в стадії компенсації при тривалості захворювання від 10 до 20 років, в 2-у - 4 хворих варикозною хворобою в стадії декомпенсації при тривалості захворювання більше 20 років, 3-ю - 3 хворих з посттромбофлебітичною хворобою, що розвилася протягом 1-2 роки після перенесеного тромбозу глибоких вен. Вік хворих варіював у межах 35-70 років. Стать пацієнтів не враховувалась.

Для гістологічного дослідження методом пункційної і інтраопераційної біопсії брали фрагменти гомілкових м'язів. Матеріал для гістологічного дослідження фіксували в 10% формаліні та заливали в парафін за загальноприйнятою методикою. Приготовлені надалі зрізи товщиною 3 мкм забарвлювали гематоксином і еозинном, пікрофуксином за ван-Гізеном. Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували в 4% розчині глутаральдегіда на 0,1 М какодлатному буфері (рН 7,4) з наступною дофіксацією в 1% розчині OsO<sub>4</sub>. Подальшу дегідратацію, провідку та заливку зразків в аралдит здійснювали за загальноприйнятою методикою [Уикли, 1975]. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім і вивчали у світловому мікроскопі. За результатами аналізу на напівтонких зрізах вибирали ділянки для ультратомії. Ультратонкі зрізи контрастували ураніацетатом і цитратом свинцю й досліджували в електронному мікроскопі GEM 100 В.

На напівтонких і звичайних зрізах гістопатологічні зміни вивчалися за наступним алгоритмом - гіпертрофія, атрофія м'язових волокон, осередковий міоліз, фрагментація м'язових волокон, вакуолізація м'язових волокон, хвилеподібна їх деформація, ліпоматоз і фіброз строми, кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, зміни стінки й змісту прошарку судин, крововиливу, наявність клітин запалення.

*plasma, a liver, a spleen, a brain and muscular tissue. Pharmacokinetics of germanium was described by two-compartment model with absorption in heart, lungs, kidneys and blood plasma. The changes of concentration MIGU -1 analyzed in tissues depends of changes of concentration in blood plasma with the help of the phenomenon of a hysteresis. It has been revealed that the brain, heart, kidneys are a peripheral compartment of the kinetic scheme of distribution. The liver, a spleen, lungs, muscular tissues are the central compartment of the kinetic scheme of distribution. Thus, it is possible to determine a ratio between changes of concentration of substances in blood plasma and tissues and to estimate their further concentration in the receptors using compartment models in combination with the analysis of the phenomenon of hysteresis.*

**Key words:** pharmacokinetics, coordinating compound, germanium, nicotinic acid, hysteresis.

УДК: 576.2:616.12-008.85/:611-018:617.584:616.142

## МОРФОЛОГІЯ ГЕМОКАПІЛЯРІВ І М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ ГОМІЛКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВЕНОЗНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

**Гладких В.Ю., Гормаш П.П., Довгань І.П., Фоміна Л.В., Цигалко Д.В. Мусяченко Д.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. Н.І.Пирогова (вул.Пирогова,56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Досліджено вплив хронічної венозної недостатності різного ступеню важкості на гістологічну та ультраструктурну характеристику кровоносних капілярів та м'язових тканин гомілки у хворих на варикозну хворобу та посттромбофлебітичний синдром.

**Ключові слова:** гістологія, електронна мікроскопія, хронічна венозна недостатність, м'язова помпа гомілки, мікроциркуляція.

### Вступ

Хронічна венозна недостатність (ХВН) - складний симптомокомплекс, що характеризується порушеннями відтоку крові з венозного басейну на макрогемодинамічному рівні, які приводять до дезорганізації регіонарної системи мікроциркуляції, що у свою чергу спричиняє каскад патологічних змін на молекулярному, клітинному, тканинному, і, в особливо важких випадках, органному рівнях. ХВН є найпоширенішою патологією периферичних судин. Згідно з узагальненими даними епідеміологічних досліджень, цією патологією в різних країнах страждає 35-60% працездатного населення й 80% осіб літнього й старечого віку [Evans et al., 1999; Ruckley et al., 2002]. На сьогоднішній день виділяють три основні причини розвитку ХВН: варикозна хвороба, посттромбофлебітична хвороба й наявність уроджених пороків вен нижніх кінцівок. Поза залежністю від причини розвитку ХВН в основі патологічних змін лежать загальні механізми. Відсутність нормального відтоку крові по глибоких або поверхневих венах ніг приводить до її депонування, причому найбільший обсяг накопичується в гомілках. У результаті підвищується тиск на венозному кінці капілярів, що веде до збільшення кількості інтерстиціальної рідини та переважанню лімфатичних судин. Застій крові, лімфи й набряк тканин сприяють формуванню вогнищ запалення [Bergan et al., 2006]. Проте, ці механізми, а також морфологічні зміни при ХВН до кінця не вивчені [Ресек, 2006].

У той час як питанням дослідження морфологічних змін вен нижніх кінцівок присвячена значна кількість робіт (докладно вивчаються особливості патоморфології венозної стінки, зміни венозних клапанів, мікроциркуляції шкіри уражених кінцівок), [Gschwandtner, Ehringer, 2001] залишаються маловивченими морфологічні зміни структурних елементів м'язової складової гомілкової м'язово-венозної помпи, взаємодія цих елементів у процесі розвитку хронічної венозної недостатності [Yuk Man Kan, Delis, 2001].

### Матеріали та методи

У роботі досліджені зміни структурних елементів гомілкового м'яза, отриманих при флєбектомії у 11 хворих із хронічною венозною недостатністю. Хворі були розподілені на три групи: в 1-у групу ввійшли 4 хворих варикозною хворобою в стадії компенсації при тривалості захворювання від 10 до 20 років, в 2-у - 4 хворих варикозною хворобою в стадії декомпенсації при тривалості захворювання більше 20 років, 3-ю - 3 хворих з посттромбофлебітичною хворобою, що розвилася протягом 1-2 роки після перенесеного тромбозу глибоких вен. Вік хворих варіював у межах 35-70 років. Стать пацієнтів не враховувалась.

Для гістологічного дослідження методом пункційної і інтраопераційної біопсії брали фрагменти гомілкових м'язів. Матеріал для гістологічного дослідження фіксували в 10% формаліні та заливали в парафін за загальноприйнятою методикою. Приготовлені надалі зрізи товщиною 3 мкм забарвлювали гематоксином і еозинном, пікрофуксином за ван-Гізеном. Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували в 4% розчині глутаральдегіда на 0,1 М какодлатному буфері (рН 7,4) з наступною дофіксацією в 1% розчині OsO<sub>4</sub>. Подальшу дегідратацію, провідку та заливку зразків в аралдит здійснювали за загальноприйнятою методикою [Уикли, 1975]. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім і вивчали у світловому мікроскопі. За результатами аналізу на напівтонких зрізах вибирали ділянки для ультратомії. Ультратонкі зрізи контрастували ураніацетатом і цитратом свинцю й досліджували в електронному мікроскопі GEM 100 В.

На напівтонких і звичайних зрізах гістопатологічні зміни вивчалися за наступним алгоритмом - гіпертрофія, атрофія м'язових волокон, осередковий міоліз, фрагментація м'язових волокон, вакуолізація м'язових волокон, хвилеподібна їх деформація, ліпоматоз і фіброз строми, кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, зміни стінки й змісту прошарку судин, крововиливу, наявність клітин запалення.

**Результати. Обговорення**

В 1-й групі клінічно відзначалося варикозне розширення поверхневих вен, починаючи із судин малого калібру до великих проток і магістральних стовбурів, набряк дистальних відділів кінцівки. Суб'єктивно хворі відзначали почуття ваги, підвищену стомлюваність і парестезії в ногах, нічні судоми м'язів гомілок. Суб'єктивні відчуття зникали після періоду нічного відпочинку.

На напівтонких і звичайних зрізах у цій групі у хворих зі строком захворювання до 15 років м'язова тканина мала нормальну гістологічну будову. У хворих з більше тривалим строком хвороби м'язові волокна з виразною поперечною посмугованістю, неоднакової товщини (в основному стоншені, одиничні - збільшені в обсязі). Одиничні волокна також хвилеподібно звиті. Міжволоконний простір розширений, ендомізій виражений не скрізь чітко. Перемізій представлений розрізненими тонкими пучками пухкої сполучної тканини. Вогнищево в перимізії й ендомізії розростання жирової тканини. Запальної інфільтрації не виявлялося. Вени повнокровні. Капіляри зі звуженим або розширеним просвітом, а також займають проміжне положення (у більшості).

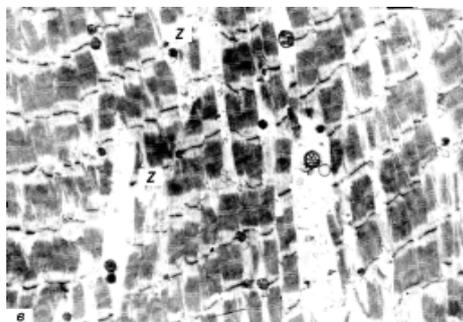
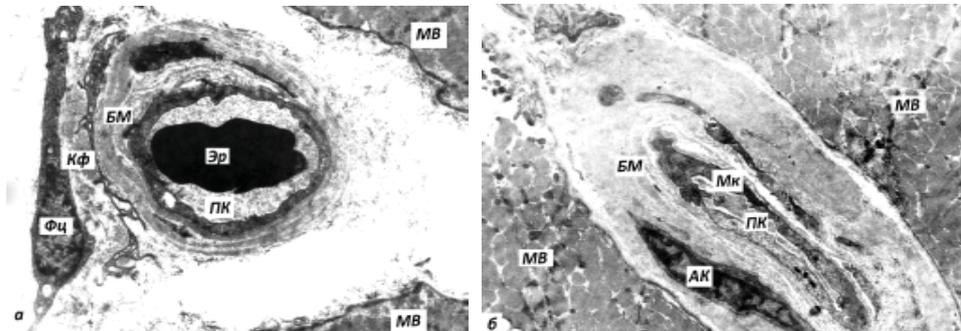
При електронно-мікроскопічному дослідженні більшість капілярів на поперечному перерізі має переважно округлу або овальну форму, частину - у вигляді вузької щілини. Люмінальна поверхня їх має вигляд хвилястої лінії з невеликим числом цитоплазматичних відростків і виростів, що виступають у просвіт капіляра. Еритроцити деформовані відповідно контуру цієї поверхні. У просвіті деяких капілярів виявляються люмінальні профілі. Клітини ендотеліальної вистілки з'єднані між собою за допомогою щільних контактів. У більшості капілярів ендотеліальні клітини не збільшені в обсязі. Мікропіноцитозні везикули розсіяні по цитоплазмі, місцями в маргінальній зоні утворюють скупчення й ланцюжки. Поряд з нормальними мітохондріями виявляються мітохондрії, збільшені в обсязі. Практично у всіх капілярах відзначається нерівномірне стовщення, нечіткі контури базальної мембрани, її розпушення й фрагментація (рис. 1а). Стовщення мембрани особливо виражено в капілярів, що мають вузький щілеподібний просвіт (рис. 1б). У більшості капілярів відзначається безпосередній її контакт із базальною мембраною м'язового волокна. Навколо частини капілярів відзначаються одиничні фіброцити та колагенові фібрили, як би "оплітаючи" їх базальну мембрану. Мікроскопічно серед м'язових волокон з нормальною структу-

рою виявляються ділянки міжміофібрилярного набряку, порушення будови саркомерів у вигляді неритмічного розташування Z-Ліній, порушення поздовжньої орієнтації міофібрил, вогнищ заміщення дефектних міофібрил тонкими фібрилами колагена (рис. 1в). Зустрічаються ділянки підсарколемального набряку. Виявляються в невеликому числі мітохондрії із фрагментацією, укороченням і редукцією крист, збільшеним обсягом просвітленого матрикса.

Клінічно в 2-й групі були ускладнення варикозної хвороби у вигляді гіперпигментації шкіри над варикозними зонами, склерозу підшкірної клітковини та наявності на медіальній поверхні нижньої третини гомілки трофічних виразок, із площею виразкового дефекту від 1 до 3 см<sup>2</sup>.

У другій групі на світлооптичному рівні патогістологічні зміни в м'язі мали характер, аналогічний змінам в 1-й групі, але були більш виражені. Крім того, відзначалися набряк, осередкова фрагментація м'язових волокон із втратою в них поперечної смугастості. Капіляри зі звуженим (у більшості) або розширеним просвітом, а також ті, які займають проміжне положення. У двох випадках виявлені тромби в просвіті венулі і дрібних внутрішньом'язових вен. Стінка останніх при цьому була різко стоншена.

При електронно-мікроскопічному вивченні просвіт більшості капілярів на поперечному зрізі мав вигляд вузької щілини або здобував неправильно овальну форму. Їх люмінальна поверхня має вигляд хвилястої лінії із численними цитоплазматичними інвагінаціями і виростами, що виступають у просвіт капіляра [Авцин, Шахламов, 1970]. Еритроцити деформовані відповідно контуру цієї поверхні. Клітини ендотеліальної вистілки з'єднані між собою за допомогою щільних контактів. У більшості капілярів частина ендотелі-



**Рис. 1.** Ультраструктура гемокапілярів і м'язових волокон при неускладненій варикозній хворобі:

а - капіляр с проміжною шириною просвіту (ПК), деформований еритроцит (Ер) в просвіті капіляра, нерівномірне потовщення базальної мембрани (БМ), розривлення та фрагментація, фіброцит (Фц) і колагенові фібрили (Кф), м'язове волокно (МВ). Хвора 46 років. х3000;  
 б - різко звужений просвіт кровоносного капіляра (ПК), мікроклазматоз (Мк), різко потовщена базальна мембрана (БМ) капіляра, ад-

вентиціальна клітина (АК), м'язове волокно (МВ). Хвора 35 років х 3000;

в - порушення будови саркомерів в прояві неритмічного розташування Z - ліній (Z). Хворий 62 років. х3000.



**Рис. 2.** Ультраструктура гемокапілярів і м'язових волокон при ускладненій варикозній хворобі:

а - поздовжній зріз кровососного капіляра, просвіт (ПК) якого перекрив збільшений у розмірі ендотеліоцит (Ец), в цитоплазмі ендотеліоцитів створення мікропухирців (Мп), злиття мітохондрій (М), прояви мікроклазматозу (Мк), багаточисельні цитоплазматичні вирости (Цв), деформований еритроцит (Ер) в просвіті капіляра, розшарована базальна мембрана капіляра (БМ), перицит (ПЦ), м'язове волокно (МВ). Хвора 57 років.  $\times 3000$ ;  
 б- зона ендотеліоперіцитарного контакту, велика чисельність мікропіноцитозних везикул (МПВ), змінені мітохондрії (М), базальна мембрана (БМ).  $\times 15000$ ;  
 в- підсарколемальні скупчення змінених мітохондрій (М). Хвора 58 років.

альних клітин збільшена в обсязі (в основному за рахунок ядромісних зони), що в деяких випадках приводить до тісного контакту люмінальних поверхонь протилежно розташованих ендотеліоцитів і перекриттю просвіту капіляра. Ядро таких клітин має складчастий вигляд, збільшено в обсязі за рахунок набряку нуклеоплазми, хроматин конденсований переважно по краю ядра, перинуклеарна цистерна розширена. У маргінальній зоні збільшених в обсязі ендотеліоцитів визначаються міхурці (рис. 2а). Мікропіноцитозні везикули розподілені по цитоплазмі ендотеліальних клітин нерівномірно, в основному вони утворюють скупчення або вибудовуються у вигляді везикулярних ланцюжків біля зовнішньої й внутрішньої поверхні ендотеліоцита (рис. 2б). У цитоплазмі ендотелію часто зустрічаються лізосоми, відзначається виникнення мікроклазматозу. Поряд з нормальними мітохондріями виявляються мітохондрії збільшені в обсязі, які місцями зливаються один з одним, мітохондрії з різкою деструкцією крист, вакуолізацією матрикса, мітохондрії з дифузійною гомогенізацією. У всіх капілярах відзначається нечіткість контурів, нерівномірне стовщення базальної мембрани, її розпушення й фрагментація. На значному протязі відсутній безпосередній її контакт із базальною мембраною м'язового волокна. Навколо капілярів відзначаються колагенові фібрили, що безпосередньо проникають у їх базальний шар.

При електронно-мікроскопічному вивченні частіше, ніж в першій групі, можна виявити ділянки поздовжнього розволокнення та неправильного орієнтування міофібрил, вогнища деструкції, міжміофібрилярний набряк, великі зони підсарколематозного набряку. Мітохондрії в м'язових волокнах розподілені нерівномірно. У підсарколемальних зонах, де виявляється на-

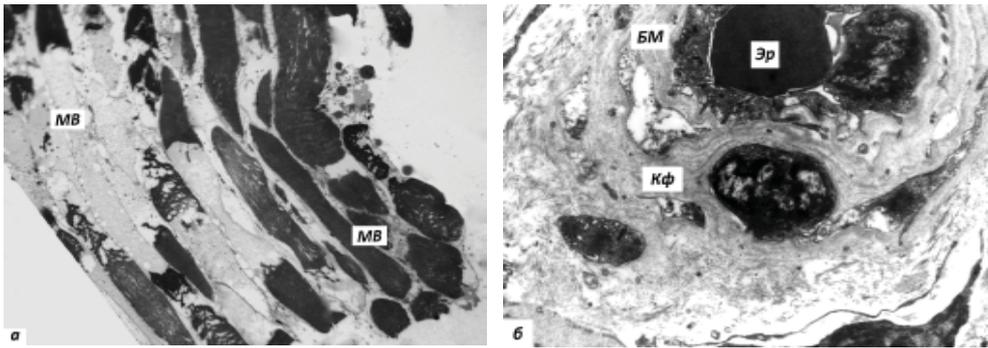
бряк, розташовуються поодинокі мітохондрії, а в підсарколемальних зонах, де набряк відсутній, навпаки, відзначаються скупчення змінених, як і в першій групі, мітохондрій (рис. 2в). У міжміофібрилярному просторі виявляються мітохондрії, збільшені в обсязі, із плямистим просвітленим матриксом. Навколо значної частини м'язових волокон виявляються скупчення колагенових фібрил.

В третій групі клінічно спостерігали стійкий набряк, гіпер- або гіпопигментацію, ліподерматосклероз, екзему, трофічні виразки до 5 см<sup>2</sup>.

На світлооптичному рівні в двох хворих виявлені осередкові деструктивні зміни м'язової тканини у вигляді набряку, сильної звитості і розривів м'язових волокон, ділянками колікваційного й коагуляційного некрозу (рис. 3а). Ряд венул спадалися, в інших - явища склеювання еритроцитів (сладж-феномен), повнокров'я, розриви їх стінки з осередковими крововиливами. Значне число гемокапілярів різко розширене. У розширених лімфатичних капілярах і за їхніми межами перебувають ліпідні маси. При вивченні тонкої будови капілярів відзначаються, в основному, зміни, що мали місце в другій групі. Однак у третій групі навколо значного числа капілярів відзначається збільшення числа колагенових фібрил, які муфтоподібно охоплюють капіляри і безпосередньо проникають у їхні базальні мембрани (рис. 3б).

Електронно-мікроскопічне вивчення м'язових волокон свідчить про більший ступінь ушкодження їх у порівнянні із двома іншими групами. Поряд з відзначеними раніше змінами зустрічаються ділянки повної деструкції, порушення будови саркомерів, місцями має місце заміщення міофібрил тонкими волокнами колагена. У зоні міофібрил зустрічаються групи клітин міосателітів. Часто виявляються мітохондрії ортодоксального типу. Змінені мітохондрії визначаються також у збережених м'язових волокнах, де вони мають просвітлений матрикс, фрагментовані й неправильно розташовані кристи [Серов, 1975]. У підсарколемальних зонах більшості м'язових волокон виявляються скупчення ліпідів і ліпофусцина, глікогену стає менше. Базальна мембрана м'язових волокон у деяких місцях стовщена. Навколо м'язових волокон виявляються скупчення колагенових фібрил.

Таким чином, вивчення на світлооптичному й електронно-мікроскопічному рівнях гомілкового м'яза в 1-й групі хворих, коли клінічно ХВН є компенсованою, дозволяє виявити зміни його будови, виразність яких, у свою чергу, прямо за-



**Рис. 3.** Морфологічні зміни кровоносних капілярів і м'язових волокон при посттромбофлебітичній хворобі:

а- тотальний некроз м'язових волокон (МВ) гомілкового м'язу. Хвора 70 років. Полутонкий зріз. Фарбування толуїдиновим синім.  $\times 100$ ;

б- кровоносний капіляр, у просвіті якого знаходиться еритроцит (Ер), тісно контактуючий з люмінальною поверхнею ендотелію, розшарована базальна мембрана (БМ), в яку "вплітаються" колагенові фібрили (Кф). Хворий 59 років.  $\times 3000$ .

лежить від тривалості захворювання. Якщо зміни самої м'язової тканини непостійні та незначні в більшості випадків, проявляються в основному слабо вираженою атрофією м'язових волокон, то зміни гемокапілярів мають закономірний характер. У першу чергу це стосується морфофункціонального стану: наявність капілярів з різною шириною просвіту свідчить про їхню пристосованість до умов, що змінилися, кровопостачання м'язової тканини гомілки (утрудненим відтоком крові), викликаним варикозним розширенням вен. У той же час наявність капілярів зі звуженим і розширеним просвітом є несприятливим чинником для капілярного кровотоку. Звуження просвіту відбувається за рахунок збільшення обсягу базальної мембрани, обумовленого гіпоксією. Сприяють уповільненню капілярного кровотоку також цитоплазматичні вирости й відростки, наявність у просвіті частини капілярів люмінальних профілів. Таким чином, чередування капілярів зі звуженим і розширеним просвітом, а також цитоплазматичні вирости й відростки з люмінальними профілями є морфологічним еквівалентом уповільнення швидкості капілярного кровотоку у хворих першої групи. Цитоплазматичні вирости та відростки збільшують площу люмінальної поверхні, що є компенсаторно-пристосувальною реакцією, спрямованою на посилення усмоктування матеріальних субстратів із кровоносного русла в умовах виникаючої гіпоксії тканин, внаслідок хронічного венозного повнокрів'я. Утворення везикулярних ланцюжків і скупчень в ендотелії сприяє посиленню обміну речовин. Однак те, що в деяких м'язових волокнах зустрічаються мітохондрії ортодоксального типу свідчить на користь початкової деенергізації м'язового волокна.

Наростання клінічної симптоматики, що проявляється в другій групі хворих у вигляді гіперпігментації шкіри, склерозу підшкірної клітковини й наявності трофічних виразок на шкірі ураженої кінцівки, супроводжується повнокрів'ям венул, а в частині випадків і їхнім тромбозом, сладжем еритроцитів. Капіляри зберігають свій різний морфофункціональний стан, що морфологічно проявляється в збереженні різних типів просвіту. Наростаюча гіпоксія, обумовлена явищами хронічного венозного повнокрів'я, приводить до збільшення обсягу ендотеліоцитів, які в ряді випадків перекривають просвіт капіляра. Одночасно виникають численні відростки й вирости, що в ще більшому ступені сприяє уповільненню швидкості капілярного кровотоку. Збільшення обсягу базального шару й перикапілярний склероз ускладнюють нормальний обмін речовин, що має вплив на структурно-функціональний стан м'язової тканини. У м'язових волокнах відзначається наростання підсарколемального й міжміофібрилярного набряку, розшарування міофібрил і лізис міофіламентів, що може приводити до зменшення обсягу скорочувального апарату. Внаслідок впливу гіпоксії відбувається посилення перекисного окислювання ліпідів мембран та їхнє руйнування. Виявлені при електронно-мікроскопічному дослідженні зміни мітохондрій свідчить про їх дисфункцію, що в умовах гіпоксії проявляється зменшенням утворення АТФ, зниженням окисного фосфорилування. В третій групі хворих ХВН була обумовлена посттромбофлебітичною хворобою. Клінічно це найбільш важка форма ХВН, що й підтверджується морфологічними дослідженнями. У результаті оклюзії магістральних вен і деструкції клапанів відбувається перерозподіл кровотоку за рахунок поверхневих вен, що виконують у цьому випадку роль коллатералей. Це приводить до підвищення тиску в системі поверхневих і міжм'язових вен (аж до розривів останніх), до подальшого посилення хронічного венозного повнокрів'я, гіпоксії в капілярному руслі й м'язовій тканині, що супроводжується різким розширенням просвіту значної частини капілярів. Таке розширення просвіту капілярів можна пояснити втратою тонуусу капілярної стінки, викликаній триваючим зменшенням об'ємної й лінійної швидкості як магістрального, так і капілярного кровотоку. Різке розширення просвіту капіляра, так само як і його звуження, є несприятливим чинником для мікрогемодинаміки і сприяє подальшому уповільненню швидкості капілярного кровотоку. В умовах гіпоксії клітинна мембрана змінює свої фізико-хімічні властивості, що сприяє її більшій динамічності й пояснює такий процес, як мікроклазматоз. Значне збільшення обсягу базального шару більшості капілярів, їхнє руйнування й посилення перикапілярного склерозу ще більше ускладнюють обмін речовин у тканинах ураженої кінцівки, і збільшують трофічні розлади.

У м'язовій тканині зустрічаються ділянки некрозів м'язових волокон, їхньої деструкції, підсарколемального й міжміофібрилярного набряку, лізису й фрагментації міофіламентів і Z-ліній, що вказує на хронічну виражену гіпоксію м'язів. Навколо значного числа м'язових волокон відзначається надмірний розвиток фіброзної й жирової тканини, що, у свою чергу, ще більше змінює їх трофічний стан. Скупчення міоса-

телітів можуть свідчити про нереалізовану регенерацію міо-симпластів.

Проведене електронно-мікроскопічне й світлооптичне вивчення кровоносних капілярів і м'язових волокон гомілкового м'язу у хворих хронічною венозною недостатністю, викликану різними захворюваннями з різною ступеню клінічних проявів, продемонструвало їх патогенетичну значимість для кожної дослідженої групи. Будь-який прояв ХВН характеризується певним комплексом патоморфологічних змін, що виявляються вже на стадії компенсованої варикозної хвороби з відносно невеликими проявами клінічної симптоматики.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Поступове наростання патологічних змін транспортно-

обмінних властивостей капілярів у динаміці ХВН призводить до порушення трофіки навколишніх м'язів, у яких виявляються зміни дистрофічного та деструктивного характеру, що може викликати некротичні зміни.

2. Утворюється порочне коло: зниження скорочувальної здатності м'язової тканини призводить до неефективного функціонування м'язово-венозної помпи, а, отже, і до венозної недостатності, що, у свою чергу, є пусковим механізмом патологічних змін (у т.ч. незворотних) м'язової тканини.

Отримані дані можуть бути в подальшому використані в клініці для біопсійної діагностики різних стадій ХВН, для оцінки ефективності оперативного або консервативного лікування даного захворювання, а також для більш глибокого розуміння структурно-функціональних основ м'язово-венозної помпи гомілки в нормі й патології.

### Література

- Авцин А.П., Шахламов В.А. Ультраструктурные основы патологии клетки. - Москва, 1979. - С. 45-63.
- Серов В.В., Пауков В.С. Ультраструктурная патология. - Москва, 1975. - С. 35-47.
- Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих: пер. с англ. - М., 1975. - С. 5-50.
- Chronic Venous Disease / Bergan.J.J., Schmid-Schonbein G.W., Smith P.D. C., et al. //N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol.355(5). - P. 488-498.
- Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population / Ruckley C.V., Evans C.J., Allan P.L. et al. //J. Vasc. Surg. - 2002. - Vol.36. - P. 520-525.
- Gschwandtner M.E., Ehringer H. Microcirculation in chronic venous insufficiency: //Vasc Med.- 2001.- №6.- P.169.
- Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study / C.J.Evans, F.G.Fowkes, C.V.Ruckley, A.J.Lee //J. Epidemiol Community Health. - 1999. - Vol.53. - P. 149-153.
- Recek C. Conception of the Venous Hemodynamics in the Lower Extremity //Angiology. - 2006. - Vol.57. - P. 556.
- Yuk Man Kan, Konstantinos T. Delis. Hemodynamic Effects of Supervised Calf Muscle Exercise in Patients With Venous Leg Ulceration //Arch. Surg.- 2001.- 136.- P.1364-1369.

### МОРФОЛОГИЯ ГЕМОКАПИЛЛЯРОВ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ГОЛЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Гладких В.Ю., Гормаш П.П., Довгань И.П., Фомина Л.В., Цигалко Д.В., Мусиенко Д.В.**

**Резюме.** Исследовано взаимное влияние хронической венозной недостаточности различной степени выраженности на гистологическую и ультраструктурную характеристику кровеносных капилляров и мышечной ткани голени у больных варикозной болезнью и посттромбофлебитическим синдромом.

**Ключевые слова:** гистология, электронная микроскопия, хроническая венозная недостаточность, мышечная помпа голени, микроциркуляция.

### MORPHOLOGY OF HEMOCAPILLARIES AND MUSCULAR TISSUE OF A SHIN AT CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

**Gladkih V.Yu., Gormash P.P., Dovgan I.P., Fomina L.V., Tsigalko D.V., Musienko D.V**

**Summary.** Interference of chronic venous insufficiency of variable degree on histological and ultrastructural characteristic of blood capillaries and shin muscular tissues in patients with venous disease and postthrombophlebitis syndrome was studied.

**Key words:** histology, electron microscopy, chronic venous insufficiency, shin muscle pump, microcirculation.

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК: 616.233.002-616.711.9

### ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ СУПУТНІЙ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА

Гуменюк І.П.

Кафедра внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Київська, 68, м. Вінниця, Україна, 21032)

**Резюме.** В статті подано динаміку показників спірографії, реопульмонограми, температури видихуваного повітря у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з супутньою патологією хребта під впливом вертебрологічних методів лікування. Нами обстежено 137 хворих (67 чоловіків та 70 жінок) на ХОЗЛ з супутньою патологією хребта віком від 16 до 77 (50,6±10,3) років. Пацієнти були поділені на дві групи: основну, при лікуванні якої використовували стандартні схеми у поєднанні з вертебротерапією (73), та контрольну групу, яка отримувала тільки лікування згідно протоколу (64). На відміну від контрольної, в основній групі після вертебротерапії зменшувалась інтенсивність як клінічних проявів патології хребта, так і симптомів ХОЗЛ. Після проведеного курсу комплексного лікування показники спірографії значно покращились, що відповідає збільшенню ЖЕЛ від 64,9±2,3 до 70,8±3,1 ( $p<0,05$ ), ПОШ<sub>75%</sub> від 47,8±4,6 до 56,9±4,4 ( $p<0,01$ ), ПОШ<sub>50%</sub> від 47,9±4,6 до 59,1±5,3 ( $p<0,01$ ), ПОШ<sub>25%</sub> від 58,3±4,9 до 68,0±4,7 ( $p<0,05$ ) та ОФВ<sub>1</sub> від 62,8±3,9 до 70,3±3,2 ( $p<0,05$ ). Також суттєво покращувались показники реопульмонограми і температури видихуваного повітря з 2,00±0,06 до 1,61±0,03 ( $p<0,001$ ). У хворих з резистентними до лікування формами ХОЗЛ, асоційованими з супутньою патологією хребта, доцільно використовувати вертебрологічні методи лікування.

**Ключові слова:** вертебрологічні методи лікування, хронічне обструктивне захворювання хребта, спірографія, реопульмонографія, температура видихуваного повітря.

#### Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - актуальна проблема сучасної медицини, яка пов'язана з розповсюдженістю цієї патології в усіх країнах світу [Albert, 2004; Фещенко, 1998; 2002]. Аналіз наукової інформації щодо клініко-епідеміологічних характеристик вказаної нозології свідчить про збереження тенденції до зростання [Cote, Celli, 2005; Фещенко, Яшина, 2004]. У 1990 році ця патологія посідала 12-те місце серед основних причин інвалідності, проте, вже до 2020 року очікується переміщення її у першу "п'ятірку". За останнє десятиріччя захворюваність на ХОЗЛ у країнах Північної Європи склала 4-6%, а у Великобританії констатовано 10%-ий рівень захворюваності серед чоловіків та 11% - серед жінок [Albert, 2004; Polkey, 1996]. Патологія хребта є також надзвичайно поширеною, тому часто зустрічається у пульмонологічних хворих [Polkey, 1996; Горнаев, Дорничев, 1996]. Відомо, що захворювання хребта, шляхом впливу на сегментарні вегетативні нервові структури, можуть призводити до прогресування, хронізації основного захворювання та його резистентності до фармакологічного лікування [Веселовский, 1990; Горнаев, Дорничев, 1996; 1998; Горнаев и др., 2003].

**Мета дослідження:** дослідити особливості діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень при супутній патології хребта.

#### Матеріали та методи

Нами обстежено 137 хворих на ХОЗЛ з супутньою патологією хребта. Серед пацієнтів цієї групи було 67 осіб чоловічої статі та 70 - жіночої віком від 16 до 77 (50,6±10,3) років. Більшість обстежених - працездатного віку. Пацієнтів було

розділено на дві групи: основну - при лікуванні якої використовували стандартні схеми лікування у поєднанні з вертебротерапією, та контрольну групу, яка отримувала тільки лікування згідно протоколу. Основна група складалась з 73 осіб, з яких - 35 пацієнтів чоловічої та 38 жіночої статі віком від 16 до 75 років (49,3±3,7). В контрольну групу входило 64 особи: 32 чоловіки та 32 жінки, віком від 24 до 77 (49,7±4,2) років. За гендерними та віковими ознаками групи були репрезентативними ( $p>0,05$ ).

За даними клінічного обстеження, результатами соматоскопічних, рентгенологічних та магнітно-резонансних досліджень у всіх пацієнтів підтверджено наявність супутньої патології хребта. При статичному огляді в сагітальній площині вивчали патологічні зміни фізіологічних кіфозів та лордозів. При огляді у фронтальній площині досліджували наявність сколіозів, кривоший, скошеного та скрученого тазу, вкорочення ноги. За допомогою динамічного огляду визначали об'єм рухів у всіх відділах хребта, а також виявляли заблоковані та гіпермобільні хребтово-рухові сегменти (ХРС). Під час огляду проводили мануальну діагностику з метою визначення об'єму рухів у заблокованих та гіпермобільних хребтових сегментах, локалізації, кількості та активності тригерних пунктів, виявлення м'язових дисфункцій [Горнаев, Дорничев, 1996; 1998; Горнаев и др., 2003; Кузнецов, 2004; Левит и др., 1993]. Для діагностики нозологічної форми захворювань хребта і виявлення травмуючих елементів виконували рентгенографію в прямій та бічній проекціях. З метою візуалізації рентген-негативних структур, проводили магнітно-резонансну або комп'ютерну томографію.

Для вивчення функціонального стану легень застосову-

валась спірографія, яка дозволяє вивчати дихальні об'єми та їх зміни. Перевагою цього методу є можливість неінвазивного дослідження дихальної системи, яке легко переноситься хворими, не викликає погіршення загального стану [Albert, 2004; Polkey, 1996; Cote, Celli, 2005; Фещенко, 2002]. Спірометрія дозволяє дати характеристику дихальним об'ємам легень, оцінити ступінь їх зміни, визначити тип дисфункції (обструктивний, рестриктивний чи змішаний). На основі цього методу була розроблена класифікація хронічного обструктивного захворювання легень (згідно наказів №499 та №128).

Функціональний стан системи зовнішнього дихання вивчався за допомогою комп'ютерного спірографа "Spiro Med 250", який дозволяє проводити розрахунок фактичних і належних показників функції зовнішнього дихання та вираховувати їх відсоткове співвідношення. Дослідження проводились у ранковий час з урахуванням атмосферного тиску, температури та індивідуальних показників пацієнта (зріст, маса тіла, стать, вік та інше). Нами вивчалися показники, які характеризують бронхіальну прохідність: ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень, ОФВ<sub>1</sub> - об'єм форсованого видиху за першу секунду, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЄЛ(%) - індекс Вотчала-Тіфно, показники петлі "потік-об'єм" - пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ) на рівні 75, 50 та 25% форсованої життєвої ємності легень.

Показники бронхіальної прохідності отримані за допомогою кривої "потік-об'єм" дають змогу визначити співвідношення між потоком і об'ємом та здійснити топичну діагностику рівня бронхіальної обструкції, що особливо важливо для оцінки ступеня ураження дрібних повітропровідних шляхів. Форма кривої форсованого видиху визначалась за міграцією точки рівного тиснення від великих до дрібних бронхів.

Хворим обох груп обстеження функції зовнішнього дихання проводилось до та після лікування, а в основній групі також після першого сеансу вертебротерапії.

При різноманітних захворюваннях органів дихання, функціональних розладах ендокринної та нервової систем, професійних захворюваннях легень спостерігається порушення кондиціонує функції дихальних шляхів внаслідок погіршення мікроциркуляції в бронхо-легеневому апараті. Для вивчення цієї функції використовували оригінальний метод вимірювання температури видихуваного повітря (Патент на корисну модель № 5447).

Перевагою цього методу є його неінвазивність, достатня інформативність отриманих показників. Крім того, цей метод дає можливість опосередковано визначити стан мікроциркуляції легень.

У здорової людини різниця між температурою тіла, визначеною в підпахвинній ділянці за допомогою електричного або ртутного термометра та температурою видихуваного альвеолярного повітря (ТВАП) в середньому становить 1,5-1,6°C.

Нами був проведений інформаційно-патентний пошук, який показав, що спеціальної серійної вітчизняної портативної апаратури для проведення цих досліджень немає. Для виготовлення приладу для вимірювання температури повітря, що видихається, нами був використаний датчик електротермометра медичного ТПЕМ-1 промислового виробництва. Один з датчиків (шкірний датчик №1), після часткового

зняття захисного покриття з метою зменшення інерційності, розташовується в спеціально сконструйовану теплоізолювану трубку, один кінець якої обладнаний зворотним клапаном, а інший - мундштуком, через який здійснюється видих.

Дизайн дослідження температури повітря, що видихається, передбачає наступне:

1. Вимірювання проводиться при температурі 18-22°C.
2. Пацієнт знаходиться в сидячому положенні. Після 10-15 хв. відпочинку, тримаючи мундштук губами, робить вільний вдих носом та видих у спеціальну порожнину приладу. Реєструється результат не раніше ніж через 1 хв. після початку процедури дихання.
3. Одночасно вимірюється температура в підпахвинній ділянці іншим датчиком або ртутним термометром.
4. Вимір ТВАП проводиться тричі. Результат дослідження (середнє між трьома вимірами) подається у вигляді  $\Delta T$  ( $\Delta T = TT - TBAП$ ), де  $TT$  - температура тіла в підпахвинній ділянці.

Для опосередкованої оцінки стану мікроциркуляції нами було використано вказану вище методику, яка проводилась до лікування, після першого сеансу вертебротерапії та після завершення курсу лікування. В контрольній групі ця методика застосовувалась двічі - до та після лікування. З літературних джерел відомо, що стан мікроциркуляторного русла в легенях, суттєво залежить від вегетативної сегментарної іннервації відповідним відділом симпатичної нервової системи, яка в свою чергу залежить від стану хребтових сегментів [Горнаев, Дорничев, 1996; Горнаев і др., 2003; Кузнецов, 2004; Левит і др., 1993; Луцик і др., 1998].

При вивченні гемодинаміки широко використовується реографічний метод, який базується на графічній реєстрації пульсових коливань електричного опору та дозволяє вивчити зміни кровотоку у певних тканинах, ділянках тіла або органах. Перевагою методу є можливість вивчення закономірності загальної та регіональної гемодинаміки в умовах нешкідливого, необтяжливого для хворого дослідження. Реографічний метод характеризує артеріальне кровонаповнення, стан тонусу судин, венозний відтік, колатеральний кровотік, мікроциркуляцію [Семикин і др., 2001].

Обстеження у наших пацієнтів проводились за допомогою реографа Р4-02 з графічним записом на термопапері. Швидкість руху паперу 50 мм/сек. Записували 5-6 пульсових циклів синхронно з реєстрацією ЕКГ в фазі неглибокого видиху. При реєстрації медіальних та латеральних реопульмограм застосовувались прямокутні електроди, які фіксувались гумовими манжетами. Для покращення контакту електродів зі шкірою та зменшення ємнісного опору застосовувалась спеціальна паста, яка наносилась на електроди тонким шаром.

Кількісний та якісний аналіз реограм легень проводився відповідно до загальноприйнятих методик, які в достатньому обсязі викладені в літературі [Семикин і др., 2001]. При кількісному аналізі ми визначали наступні показники: 1) амплітуду реограми в омах ( $A_2$ ); 2) реографічний індекс (PI) - співвідношення амплітуди систолічної хвилі до величини калібровочного сигналу. Ці показники, а саме  $A_2$  та реографічний індекс, характеризують величину пульсового

кровонаповнення досліджуваної ділянки; 3) амплітудно-частотний показник (АЧП) - співвідношення РІ до тривалості серцевого циклу в секундах, який характеризує величину об'ємного кровотоку за одиницю часу; 4) амплітуду діастолічної хвилі  $A_4$  в омах та відношення амплітуди діастолічної хвилі до систолічної ( $A_4/A_2$ ) (показники  $A_4$  та  $A_4/A_2$  характеризують венозний відтік і співвідношення венозного відтоку та артеріального притоку в ділянці обстеження); 5) рівень інцизури  $A_3$  в омах та співвідношення  $A_3/A_4$ , які характеризують величину периферійного опору судин; 6) час максимального систолічного наповнення судин (Т) - інтервал від початку підйому кривої до перпендикуляра, котрий опущений з її вершини (характеризує тонус та еластичність судин); 7) час швидкого кровонаповнення ( $T_1$ ) - інтервал від початку підйому до точки закінчення найбільш крутого підйому реографічної кривої (відображає тонус великих судин та величину ударного об'єму серця); 8) час повільного кровонаповнення ( $T_2$ ), який відповідає різниці між  $T$  і  $T_1$  (він залежить від стану середніх та мілких судин); 9) середню швидкість повільного кровонаповнення - відношення амплітуди повільного наповнення в омах до тривалості цього періоду в секундах (відображає швидкість наповнення дрібних та середніх артерій ділянки, яка обстежується).

Для кращого розуміння процесів, які проходять в мікроциркуляторному руслі, ми вивчали насичення киснем капілярної крові, виражене у відсотках. Норма складає 95-98%, зниження кількості кисню до 95% є граничним і вимагає оксигенотерапії. Для визначення сатурації кисню нами було використано пристрій Місго-500. Визначалась сатурація кисню у зонах, які відповідають сегментарній іннервації бронхолегеневого апарата. Це дало змогу опосередковано оцінити стан іннервації та трофіки ділянки, яка іннервується одними і тими ж нервовими структурами, що й бронхо-легеневий апарат. Дослідження проводилось до лікування, після першого сеансу вертеброкорекції та після лікування, контрольна група досліджувалась двічі - до лікування та після курсу стандартизованого лікування.

В залежності від патології хребта і виявлених травмуючих елементів, проводилось вертебрологічне лікування: масаж м'язів ший, комірцевої зони, надпліч та грудної клітки; мануальна терапія, направлена на усунення міофіксаційних блоків та нормалізацію анатомо-функціональних співвідношень у шийному та грудному відділах хребта за допомогою тракцій, мобілізації, маніпуляцій; локальна ін'єкційна терапія ділянок гіпертонусу та тригерних зон; постізометрична релаксація спазмованих м'язів (ПІР), лікувальна фізкультура (ЛФК). Гідрокортизон-новокаїнові інфільтрації проводили за методикою А.П. Тузлукова [Веселовский, 1990; Кузнецов, 2004; Левит и др., 1993]. Медикаментозну терапію на період проведення вертебрологічного лікування залишали без змін. В залежності від ефективності вертебрологічного лікування дозу препаратів зменшували або їх відміняли при нормалізації спірометричних показників.

Пацієнти з першою стадією ХОЗЛ отримували лікування згідно наказу МОЗ України № 128, а саме сальбутамолу сульфат (селективний  $\beta_2$ -агоніст швидкої дії). Максимальна

доза сальбутамолу сульфату не перевищувала десяти інгаляцій на добу (1 доза містить 100 мкг діючої речовини). Пацієнти з другою стадією ХОЗЛ отримували згідно наказу сальбутамолу сульфат (селективний  $\beta_2$ -агоніст подовженої дії). При лікуванні третьої стадії ХОЗЛ додатково застосовували флутиказону пропіонат по 1 дозі (1 доза містить 50 мкг діючої речовини) 1-2 рази на добу. Добова доза флутиказону пропіонату вибиралась в залежності від важкості перебігу захворювання, але була не більшою 1500-2000 мкг. У випадку загострення ХОЗЛ з наявністю гнійного харкотиння призначались антибіотики. Дослідження харкотиння та антибіотикограма допомагала нам ідентифікувати інфекційного збудника у випадку, якщо не було відповіді на початкове емпіричне лікування.

### Результати. Обговорення

У обстежених хворих за допомогою рентгенографії та соматоскопії були виявлені наступні зміни фізіологічної форми шийного та грудного відділів хребта: правобічна кривошия - 14 пацієнтів (10,6%), лівобічна - 19 осіб (14,4%), згладжений шийний лордоз - 24 хворих (18,2%), патологічний кіфоз шийного відділу хребта - 5 обстежених (3,8%), правобічний сколіоз грудного відділу хребта - 75 (56,8%), лівобічний - 49 (37,1%) пацієнтів, гіпокіфоз - 68 (51,5%), патологічний лордоз виявлено у 7 (5,3%) хворих, гіперкіфоз - у 37 (28,1%) обстежених. Аналіз рентгенограм проводили за допомогою комп'ютерної програми "Vertebrodiagnostics", яка дозволяє вибрати необхідний масштаб зображення, провести детальну морфометрію хребців та міжхребцевих отворів, визначити ступінь зміщення хребців.

Детальний аналіз рентгенограм дозволив виявити наступні захворювання хребта: остеопороз - у 81 (61,4%) хворих, остеохондроз - 92 (69,7%) пацієнтів, спондилоартроз - 78 (59,1%), лігаментоз і спондильоз - у 21 (15,9%) пацієнта.

У хворих з рентгенологічними та МРТ ознаками остеохондрозу шийного та грудного відділів хребта були виявлені певні травмуючі елементи: зміщення хребців (спонділолітези, ретролітези, дисторзії) - у 59 (44,7%) випадках, крайові розростання тіл хребців та суглобових відростків (остеофіти) - 69 (52,2%), зменшення висоти та ширини міжхребцевих отворів - у 92 (69,7%) обстежених.

За допомогою рентгенологічних досліджень визначалась переважна локалізація остеофітів: шийно-грудний перехід, а саме сегменти  $C_7$ - $Th_1$  - 87 (65,9%); у 45 (34,1%) випадках на рівні  $C_6$ ,  $C_7$ ; 85 (64,3%) - у сегментах  $C_4$ - $C_6$  і 11 (8,3%) - у сегментах  $C_3$ ,  $C_4$ . Зменшення щільності кісткової тканини при остеопорозі, призводить до деформації тіл хребців, їх компресії та виникнення травмуючих елементів. Зокрема, при розвитку остеопорозу основними травмуючими елементами можуть бути: псевдоостеофіти (відхилення кутів тіл хребців), які нами виявлені у 81 (61,3%) випадку, деформація суглобових та унковертебральних відростків - 64 (48,5%), зміщення кісткової маси тіл хребців при компресійних змінах - у 14 (10,6%) пацієнтів; зменшення ширини міжхребцевих отворів виявлено у 78 (59,1%) хворих, зміщення хребців діагностовано у 34 (25,7%) випадках. Артроз реберно-поперечних та

Таблиця 1. Показники основної та контрольної груп до лікування.

ПОКАЗНИК	Вік	До лікування							
		SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно
М	49,25	95,49	2,00	64,92	47,84	47,90	58,27	62,78	0,96
±m	3,671	0,279	0,055	3,367	4,602	5,246	5,923	4,855	0,056
ПОКАЗНИК	Вік	До лікування							
		SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно
М	49,72	95,69	1,95	64,20	48,32	47,11	54,83	58,89	0,91
±m	4,191	0,302	0,062	3,984	4,508	4,945	5,990	4,661	0,041
t	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблиця 2. Показники основної та контрольної груп після лікування.

Основна група									
ПОКАЗНИК	Після лікування								
	SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно	
М	97,27	1,61	70,81	56,88	59,12	68,02	70,29	1,00	
±m	0,176	0,033	3,129	4,447	5,347	5,703	4,170	0,044	
Контрольна група									
ПОКАЗНИК	Після лікування								
	SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно	
М	96,06	1,91	66,28	51,16	50,72	58,07	61,80	0,93	
±m	0,265	0,057	3,896	4,483	5,015	5,971	4,512	0,039	
t	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,05	

Таблиця 3. Показники основної групи до лікування та після першого сеансу вертеброкорекції.

ПОКАЗНИК	До лікування								
	SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно	
М	95,49	2,00	64,92	47,84	47,90	58,27	62,78	0,96	
±m	0,279	0,055	3,367	4,602	5,246	5,923	4,855	0,056	
ПОКАЗНИК	Після лікування								
	SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно	
М	96,27	1,86	66,94	50,25	56,18	64,81	66,09	0,98	
±m	0,294	0,052	3,331	4,528	5,291	5,633	4,656	0,051	
t	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Таблиця 4. Показники основної групи до та після курсу лікування.

ПОКАЗНИК	До лікування								
	SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно	
М	95,49	2,00	64,92	47,84	47,90	58,27	62,78	0,96	
±m	0,279	0,055	2,307	4,602	4,246	4,923	3,855	0,056	
ПОКАЗНИК	Після лікування								
	SaO <sub>2</sub>	Δt	ЖЕЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно	
М	97,27	1,61	70,81	56,88	59,12	68,02	70,29	1,00	
±m	0,176	0,033	3,129	4,447	5,347	4,703	3,170	0,044	
t	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p>0,05	

реберно-хребцевих суглобів діагностовано у 53 (40,1%) стадії лікування (табл. 3).

пацієнтів.

Дані таблиці 3 вказують на те, що вже після першого сеансу

Слід акцентувати увагу на тому, що не всі патологічні елементи, які утворюються при захворюваннях шийного та грудного відділів хребта, можуть призводити до компресії або подразнення нервових та судинних сегментарних структур. Тому при аналізі рентгенограм необхідно звернути увагу на ті сегменти, в яких з'явилися патологічні зміни, за розміром достатні для травматизації нервових або судинних структур і мають відповідну локалізацію та напрямки.

Травмуючі елементи, які виявляються в сегментах, є первинними. Дія первинних травмуючих елементів призводить до появи вторинних травмуючих елементів, таких як запальний процес та набряк, спазм м'язів, тригерні пункти, тунельні синдроми які в свою чергу також можуть бути патогенетичними агентами для вертеброгенного захворювання [Горнаев, Дорничев, 1996; 1998; Горнаев и др., 2003].

Досліджувані показники, наведені в таблиці 1, практично не відрізнялись між собою (p>0,05), тому можна стверджувати, що дані, які вивчались в основній та контрольній групах, є репрезентативними. Склад груп за статтю і віком суттєво не відрізняється (p>0,05), що дає можливість порівнювати результати дослідження в процесі лікування.

В основній групі, окрім лікування за протоколом, проводилась вертебротерапія. Після проведення першого сеансу вертебротерапії нами повторно досліджувались всі показники в основній групі, а після курсу лікування показники визначались в обох групах (табл. 2, 3).

За даними таблиці 2 сатурація кисню (p<0,001), температура видихуваного повітря (p<0,001), спірометричні показники, зокрема такі як ПОШ<sub>50%</sub> (p<0,05), ПОШ<sub>25%</sub> (p<0,05), ОФВ<sub>1%</sub> (p<0,01), суттєво покращились в основній групі, в якій додатково проводилось вертебрологічне лікування. Вплив вертебротерапії на бронхи великого калібру був недостатнім, тому такий спірометричний показник, як ПОШ<sub>75%</sub> був практично однаковий в обох групах (p>0,05).

Порівняння результатів після першого сеансу вертебротерапії дає змогу оцінити ефективність методу на ранній

**Таблиця 5.** Показники контрольної групи до та після курсу лікування.

ПОКАЗНИК	До лікування							
	SaO <sub>2</sub>	Δ t	ЖЄЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно
М	95,69	1,95	64,20	48,32	47,11	54,83	58,89	0,91
±m	0,302	0,062	3,984	4,508	4,945	5,990	4,661	0,041
ПОКАЗНИК	Після лікування							
	SaO <sub>2</sub>	Δ t	ЖЄЛ%	ПОШ <sub>75%</sub>	ПОШ <sub>50%</sub>	ПОШ <sub>25%</sub>	ОФВ <sub>1%</sub>	Інд. Тіфно
М	96,06	1,91	66,28	51,16	50,72	58,07	61,80	0,93
±m	0,265	0,057	3,896	4,483	5,015	5,971	4,512	0,039
t	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

**Таблиця 6.** Показники латеральної реопульмонограми основної групи до та після курсу лікування.

ПОКАЗНИК	До лікування							
	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>2</sub> /A <sub>4</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	Vmax	Vev
М	0,023	0,040	0,025	1,847	0,063	0,084	0,386	0,632
±m	0,008	0,011	0,011	0,296	0,014	0,017	0,096	0,225
ПОКАЗНИК	Після лікування							
	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>2</sub> /A <sub>4</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	Vmax	Vev
М	0,055	0,089	0,040	2,446	0,064	0,106	0,933	0,929
±m	0,009	0,013	0,008	0,381	0,009	0,016	0,178	0,168
t	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001	p<0,05

су вертебротерапії суттєво покращуються показники, які відображають мікроциркуляцію в легенях, тобто SaO<sub>2</sub> (p<0,001), Δt (p<0,001) та показники, які відображають прохідність середніх бронхів, ПОШ<sub>50%</sub> (p<0,05). Такі результати свідчать про значний вплив вертебологічного лікування на мікроциркуляторне русло, а також стан дрібних та середніх бронхів. Клінічно це супроводжувалось зменшенням ядухи, покращенням відходження мокроти та покращенням загального стану хворих. Більш суттєві зміни показників спостерігались у пацієнтів основної групи після курсу лікування (табл. 4).

Наведені в таблиці 4 результати досліджень вказують на покращення функції бронхо-легеневого апарату в цілому. Спостерігається збільшення ЖЄЛ (p<0,05), це може бути зумовлено покращенням функції діафрагми та допоміжних дихальних м'язів, а також відновленням амплітуди рухомості ребер. Відмічено також позитивний вплив вертебротерапії на великі бронхи, ПОШ<sub>75%</sub> змінювався достовірно (p<0,01). У пацієнтів зменшились такі симптоми як ядуха, кашель, покращилось загальне самопочуття.

Динаміка показників у пацієнтів контрольної групи, які отримували лікування лише за протоколом, була менш суттєвою (табл. 5).

Дані таблиці 5 свідчать про те, що показники, які відображають мікроциркуляцію, змінилися недостовірно (p>0,05). Прокідність бронхів також суттєво не змінилась, про це свідчать показники ПОШ<sub>75%</sub>, ПОШ<sub>50%</sub> та ПОШ<sub>25%</sub> (p>0,05). Такі дані дозволяють стверджувати, що у пацієнтів з супутньою патологією хребта застосування тільки стандартного лікування може бути неефективним. Цей висновок підтверджує також динаміка показників реопульмонограми (табл. 6).

З метою визначення впливу сегментарних вегетативних

структур шийно-грудного відділу хребта на кровопостачання легень, нами було проведено реопульмонологічне дослідження у пацієнтів з ХОЗЛ, які мали патологічні зміни у сегментах, які відповідають за іннервацію бронхо-легеневого апарату. Реопульмонограма записувалась в двох ділянках: медіальній та латеральній. Медіальна РПГ відображає стан судин великого калібру та магістральних судин легенів. Латеральна - дає можливість діагностувати стан судин середнього і дрібного калібру [Семикин и др., 2001]. Латеральна РПГ в певній мірі відображає мікроциркуляцію в легенях, тому дає можливість співставити отримані результати з іншими даними, а саме температурою видихуваного повітря та сатурацією кисню.

Результати дослідження, наведені в таблиці 6, свідчать про те, що зменшення дії травмуючих елементів на сегментарні вегетативні структури, які іннервують легені та бронхи призводить до значного збільшення амплітуди максимального кровонаповнення дрібних судин (p<0,001).

В меншій мірі змінюється венозний відтік (p<0,05), але співвідношення артеріального притоку та венозного відтоку також достовірно збільшується (p<0,05) на користь артеріального притоку, що може свідчити про покращення перфузійних процесів у легенях. Максимальна та середня швидкості кровонаповнення судин медіальних ділянок також збільшувались достовірно (p<0,001 та p<0,05 відповідно).

Нами визначено кореляційний обернений зв'язок (r=-0,48) між показниками реопульмонограми та Δt, який дає можливість стверджувати, що чим кращий артеріальний притік, краща швидкість наповнення капілярів, тим менша буде Δt. Також встановлено, що Δt та SaO<sub>2</sub> має обернений кореляційний зв'язок (r=-0,733). Це дає нам можливість стверджувати про залежність сатурації кисню та температури видихуваного повітря від стану мікросудин.

Отже, вплив на патологічно змінені сегменти хребта призводить до покращення функціональних показників бронхо-легеневого апарату і сегментарної мікрогемодинаміки. Лікування ХОЗЛ новими бронходилататорами та антибіотиками в поєднанні з вертебротерапевтичними методами лікування може стати новим перспективним напрямком у лікуванні цієї патології. Тому схема лікування ХОЗЛ у пацієнтів з супутньою патологією хребта повинна включати вертебологічні методи терапії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На перебіг ХОЗЛ негативно впливають патологічні зміни шийно-грудного відділу хребта: згладжений шийний лордоз, патологічний кіфоз шийного відділу хребта, право-

бічний сколіоз грудного відділу хребта, лівобічний сколіоз грудного відділу хребта, гіпокіфоз грудного відділу хребта, гіперкіфоз грудного відділу хребта.

2. Вимірювання температури повітря, що видихається, може бути використане в якості експрес-методу для контролю ефективності лікування ХОЗЛ, оскільки вона визначається досить швидко і корелює з іншими клініко-інструментальними показниками.

3. Вертебрологічні методи лікування покращують функціональний стан бронхів у хворих ХОЗЛ з супутньою патологією хребта, про що свідчить покращення таких показників, як ЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), ПОШ<sub>75%</sub> ( $p < 0,01$ ), ПОШ<sub>50%</sub> ( $p < 0,01$ ), ПОШ<sub>25%</sub> ( $p < 0,05$ ) та ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ).

Доцільно вивчати подальше використання вертебрологічних методів лікування у хворих з резистентним до терапії ХОЗЛ, асоційованим з супутньою патологією хребта.

### Література

- Авдеев С.Н. Функциональные тесты оценки силы дыхательных мышц в клинической практике // Пульмонология. - 2004. - №14(4). - С. 104-113.
- Веселовский В.П. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. - Казань: Изд-во КГУ, 1990. - 168 с.
- Горнаев Б.И., Дорничев В.М. Вертеброгенные проблемы больных неспецифическими заболеваниями лёгких пожилого и старческого возраста // Тезисы науч. практ. конф.: Актуальные вопросы терапии и реабилитации больных пожилого и старческого возраста. - СПб, 1996. - С. 10-12.
- Горнаев Б.И., Дорничев В.М. Мануальная терапия в комплексной реабилитации больных неспецифическими заболеваниями лёгких // Мануальная медицина. - 1997-1998. - №12-13. - С. 53-56.
- Горнаев Б.И., Цветнова Л.Д. Куроченко Н.А. Восстановительное лечение больных с хроническим обструктивным бронхитом / Учебное пособие для слушателей МАПО. - 2003. - 33 с.
- Зиняков Н.Т., Лиев А.А., Беляков В.В. Клинические варианты дискогенной корешковой компрессии: новый диагностический подход // Мануальная терапия. - 2005. - №4(20). - С. 57-62.
- Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Янчина Е.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. - 2003. - №7. - С. 6-15.
- Кузнецов В.Ф. Вертеброневрология: клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника / В.Ф.Кузнецов. - Минск: Книжный дом, 2004. - 640 с.
- Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина. - М.: Медицина, 1993. - 286 с.
- Луцик А.А., Шмидт И.Р., Пеганова М.А. Грудной остеохондроз. - Новосибирск: Издатель, 1998. - 280 с.
- Обструктивное заболевание легких: Образовательная программа для врачей / Ю.И.Фещенко, Л.А.Яшина, М.А.Полянская та ін. - Киев, 2004. - 287 с.
- Семикин Г.И., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е. К вопросу о состоянии регионарной гемодинамики у пациентов с болями в спине // Ревматология. - 2001. - №1. - С. 30-35.
- Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легень / Укр. пульмонолог. журн. - 2002. - №1. - С. 5-10.
- Фещенко Ю.И., Мельник В.М. Пульмонологическая помощь в Украине // Doctor. - 2004. - №2. - С. 7-10.
- Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронический обструктивный бронхит // Диагностика та лікування. - 1998. - №3. - С. 27-31.
- Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронічні обструктивні захворювання легень // Doctor. - 2004. - №2. - С. 27-30.
- Физические методы лечения в пульмонологии / Л.М.Клячкин, А.Г.Малявин, Г.Н.Пономаренко и др. - СПб: СЛП, 1997. - 134 с.
- Чикуров Ю.В. Мягкие техники в мануальной медицине: Практическое рук-во. - М.: Триада-Х, 2003. - 144 с.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких // Тер. арх. - 1998. - №8. - С. 126-132.
- Чучалин А.Г., Белявский А.С., Черняк Б.А. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР-ХОЗЛЛ" // Пульмонология. - 2005. - №1. - С. 93-102.
- Albert R-K. Clinical respiratory medicine. Philadelphia // Mosby. - 2004. - P. 450-453.
- Aliverti A, Rodger K, Dellaca R.L. Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD // Thorax. - 2005. - №60. - P. 916-924.
- Cote C.G., Celli B.R. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD // Eur. Respir. J. - 2005. - №26. - P. 630-636.
- Couillard A., Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress // Eur. Respir. J. - 2005. - №26. - P. 703-719.
- Polkey M.I. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - №154. - P. 1310-1317.
- Vogiatzis I., Terzis G., Nanas S. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD // Chest. - 2005. - №128. - P. 3838-3845.

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ПОЗВОНОЧНИКА

Гуменюк И.П.

**Резюме.** В статье подано динаміку показателів спірографії, реопульмографії, температури видихаємого повітря у пацієнтів з хронічною обструктивною болізню легких (ХОБЛ) з супутньою патологією позвоночника під впливом вертебротерапевтичних методів лікування. Нами було досліджено 137 хворих з ХОБЛ з супутньою патологією позвоночника віком 18-77 (50,6±10,3) років. Пацієнти були поділені на дві групи: основну, при ліченні якої застосовувалися стандартні схеми з вертебротерапією (73), і контрольну, яка отримувала тільки лічення згідно протоколу (64). По порівнянню з контрольною, в основній групі після вертебротерапії зменшувалась інтенсивність як клінічних проявів патології позвоночника, так і симптомів ХОБЛ. Після проведеного курсу комплексного лікування показателі спірографії значительно покращились, що відповідає збільшенню ЖЕЛ від 64,9±2,3 до 70,8±3,1 ( $p < 0,05$ ), ПОС<sub>75%</sub> від 47,8±4,6 до 56,9±4,4 ( $p < 0,01$ ), ПОС<sub>50%</sub> від 47,9±4,6 до 59,1±5,3 ( $p < 0,01$ ), ПОС<sub>25%</sub> від 58,3±4,9 до 68,0±4,7 ( $p < 0,05$ ) і ОФВ<sub>1</sub> від 62,8±3,9 до 70,3±3,2 ( $p < 0,05$ ). Також суттєво покращились показателі реопульмографії і температури видихаємого повітря з 2,0±0,06 до 1,61±0,03 ( $p < 0,001$ ). У хворих з резистентними до лікування формами

ХОБЛ, ассоциированными с сопутствующей патологией позвоночника, целесообразно использовать вертебрологические методы лечения.

**Ключевые слова:** вертебрологические методы лечения, хроническая обструктивная болезнь легких, спирография, реопульмонография, температура выдыхаемого воздуха.

#### PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT SPINE PATHOLOGY

Gumenyuk I.P.

**Summary.** The changes of data of spirography, reopulmonography, temperature of expired air in patients with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and concomitant spine pathology is given in the article. We inspected 137 patients aged 18-77 (50,6±10,3) years (67 males and 70 females) with COPD and concomitant pathology of spine. Patients were divided on two groups: main group of patients with standard pharmacotherapy combined with vertebrology treatment (73), and control group which got only standard treatment (64). Unlike a control, in a main group intensity diminished after vertebrology treatment, both clinical symptoms of spine pathology and of COLD. After the course of treatment the data of spirography considerably improved: VC from 64,9±2,3 to 70,8±3,1 ( $p<0,05$ ),  $MEF_{75\%}$  from 47,8±4,6 to 56,9±4,4 ( $p<0,01$ ),  $MEF_{50\%}$  from 47,9±4,6 to 59,1±5,3 ( $p<0,01$ ),  $MEF_{25\%}$  from 58,3±4,9 to 68,0±4,7 ( $p<0,05$ ) and  $FEV_1$  from 62,8±3,9 to 70,3±3,2 ( $p<0,05$ ). Also substantially the indexes of reopulmonography and temperatures of expired air improved from 2,00±0,06 to 1,61±0,03 ( $p<0,001$ ). In patients with COLD, associated with concomitant pathology of spine with resistance to treatment, should to be used the vertebrology methods of treatment.

**Key words:** vertebrology methods of treatment, chronic obstructive pulmonary disease, spine pathology, spirography, reopulmonography, temperature of expired air.

УДК: 616.718.45/55.65-001.5:616-089.84.003.13

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ДІАФІЗАРНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЗА ДОПОМОГОЮ БЛОКУЮЧОГО ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ

Калашніков А.В., Луцишин В.Г.<sup>1</sup>, Майко В.М.<sup>1</sup>, Чалайдюк Т.П.

ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України" (вул. Воровського, 27, м. Київ, Україна, 01054), <sup>1</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Проаналізовані дані лікування 127 хворих із діафізарними переломами стегнової кістки. Залежно від методу лікування пошкоджень хворі умовно були розподілені на дві групи, стандартизовані за віком та тяжкістю пошкоджень. До дослідної групи відносили 62 хворих з діафізарними переломами стегнової кістки, ліковані за допомогою блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу. До контрольної групи - 65 хворих, ліковані за допомогою МОС пластинами, АЗФ та інтрамедулярним стержнем без блокування. Виявлено, що застосування БІОС дозволяє скоротити період медичної та соціальної реабілітації на 7-9 тижнів (приблизно 2 місяці), покращити результати лікування у порівнянні із застосуванням інших видів лікування переломів стегнової кістки. Широке застосування БІОС для лікування діафізарних переломів стегнової кістки в Україні може дати значний економічний ефект для держави. Тільки прямий щорічний економічний ефект від скорочення термінів непрацездатності може скласти понад 37 млн. грн.

**Ключові слова:** діафізарні переломи стегнової кістки, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез, ефективність лікування.

#### Вступ

Відсутність в Україні диференційованого підходу до вибору оптимальної методики хірургічної фіксації відламків, затулювання з виконанням оперативного втручання, а також не завжди виправдане захоплення вітчизняними спеціалістами апаратами зовнішньої фіксації (АЗФ) та накістковими металевими пластинами при оперативному лікуванні постраждалих з переломами стегнової кістки, на сьогоднішній день не призвело до відчутного покращення результатів лікування та зниження рівня первинної інвалідності пацієнтів [Гайко та ін., 2007; Гиршин, 2004].

В сучасній травматології та ортопедії блокуючий інтрамедулярний остеосинтез (БІОС) являється загальноновизнаною методикою оперативного лікування, що широко використовується [Faergemann et al., 1999; Reuynders, Broos, 2000]. В розвинених країнах світу ця технологія стала найбільш прийнятною при хірургічному лікуванні хворих з діафізарними

переломами [Muller et al., 1992; Tornetta, Tiburzi, 2000].

В нашій країні професором І.М.Рублеником були розроблені схожі технології блокуючого остеосинтезу ще 30 років тому, які були впроваджені в практичну охорону здоров'я тільки в декількох областях України [Васюк, Рубленик, 2003; Рубленик, Васюк, 2003]. На жаль, внаслідок різних причин, в тому числі, через недостатнє фінансування галузі вони не знайшли свого розповсюдження в широких масштабах. Тільки з 2004 року сучасний БІОС почав входити в арсенал хірургічних засобів вітчизняних травматологів-ортопедів, завдяки польській компанії "ChM", яка вийшла на ринок нашої країни з інструментами та імплантатами для його виконання. Однак ще у багатьох українських травматологів необхідність використання інтрамедулярних блокуючих систем для оперативного лікування викликає сумнів або активне несприйняття. Це пов'язано з нестатністю знань у лікарів про можли-

ХОБЛ, ассоциированными с сопутствующей патологией позвоночника, целесообразно использовать вертебрологические методы лечения.

**Ключевые слова:** вертебрологические методы лечения, хроническая обструктивная болезнь легких, спирография, реопульмонография, температура выдыхаемого воздуха.

**PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT SPINE PATHOLOGY**

**Gumenyuk I.P.**

**Summary.** The changes of data of spirography, reopulmonography, temperature of expired air in patients with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and concomitant spine pathology is given in the article. We inspected 137 patients aged 18-77 (50,6±10,3) years (67 males and 70 females) with COPD and concomitant pathology of spine. Patients were divided on two groups: main group of patients with standard pharmacotherapy combined with vertebrology treatment (73), and control group which got only standard treatment (64). Unlike a control, in a main group intensity diminished after vertebrology treatment, both clinical symptoms of spine pathology and of COLD. After the course of treatment the data of spirography considerably improved: VC from 64,9±2,3 to 70,8±3,1 ( $p<0,05$ ),  $MEF_{75\%}$  from 47,8±4,6 to 56,9±4,4 ( $p<0,01$ ),  $MEF_{50\%}$  from 47,9±4,6 to 59,1±5,3 ( $p<0,01$ ),  $MEF_{25\%}$  from 58,3±4,9 to 68,0±4,7 ( $p<0,05$ ) and  $FEV_1$  from 62,8±3,9 to 70,3±3,2 ( $p<0,05$ ). Also substantially the indexes of reopulmonography and temperatures of expired air improved from 2,00±0,06 to 1,61±0,03 ( $p<0,001$ ). In patients with COLD, associated with concomitant pathology of spine with resistance to treatment, should be used the vertebrology methods of treatment.

**Key words:** vertebrology methods of treatment, chronic obstructive pulmonary disease, spine pathology, spirography, reopulmonography, temperature of expired air.

УДК: 616.718.45/55.65-001.5:616-089.84.003.13

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ДІАФІЗАРНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЗА ДОПОМОГОЮ БЛОКУЮЧОГО ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ**

**Калашніков А.В., Луцишин В.Г.<sup>1</sup>, Майко В.М.<sup>1</sup>, Чалайдюк Т.П.**

ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України" (вул. Воровського, 27, м. Київ, Україна, 01054), <sup>1</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Проаналізовані дані лікування 127 хворих із діафізарними переломами стегнової кістки. Залежно від методу лікування пошкоджень хворі умовно були розподілені на дві групи, стандартизовані за віком та тяжкістю пошкоджень. До дослідної групи відносили 62 хворих з діафізарними переломами стегнової кістки, ліковані за допомогою блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу. До контрольної групи - 65 хворих, ліковані за допомогою МОС пластинами, АЗФ та інтрамедулярним стержнем без блокування. Виявлено, що застосування БІОС дозволяє скоротити період медичної та соціальної реабілітації на 7-9 тижнів (приблизно 2 місяці), покращити результати лікування у порівнянні із застосуванням інших видів лікування переломів стегнової кістки. Широке застосування БІОС для лікування діафізарних переломів стегнової кістки в Україні може дати значний економічний ефект для держави. Тільки прямий щорічний економічний ефект від скорочення термінів непрацездатності може скласти понад 37 млн. грн.

**Ключові слова:** діафізарні переломи стегнової кістки, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез, ефективність лікування.

**Вступ**

Відсутність в Україні диференційованого підходу до вибору оптимальної методики хірургічної фіксації відламків, зтягування з виконанням оперативного втручання, а також не завжди виправдане захоплення вітчизняними спеціалістами апаратами зовнішньої фіксації (АЗФ) та накістковими металевими пластинами при оперативному лікуванні постраждалих з переломами стегнової кістки, на сьогоднішній день не призвело до відчутного покращення результатів лікування та зниження рівня первинної інвалідності пацієнтів [Гайко та ін., 2007; Гиршин, 2004].

В сучасній травматології та ортопедії блокуючий інтрамедулярний остеосинтез (БІОС) являється загальноновизнаною методикою оперативного лікування, що широко використовується [Faergemann et al., 1999; Reuynders, Broos, 2000]. В розвинених країнах світу ця технологія стала найбільш прийнятною при хірургічному лікуванні хворих з діафізарними

переломами [Muller et al., 1992; Tornetta, Tiburzi, 2000].

В нашій країні професором І.М.Рублеником були розроблені схожі технології блокуючого остеосинтезу ще 30 років тому, які були впроваджені в практичну охорону здоров'я тільки в декількох областях України [Васюк, Рубленик, 2003; Рубленик, Васюк, 2003]. На жаль, внаслідок різних причин, в тому числі, через недостатнє фінансування галузі вони не знайшли свого розповсюдження в широких масштабах. Тільки з 2004 року сучасний БІОС почав входити в арсенал хірургічних засобів вітчизняних травматологів-ортопедів, завдяки польській компанії "ChM", яка вийшла на ринок нашої країни з інструментами та імплантатами для його виконання. Однак ще у багатьох українських травматологів необхідність використання інтрамедулярних блокуючих систем для оперативного лікування викликає сумнів або активне несприйняття. Це пов'язано з нестатністю знань у лікарів про можли-

вості та переваги такого виду оперативної фіксації відламків, незначним досвідом виконання таких операцій [Гайко, Калашніков, 2007; Гайко та ін., 2007].

**Мета** дослідження: оцінити ефективність застосування сучасного блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу у хворих з діафізарними переломами стегнової кістки порівняно із результатами застосування традиційних методів лікування.

### Матеріали та методи

Нами проаналізовані дані стосовно лікування 127 хворих із діафізарними переломами стегнової кістки. Залежно від методу лікування пошкоджень хворі умовно були розподілені на дві групи.

До дослідної групи відносили 62 хворих з діафізарними переломами стегнової кістки. Серед них у 49 хворих визначали ізольовані діафізарні переломи стегнової кістки, у двох хворих були пошкодження обох стегнових кісток, у 10 постраждалих були переломи великогомілкової та стегнової кісток, в одного хворого - переломи обох стегнових кісток та кісток гомілки з одного боку.

Серед хворих було 46 чоловіків (74,2%) та 16 (25,8%) жінок. Середній вік хворих складав  $38,8 \pm 17,8$  років.

До контрольної групи увійшли 65 хворих з діафізарними переломами стегнової кістки. Серед них у 57 хворих визначали ізольовані діафізарні переломи стегнової кістки, у двох хворих були пошкодження обох стегнових кісток, у 5 постраждалих були переломи стегнової кістки та великогомілкової кісток, в одного хворого - переломи стегнової кістки та кісток гомілки з обох боків.

Серед хворих було 42 чоловік (64,6%) та 23 (35,4%) жінки. Середній вік хворих складав  $40,3 \pm 17,8$  років.

Тяжкість пошкоджень у хворих за АО [Muller et al., 1992] наведена в таблиці 1.

При статистичній обробці за допомогою критерію порівняння двох середніх [Минцер и др., 1991] виявлено, що міжгрупові розбіжності за віком, статтю та тяжкістю ушкоджень серед хворих дослідної та контрольної групи можна вважати випадковими ( $p=0,569$ ).

Всім хворим дослідної групи з приводу виявлених переломів стегнової кістки були виконані оперативні втручання - БІОС канюльованими металевими стержнями, виробництва фірми ChM (Польща).

Всім хворим контрольної групи з приводу виявлених переломів стегнової кістки були виконані наступні оперативні втручання: МОС пластиною із гвинтами - 51 хворому, МОС АЗФ - всього 8 пацієнтам, МОС інтрамедулярним неблокуючим стержнем - 6 хворим.

При статистичній обробці за допомогою критерію  $\chi^2$  [Минцер и др., 1991] виявлено, що міжгру-

**Таблиця 1.** Тяжкість пошкоджень кісток у хворих за класифікацією АО.

Групи хворих	Тип пошкоджень за АО			
	A	B	C	Всього
Дослідна	26	28	8	62
Контрольна	32	23	10	65
Всього	58	51	18	127

пові розбіжності за віком хворих, статтю та тяжкістю пошкоджень, відповідно локалізації серед хворих дослідної та контрольної групи можна вважати випадковими ( $p>0,1$ ). Тобто, групи були стандартизовані за віком та тяжкістю пошкоджень.

В основу оцінки результатів лікування хворих покладені стандарти оцінки якості лікування ушкоджень та захворювань органів руху та опору, викладені в Наказі МОЗ України №41 від 30.03.1994 р. "Про регламентацію ортопедо-травматологічної служби в Україні" із змінами, запропонованими А.В.Калашніковим (2003). Було враховано 5 ознак (критерії), кожна з яких оцінювали числовим виразом 3, 2, або 1 бал. У даній системі враховані такі критерії, як суб'єктивні відчуття хворих, наявність зрощення уламків кісток та наявність біомеханічних порушень, відносна довжина кінцівок, об'єм рухів у суглобах, відновлення працездатності (табл. 2). Добрим результатом вважали суму балів 15-12, задовільним - 11-8, незадовільним - 7-5.

### Результати. Обговорення

Серед хворих дослідної групи післяопераційний ліжкодень у хворих склав: від 3 до 78 дб, у середньому  $14,23 \pm 12,27$  дб. Дозоване навантаження починали в терміни від другої до шостої доби в середньому через  $3,15 \pm 4,22$  дб. Повне навантаження кінцівки дозволено в середньому через  $14,65 \pm 2,97$  тижнів, в тому числі -  $13,34 \pm 4,54$  тижнів при статичному блокуванні у випадках монолокальних переломів,  $18,24 \pm 3,5$  тижнів після операції при статичному блокуванні у випадках множинних переломів,  $7,8 \pm 0,9$  тижнів при динамічному та компресійному остеосинтезі. Зрощення уламків стегнової кістки настало у всіх оперованих хворих контрольної

**Таблиця 2.** Система оцінки результатів лікування хворих в балах.

Критерій оцінки	Кількість балів		
	3 бали	2 бали	1 бал
Суб'єктивні відчуття хворого	Відсутність скарг	Задовільна оцінка результату лікування	Незадовільна оцінка
Наявність зрощення уламків кісток та біомеханічних порушень	Зрощення без порушення анатомічної вісі кінцівки	Зрощення із незначними біомеханічними порушеннями (зменшення шийно-діафізарного кута до 200),	Незрощення переломів, зрощення у функціонально невідгідному положенні
Відносна довжина кінцівок	Однакова довжина кінцівок	Вкорочення плеча до 3 см, передпліччя - в межах 2 см, гомілки та стегна - не більше, ніж на 5 см.	Вкорочення плеча понад 3 см, передпліччя - понад 2 см, гомілки та стегна - понад 5 см.
Об'єм рухів у прилеглих суглобах	Повне відновлення рухів	Обмеження згинання та розгинання, відведення та приведення сегменту кінцівки в суглобах на 400, відсутність супінації та пронації	Різде обмеження рухів у суглобах ушкодженої кінцівки
Відновлення працездатності	Повне відновлення	Часткова втрата професійної працездатності	Стойка втрата працездатності

**Таблиця 3.** Результати лікування хворих контрольної групи.

Результат лікування	Спосіб остеосинтезу			Всього
	АЗФ	Накісткова пластина	Інтрамедулярний неблокований стержень	
Добрий	3 (37,5 %)	45 (88,2 %)	3 (50,0 %)	51 (78,5 %)
Задовільний	5 (62,5 %)	6 (11,8 %)	3 (50,0 %)	14 (21,5 %)
Всього	8 (100 %)	51 (100 %)	6(100 %)	65 (100 %)

групи в період від 12 до 24 тижнів після операції (в середньому 14,53±2,94 тижнів).

У хворих контрольної групи післяопераційний ліжко-день склав: від 6 до 65 діб, у середньому 16,9±7,1 діб. Дозоване навантаження оперованої кінцівки починали в терміни від третьої до 7 доби в середньому через 4,7±4,6 діб. Повне навантаження кінцівки дозволено в середньому через 24,08±3,61 тижнів. Зрощення уламків стегнової кістки на стало у всіх оперованих хворих у період від 14 до 35 тижнів після операції (в середньому 23,5±3,14 тижнів).

Результати лікування вивчені в терміни від 6 місяців до 3 років після операції.

У хворих дослідної групи добрі результати отримані у 60 (96,8%) хворих, задовільні - у двох 3,2% (у зв'язку із порушенням функції прилеглих суглобів).

У хворих контрольної групи добрі результати отримані у 51 (78,5%) хворих, задовільні - у 14 хворих (21,5%). Найгірші результати серед хворих контрольної групи отримані при лікуванні інтрамедулярним неблокованим стержнем (50% добрих та 50% задовільних результатів), кращі - при застосуванні МОС пластинами (88,2% добрих та 11,8% задовільних результатів) (табл. 3).

Загальний термін непрацездатності у хворих дослідної групи склав від 8 до 25 тижнів (в середньому 15,3±3,2 тижнів). У хворих контрольної групи загальний термін непрацездатності складав від 15 до 36 тижнів (в середньому 23,1±4,5 тижнів).

Таким чином, застосування БІОС дозволяє скоротити пе-

ріод медичної та соціальної реабілітації на 7-9 тижнів (приблизно 2 місяці) у порівнянні із застосуванням інших видів лікування переломів стегнової кістки.

Щороку в Україні реєструється близько 12 тисяч діафізарних переломів стегнової кістки, 90% від яких припадають на осіб працездатного віку.

Середня заробітна плата в квітні 2008 р в Україні за даними Міністерства праці та соціальної політики [ресурс Інтернету [www.mlsp.gov.ua](http://www.mlsp.gov.ua)] складає 1735 грн.

Таким чином, прямий економічний ефект для держави при застосуванні БІОС може скласти у розрахунку на рік у грн.: 2(місяці) x1735(середня заробітна плата) x 12000 (кількість переломів стегнової кістки) x 0,9 (кількість людей працездатного віку), або:

$$2 \times 1735 \times 12000 \times 0,9 = 37 \text{ млн. } 476 \text{ тис. грн.}$$

Крім того, застосування БІОС дозволяє зменшити термін перебування хворого у стаціонарі в середньому на 2 доби.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Застосування БІОС дозволяє покращити результати лікування хворих із діафізарними переломами стегнової кістки у порівнянні із традиційними методами лікування (накістковий остеосинтез, використання АЗФ та неблокованих стержнів).

2. Широке застосування БІОС для лікування діафізарних переломів стегнової кістки в Україні може дати значний економічний ефект для держави. Тільки прямий щорічний економічний ефект від скорочення термінів непрацездатності при застосуванні БІОС може скласти понад 37 млн. грн.

Подальші дослідження будуть направлені на уточнення оптимальних термінів проведення оперативного втручання, розробку післяопераційних реабілітаційних заходів в умовах стаціонару та реабілітаційної карти хворого на етапі постстаціонарного лікування.

### **Література**

- Блокуючий інтрамедулярний остеосинтез у лікуванні хворих із переломами довгих кісток кінцівок та їх наслідків /Гайко Г.В., Калашніков А.В., Нікітін П.В. та ін. //Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". - 2007. - Випуск 32. - С. 50-53.
- Васюк В.Л., Рубленік І.М. Можливості металополімерного остеосинтезу у лікуванні осколкових переломів стегна і гомілки //Вісник ортопед. травматол. протез. - 2003. - №1. - С. 38-42.
- Гиршин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии. - Москва, 2004. - 543 с.
- Калашніков А.В. Розлади репаративного остеогенезу у хворих із переломами довгих кісток (діагностика, прогнозування, лікування, профілактика): Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21. - К., 2003. - 284 с.
- Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методи обробки інформації. - К.: Вища школа, 1991. - 271 с.
- Рубленік І.М., Васюк В.Л. Сучасні напрямки і проблеми заглибного остеосинтезу стегнової та великогомілкової кісток при діафізарних переломах та їх наслідках //Вісник ортопед. травматол. протез. - 2003. - №2. - С. 83-88.
- Структура оперативних втручань при лікуванні діафізарних переломів довгих кісток нижніх кінцівок в Україні /Гайко Г.В., Калашніков А.В., Боєр В.А. та ін. //Вісник ортопед. травматол. протез. - 2007. - №4. - С. 71-75.
- Faergemann C., Frandsen P.A., Rock N.D. Expected long-term outcome after a tibial shaft fracture //J. Trauma. - 1999. - №46. - P. 683-686.
- Manual of internal fixation. techniques recommended by the AO-ASIF Group. 3rd ed., expanded and completely revised /M.E.Muller, M.A.Algower, R.Schneider, H.Willenegger /Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 1992. - 750 p.
- Reynders P.A., Broos P.L.O. Healing of closed femoral shaft fractures treated with the AO unreamed femoral nail. A comparative study with the AO reamed femoral nail //Injury. - 2000. - №31. - P. 367-371.
- Tornetta P., Tiburzi D. Antegrade or retrograde reamed femoral nailing //J. Bone Joint Surg. - 2000. - 82.Br. - P. 652-654.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ПОМОЩИ БЛОКИРУЮЩЕГО ИНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА**

**Калашников А.В., Луцишин В.Г., Майко В.М., Чалайдюк Т.П.**

**Резюме.** Проведен анализ ефективності лікування 127 больних с діафізарними переломами бедренної кістки. В залежності від методу лікування больні були розділені на дві групи, стандартизовані по віку та тяжкості пошкодження. В експертній групі спостерігалися 62 больні с діафізарними переломами бедренної кістки, лічені з використанням блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу (БІОС). В контрольну групу були включені 65 больних, лічені з допомогою металлоостеосинтезу пластинами, апаратом зовнішньої фіксації та інтрамедулярним стержнем без блокування. Виявлено, що застосування БІОС дозволяє скоротити період медичної та соціальної реабілітації на 7-9 тижнів, покращити результати лікування в порівнянні з використанням інших способів лікування переломів бедренної кістки. Широке застосування БІОС для лікування діафізарних переломів бедренної кістки в Україні може дати значущий економічний ефект для держави. Тільки прямий економічний ефект від скорочення строків тимчасової непрацездатності може скласти більше 37 млн. грн.

**Ключові слова:** діафізарні переломи бедренної кістки, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез, ефективність лікування.

#### THE EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DYAPHYSIS FRACTURES OF FEMORAL BONE ACCOMPLISHED BY LOCKING INTRAMEDULLAR OSTEOSYNTHESIS

**Kalashnikov A.V., Lutsyshyn V.G., Mayko V.M., Chalaydyuk T.P.**

**Summary.** The data of treatment of 127 patients with dyaphysis fractures of a femoral bone were analyzed. Depending on the method of treatment all the patients were divided into 2 groups, standardized by the age and the hardness of the damages. The research group consisted of 62 patients with femoral bone dyaphysis fractures, treated with locking intramedullar osteosynthesis. The control group had 65 patients treated by MOS plates, AEF and intramedullar nails without locking. It was discovered that by using BIOS it helps to shorten the period of medical and social rehabilitation by 7-9 weeks (about 2 months), increase positive effects of treatment in compare with other kinds of treatment of femoral bone fractures. The wide usage of BIOS for treatment of femoral bone dyaphysis fractures in Ukraine can give productive economical effect for the state. In general using BIOS for only one economical effect from shortening the terms of unemployment is more than 37 million UAH.

**Key words:** dyaphysis fractures of femoral bone, locking intramedullar osteosynthesis, the efficacy of treatment.

УДК: 612.336.3:616.31:618.3

## ВИДОВИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОНЗИЛІТІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

**Лобко К.А.**

Кафедра ЛОР-хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Склад нормальної мікрофлори є діагностично важливим моментом у функціонуванні піднебінних мигдаликів, так як порушення або втрата здатності аутофлори продукувати біологічно активні речовини веде до порушення місцевого біоценозу та може сприяти продукуванню патогенних мікроорганізмів. До дослідження було включено 105 вагітних жінок з різними формами хронічного тонзиліту (ХТ), 20 вагітних жінок без ознак ХТ, які склали групу контролю №1, 7 жінок фертильного віку з ознаками ХТ, але які на момент огляду не були вагітними та 11 здорових невагітних жінок, група контролю №2. Практично у 100 % обстежених вагітних до лікування ми виявляли патогенну та умовно-патогенну мікрофлору. Після проведеного лікування цей відсоток становив 46.

**Ключові слова:** вагітні жінки, мікрофлора, хронічний тонзиліт.

### Вступ

Передумовами до виникнення й розвитку хронічного тонзиліту (ХТ) є анатомо-топографічні й гістологічні особливості піднебінних мигдаликів (ПМ), наявність умов вегетування в їх лакунах мікрофлори, порушення біологічних процесів й захисно-приспосувальних механізмів у мигдаликовій тканині [Лайко, 1998; Пальчун, Преображенский, 1980]. Це виражається у тому, що на відміну від інших мигдаликів лімфаденоїдного глоткового кільця у ПМ є глибокі щілини - лакуни (крипти), які пронизують їх товщу, мають гілчасту будову, просвіти їх завжди містять відторгнуті епітеліальні клітини, які багаті холестерином, лімфоцитами, а також - різного характеру мікрофлору, грибові друзи, кристали холестерину [Заболотный, Мельников, 1999; Пальчун, Преображенский, 1980]. Частина зівних отворів лакун прикрита трьокутковою

складкою Гіса, а частина звужена або закрита рубцевою тканиною після гострих запалень у глотці. Ці умови сприяють затримці дренажу лакун, що в свою чергу веде до активації постійно існуючої у лакунах мікрофлори [Лайко, 1998; Пальчун, Преображенский, 1980].

Склад нормальної мікрофлори є діагностично важливим моментом у функціонуванні ПМ, так як порушення або втрата здатності аутофлори продукувати біологічно активні речовини веде до порушення місцевого біоценозу та може сприяти продукуванню патогенних мікроорганізмів [Олейник, Покровский, 1987; Hardie, Smith, 1988]. Серед мікробів, які виділяють з ПМ у здорових людей і при хронічному і гострому тонзилітах, знаходять стрептококи, стафілококи, дріжджові і дріжджоподібні гриби, віруси, мікоплазми [Заболотный,

**Калашников А.В., Луцишин В.Г., Майко В.М., Чалайдюк Т.П.**

**Резюме.** Проведен анализ ефективності лікування 127 больних с діафізарними переломами бедренної кістки. В залежності від методу лікування больні були розділені на дві групи, стандартизовані по віку та тяжкості пошкодження. В експериментальній групі спостерігалися 62 больні с діафізарними переломами бедренної кістки, лічені з використанням блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу (БІОС). В контрольну групу були включені 65 больних, лічені з допомогою металлоостеосинтезу пластинами, апаратом зовнішньої фіксації та інтрамедулярним стержнем без блокування. Виявлено, що застосування БІОС дозволяє скоротити період медичної та соціальної реабілітації на 7-9 тижнів, покращити результати лікування в порівнянні з використанням інших способів лікування переломів бедренної кістки. Широке застосування БІОС для лікування діафізарних переломів бедренної кістки в Україні може дати значительний економічний ефект для держави. Тільки прямий економічний ефект від скорочення строків тимчасової непрацездатності може скласти більше 37 млн. грн.

**Ключові слова:** діафізарні переломи бедренної кістки, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез, ефективність лікування.

#### THE EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DYAPHYSIS FRACTURES OF FEMORAL BONE ACCOMPLISHED BY LOCKING INTRAMEDULLAR OSTEOSYNTHESIS

**Kalashnikov A.V., Lutsyshyn V.G., Mayko V.M., Chalaydyuk T.P.**

**Summary.** The data of treatment of 127 patients with dyaphysis fractures of a femoral bone were analyzed. Depending on the method of treatment all the patients were divided into 2 groups, standardized by the age and the hardness of the damages. The research group consisted of 62 patients with femoral bone dyaphysis fractures, treated with locking intramedullar osteosynthesis. The control group had 65 patients treated by MOS plates, AEF and intramedullar nails without locking. It was discovered that by using BIOS it helps to shorten the period of medical and social rehabilitation by 7-9 weeks (about 2 months), increase positive effects of treatment in compare with other kinds of treatment of femoral bone fractures. The wide usage of BIOS for treatment of femoral bone dyaphysis fractures in Ukraine can give productive economical effect for the state. In general using BIOS for only one economical effect from shortening the terms of unemployment is more than 37 million UAH.

**Key words:** dyaphysis fractures of femoral bone, locking intramedullar osteosynthesis, the efficacy of treatment.

УДК: 612.336.3:616.31:618.3

## ВИДОВИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОНЗИЛІТІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

**Лобко К.А.**

Кафедра ЛОР-хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Склад нормальної мікрофлори є діагностично важливим моментом у функціонуванні піднебінних мигдаликів, так як порушення або втрата здатності аутофлори продукувати біологічно активні речовини веде до порушення місцевого біоценозу та може сприяти продукуванню патогенних мікроорганізмів. До дослідження було включено 105 вагітних жінок з різними формами хронічного тонзиліту (ХТ), 20 вагітних жінок без ознак ХТ, які склали групу контролю №1, 7 жінок фертильного віку з ознаками ХТ, але які на момент огляду не були вагітними та 11 здорових невагітних жінок, група контролю №2. Практично у 100 % обстежених вагітних до лікування ми виявляли патогенну та умовно-патогенну мікрофлору. Після проведеного лікування цей відсоток становив 46.

**Ключові слова:** вагітні жінки, мікрофлора, хронічний тонзиліт.

### Вступ

Передумовами до виникнення й розвитку хронічного тонзиліту (ХТ) є анатомо-топографічні й гістологічні особливості піднебінних мигдаликів (ПМ), наявність умов вегетування в їх лакунах мікрофлори, порушення біологічних процесів й захисно-приспосувальних механізмів у мигдаликовій тканині [Лайко, 1998; Пальчун, Преображенский, 1980]. Це виражається у тому, що на відміну від інших мигдаликів лімфаденоїдного глоткового кільця у ПМ є глибокі щілини - лакуни (крипти), які пронизують їх товщу, мають гілчасту будову, просвіти їх завжди містять відторгнуті епітеліальні клітини, які багаті холестерином, лімфоцитами, а також - різного характеру мікрофлору, грибові друзи, кристали холестерину [Заболотный, Мельников, 1999; Пальчун, Преображенский, 1980]. Частина зівних отворів лакун прикрита трьокутною

складкою Гіса, а частина звужена або закрита рубцевою тканиною після гострих запалень у глотці. Ці умови сприяють затримці дренажу лакун, що в свою чергу веде до активації постійно існуючої у лакунах мікрофлори [Лайко, 1998; Пальчун, Преображенский, 1980].

Склад нормальної мікрофлори є діагностично важливим моментом у функціонуванні ПМ, так як порушення або втрата здатності аутофлори продукувати біологічно активні речовини веде до порушення місцевого біоценозу та може сприяти продукуванню патогенних мікроорганізмів [Олейник, Покровский, 1987; Hardie, Smith, 1988]. Серед мікробів, які виділяють з ПМ у здорових людей і при хронічному і гострому тонзилітах, знаходять стрептококи, стафілококи, дріжджові і дріжджоподібні гриби, віруси, мікоплазми [Заболотный,

Мельников, 1999; Ковалёва и др., 1995, Фризе, Кахель, 2003]. Переважають, в основному, стрептококи групи А, які проявляють високу біологічну активність, яка найбільше виражена у гострий період захворювання [Горшевилов, 1978]. У літературі є дані, що з ПМ виділені гемолітичні стрептококи різних серотипів з високим рівнем стрептокіназної активності [Fikrig et al., 1989]. Досить часто навіть у здорових людей на ПМ знаходять зеленящий стрептокок. Є дані, що цей мікроб є переважно сапрофітом [Кондрацова, 1979]. Зеленящий стрептокок має яскраво виражені антагоністичні властивості, в силу чого йому приписується захисна роль проти заселення чужорідною і патогенною мікрофлорою [Бочков, 1979]. Мають інтерес дані, які свідчать про етіологічну роль анаеробних стрептококів у розвитку та перебігу хронічного запалення [Колотилова, Горгота, 1987]. Стафілококи за останнє десятиріччя помітно потиснули позиції стрептококів, які виступають як етіологічний фактор.

Стафілокок має широкий спектр засобів дії на організм. Встановлено, що алергенні властивості мають протеїни, які входять до складу мікробної клітини стафілокока [Ковалёва и др., 1995]. Стафілокок значно частіше виділяли у тих пацієнтів, яким проводилась інтенсивна антибіотикотерапія [Заболотний, Мельников, 1999].

Таким чином, ПМ як в нормі, так і при ХТ можуть бути носіями різноманітної, в тому числі патогенної флори, а дані бактеріологічного і вірусологічного досліджень не мають конкретного значення при діагностиці ХТ. Заслужовує уваги гіпотеза, за якою ПМ мають функцію підтримування видового складу нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів. Остання, як відомо, впливає антагоністично на патогенні мікроорганізми [Ковалёва и др., 1995].

**Матеріали та методи**

Клінічне дослідження проводилось на базі кафедри ЛОР-хвороб ВНМУ ім.М.І.Пирогова, поліклініки Вінницької обласної клінічної лікарні ім.М.І.Пирогова з квітня 2006 по липень 2007 року. До дослідження було включено 105 вагітних жінок з різними формами ХТ, 20 вагітних жінок без ознак ХТ, які склали групу контролю №1 і були проконсультовані у Вінницькому обласному центрі планування сім'ї, жіночих консультаціях пологових будинків №1, 2 м. Вінниці. Окрему групу склали жінки фертильного віку (з 18 до 39 років), які мали ознаки ХТ - 7 жінок, та 11 здорових невагітних жінок, група контролю №2.

Діагноз ХТ був клінічно верифікований: детально зібраний анамнез (найбільш вірогідним симптомом ХТ є часті (1 - 3 рази на рік) ангіни), під час мезофарингоскопії звертали увагу на такі місцеві симптоми: ознака Гізе, Преображенського, Зака, Корицького, рубцеві спайки між ПМ й піднебінними дужками, пухкі або рубцево змінені й ущільнені ПМ,

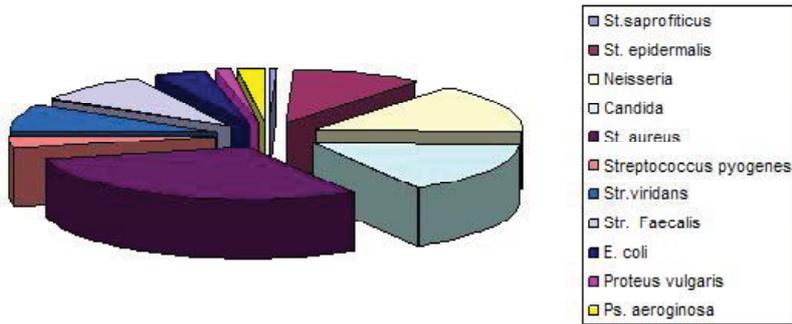


Рис. 1. Структура видового складу мікрофлори ротоглотки вагітних до лікування.

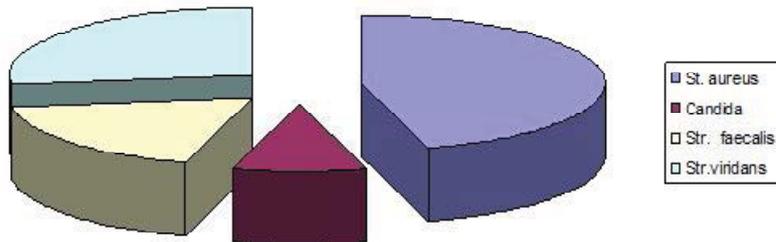


Рис. 1. Структура видового складу мікрофлори ротоглотки не вагітних жінок з ХТ до лікування.

казеозно-гнійні пробки або рідкий гній, пастоподібний вміст у лакунах ПМ, наявність кист ПМ. Діагноз ХТ ставили на основі двох і більше перерахованих місцевих ознак з урахуванням анамнезу й динаміки захворювання [Лайко, 1998; Мітін, 2001; Заболотний та ін., 1999].

Для визначення бактеріальної флори лакун ПМ забір матеріалу проводили стерильним ватним тампоном на зонді, який надалі поміщався в стерильну пробірку. Матеріал наносили на поверхню агару в чашці Петрі і ставили на три доби у термостат при температурі 37°C. Після цього оцінювали результати.

**Результати. Обговорення**

До лікування у 105 вагітних жінок з ознаками ХТ різних форм отримали: бактеріологічним дослідженням вмісту крипт виявили патогенну та умовно-патогенну мікрофлору у 100% обстежених. Структура виявленої до лікування мікрофлори представлена на рисунку 1.

Найбільш часто виявляли: St. Aureus (у 52 жінок), St. Epidermalis (у 18 жінок), Candida albicans (у 27 жінок), E. Coli (у 7 жінок), Str. Faecalis (у 16 жінок). Причому у 57 вагітних жінок, що становить 54,3%, виявили мікробні асоціації: St. Aureus і Str. Faecalis; Str. viridans і Candida albicans; St. Aureus і Candida albicans; Str. Faecalis і Ps. Aeroginosa; Str. viridans і St. Aureus; Proteus vulgaris і St. Aureus та ін. Після проведеного курсу комплексного лікування ХТ (Патент України на корисну модель №28504 від 10.12.2007 р.) - у 46% обстежених жінок. Мікрофлора представлена: St. Aureus (виявлений у 27 жінок), Str. viridans (у 2 жінок), Str. Faecalis (у 1 жінки), St. Epidermalis (у 9 жінок), Neisseria perflava (у 2 жінок).

У групі контролю №1 (вагітні без ознак ХТ) виявлення

резидентної флори крипт ПМ склало - 25 %. Як правило це була сапрофітна флора, представлена *St. epidermalis*, *St. saprofiticus*. В групі контролю № 2 (не вагітні практично здорові жінки) - 27%. Як і в попередній групі, знайдена сапрофітна мікрофлора ротоглотки. В групі жінок з ознаками ХТ, але які на момент огляду не були вагітні, зафіксовано до лікування наявність різних видів мікроорганізмів у 100% обстежених. Структура видового складу мікрофлори представлена на рисунку 2.

Після проведеного лікування ХТ - у 71%, виявляли лише *St. aureus* (у 4 жінок).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вхідними воротами для проникнення патогенних мікроорганізмів в організм людини є слизові оболонки верхніх

дихальних шляхів. Мікроорганізми заселяють майже всі ділянки слизових оболонок, хоча їх розподіл і чисельність неоднорідні та визначаються анатомічними та фізіологічними особливостями слизових оболонок.

2. При наявності ХТ у вагітних рівень та видовий спектр мікробного обсіменіння ротоглотки значно вищий у порівнянні зі здоровими жінками. Це має особливе значення під час вагітності, а тим більше, коли вагітність супроводжується різними патологічними станами.

3. ХТ як одне з хронічних вогнищ інфекції підлягає обов'язковій санації у період вагітності.

На сьогоднішній день залишається не вивченим питання взаємозв'язку між наявністю патогенної мікрофлори при хронічному тонзиліті і патологічними станами, що виникають під час вагітності. Тому у майбутньому планується продовжити роботу та пошук по даній темі.

### Література

- Бочков Н.А. Симбиотическая микрофлора глотки и ее роль в резистентности организма к инфекции //Журнал микробиологии.- 1979.- №3.- С. 8-14.
- Горшевилов Э.В. Секреторные иммуноглобулины класса А, как фактор локальной защиты слизистых оболочек от инфекций /В кн.: Иммунология небных миндалин. - К.: Вища школа, 1978. - С. 67-80.
- Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического. - К.: Здоров'я, 1999. - 145 с.
- Ковалёва Л.М., Ланцов А.А, Лакоткина О.Ю. Ангины у детей. Библиотека практического врача. Педиатрия. - СПб.: Гиппократ, 1995. - С. 20; 29; 44-45; 47.
- Колотилова Л.В., Горгота О.В. Стрептококки у здоровых людей //Микробиологический журнал. - 1987. - №1. - С. 64-68.
- Кондрацова Т.П. Микрофлора небных миндалин //Иммунология небных миндалин. - К.: Здоров'я, 1979. - С. 18-31.
- Лайко А.А. Дитяча оториноларингологія. - К.: Здоров'я. - 1998. - С. 325-330.
- Мітін Ю.В. Основи хвороб вуха, горла, носа. - К.: Здоров'я, 2001. - С. 146-150.
- Олейник И.И., Покровский В.Н. Современные аспекты биологии и иммунологии //Журн. микробиол. - 1987. - №6. - С. 91-97.
- Оториноларингологія/За ред. Заболотного Д.І., Мітіна Ю.В., Драгомирецького В.Д. - К.: Здоров'я, 1999. - С. 280-288.
- Пальчун В.Т. Преображенский Н.А. Блезни уха, горла, носа. Изд. 2-е. - М.: Медицина, 1980. - С. 165-170.
- Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. - Москва: Медицина, 2003. - С. 229-235.
- Fikrig E., Worthington M., Lefkowitz L. Septic shock und acute respiratory distress syndrome after salpingitis caused by Streptococcus pyogenes group A // Southern Med. Journal. - 1989. - №82(5). - P. 634-635.
- Hardie J.M., Smith T.M. Estimation of salivary streptococcus mutants and lactobacillus levels //J. Dent. Res. - 1988. - Vol.67. - P. 644.

### ВИДОВОЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

**Лобко К.А.**

**Резюме.** Состав нормальной микрофлоры является диагностически важным моментом функционирования небных миндалин, так как нарушение или утрата способности аутофлоры продуцировать биологически активные вещества ведет к нарушению местного биоценоза и может способствовать в продуцировании патогенных микроорганизмов. Было обследовано 105 беременных женщин с разными формами хронического тонзиллита (ХТ), 20 беременных женщин без признаков ХТ, которые составили группу контроля №1, 7 женщин фертильного возраста с признаками ХТ, но на момент осмотра не были беременны и 11 здоровых не беременных женщин, группа контроля №2. Практически у 100% обследованных беременных женщин до лечения мы определяли патогенную и условно-патогенную микрофлору. После проведенного лечения этот процент составил 46.

**Ключевые слова:** беременные женщины, микрофлора, хронический тонзиллит.

### THE KIND OF COMPOSITION OF MICROFLORA IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC TONSILLITIS

**Lobko K.A.**

**Summary.** The composition of normal microflora is an important moment of the functioning of tonsil palatine. The violation or the loss of the ability of the self flora to produce biologically active substance leads to the breach of the local biocenose and can help to produce pathogens. In our research we observed 105 expectant mothers with different forms of chronic tonsillitis. The first group of the monitoring was 20 women without chronic tonsillitis. The second group of the monitoring was 11 healthy non pregnant women. And the last group included 7 women (fertile age and non pregnant) with chronic tonsillitis. Practically 100% of the examined pregnant women before out-patient treatment had pathogenous and conditionally pathogenous flora. After the treatment the percent was 46%.

**Key words:** pregnant women, chronic tonsillitis, microflora.

УДК: 616-001.26-06+616-087+612.014.481:612.017.1+57.083.3

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ АПОПТОЗУ ХВОРИХ НА МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИЙ СИНДРОМ

Любарець Т.Ф.

ДУ "Науковий центр радіаційної медицини АМН України" (вул. Мельникова, 53, м. Київ, Україна, 04050)

**Резюме.** Проаналізовані особливості перебігу варіантів мієлодиспластичного синдрому (МДС) у осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС та не опромінених хворих. Представлені результати вивчення особливостей процесів апоптозу з урахуванням тесту з анексином V в клітинах периферичної крові, що підтверджують наявність суттєвих змін у хворих на МДС, які зазнали дії комплексу негативних факторів аварії на ЧАЕС, та обумовлені підтипом захворювання.

**Ключові слова:** мієлодиспластичний синдром, морфологічні зміни, кістковий мозок, периферична кров, апоптоз, анексин V.

### Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) - це група захворювань клонової природи з неефективним гемопоезом, в індукції яких суттєву роль відіграє іонізуюче опромінення [Fenaux, 1996; Dainiak et al., 2003]. В основі цього феномену лежить дисбаланс між процесами проліферації та програмованої клітинної загибелі (апоптозу), що проявляється високою клітинністю кісткового мозку в поєднанні з цитопенічними проявами в периферичній крові [Ража и др., 1999; Rosenfeld, List, 2000]. Тест з анексином V дозволяє оцінити ступінь порушення апоптозу в гемопоетичних елементах і визначити відсоток клітин, які знаходяться на різних стадіях цього процесу [Shakil et al., 2001]. Принцип методу ґрунтується на зв'язуванні антикоагулянтам анексином V фосфатидилсерину (ФС), який входить до складу мембрани клітин і в нормі розміщується на цитоплазматичній поверхні мембран. При індукції апоптозу внаслідок швидкої реорганізації структури ФС (пермеабілізації мембрани) у більшості клітин цей компонент переміщується на поверхню цитоплазматичної мембрани і, відповідно, надає можливість для розпізнавання таких клітин фагоцитами та подальшої їх утилізації.

**Мета роботи:** дати клініко-морфологічну характеристику хворих на мієлодиспластичний синдром та оцінити особливості процесів апоптозу в клітинах гранулоцитарної та лімфоцитарної популяції периферичної крові з використанням тесту з анексином V.

### Матеріали та методи

Проведено вивчення клініко-морфологічних особливостей перебігу мієлодиспластичного синдрому у 39 хворих, в тому числі - 26 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та 13 неопромінених пацієнтів, які були розподілені на 4 підгрупи. До 1-ї (15 учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС 1986-1988 рр. та 2 жителя територій, забруднених радіонуклідами) та 2-ї підгруп (9 осіб, які не мали контакту з радіаційним фактором) були включені хворі з варіантами захворювання, при яких вміст бластних клітин в кістковому мозку не перевищував 5% (рефрактерна анемія - 14, рефрактерна анемія з кільцьовими сидеробластами - 3, некласифікований МДС - 9 осіб). В 3-ю та 4-у підгрупи ввійшли хворі з рефрактерною анемією з надлишком бластів (РАНБ) (вміст бластних клітин в кістковому мозку варіював від 5 до 20%). 3-я підгрупа включала 7 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС осіб (5 учасників ЛНА 1986-1988 рр. та 2 жителя тери-

торій, забруднених радіонуклідами), 4-а підгрупа - 6 неопромінених хворих. Дози опромінення учасників ЛНА становили 1,8-24,6 сЗв. Показники апоптозу були вивчені у 25 хворих з МДС, в тому числі: 9-ти - з 1-ї, 5-ти - з 2-ї, 5-ти - з 3-ї та 6-ти - з 4-ї підгрупи обстежених. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Вивчення запрограмованої клітинної загибелі з використанням тесту з анексином V проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan (BD, США) із застосуванням аргонного лазера потужністю 25мВт (довжина хвилі 488 нм). В кожній пробі аналізували не менш ніж 5000 клітин. Первинний аналіз проводили з використанням програми збору та обробки даних Lysis II та комп'ютерного оснащення Hewlett Packard 340 (HP, США).

На першому етапі проводилось трьохчасткове диференціювання популяції клітин з використанням даних прямого (FSC) та бокового (SSC) світлорозсіювання. Для виключення з аналізу домішок зруйнованих та загиблих клітин використовували графічне встановлення регіонів. Визначення інтенсивності флуоресценції у зеленому спектрі (FITC) - перший канал флуоресценції (FL1) та у червоному спектрі (PE) - другий канал флуоресценції (FL2) проводили у логарифмічному режимі. Коефіцієнти електронної компенсації спектрів флуоресценції складали 0,7% для FL1 та 18% для FL2.

Для диференціювання клітин одночасно з анексином V використовували пропідію йодид (PI), що дозволяло кількісно оцінити процеси апоптозу клітин на різних фазах клітинного циклу в залежності від ступеня ушкодження їх мембран. Визначались 3 групи клітин: ранні апоптичні (анексин V-FITC позитивні), пізні апоптичні - зв'язують анексин V-FITC і PI та некротичні - PI позитивні.

### Результати. Обговорення

Скарги пацієнтів з МДС носили неспецифічний характер і були зумовлені варіантом захворювання та ступенем вираженості анемічного, інтоксикаційного та геморагічного синдромів (підвищена втомлюваність, загальна слабкість, зниження апетиту, втрата маси тіла, підвищення температури тіла до субфебрильних та фебрильних значень, болі в кістках та суглобах, при наявності тромбоцитопенії - геморагічний синдром з різноманітними проявами).

При проведенні об'єктивного обстеження у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп (варіанти МДС з менш ніж 5% вмістом бласт-

**Таблиця 1.** Показники периферичної крові пацієнтів з МДС.

Показник	Пацієнти з вмістом в кістковому мозку бластів до 5%, (M±m)		Пацієнти з вмістом в кістковому мозку бластів 5-20%, (M±m)	
	1-а підгрупа, n=17	2-а підгрупа, n=9	3-а підгрупа, n=7	4-а підгрупа, n=6
Еритроцити Т/л	1,94±0,15	2,35±0,19	1,16±0,21	1,08±0,21
Hb, г/л	68,4±5,31	76,3±6,14	42,7±3,72	46,3±2,53
Тромбоцити, Г/л	156,4±11,35	167,4±15,52	36,5±2,84	42,8±3,46
Лейкоцити	3,4±0,29	3,1±0,21	9,8±0,82	8,2±0,67
Бласти, %	1,3±0,04	1,5±0,02	4,2±0,16	5,7±0,23
Дизеритропоез	+	+	+	+
Дизгранулоцитопоез	+	+	+	+

**Таблиця 2.** Показники мієлограми пацієнтів з різними варіантами МДС.

Показник	Пацієнти з вмістом в кістковому мозку бластів до 5%, (M±m)		Пацієнти з вмістом в кістковому мозку бластів 5-20%, (M±m)	
	1-а підгрупа, n=17	2-а підгрупа, n=9	3-а підгрупа, n=7	4-а підгрупа, n=6
Клітинність	104 000±219,4	98 000±176,5	152 000±196,8	147 000±191,2
Бласти, %	2,7±0,24	3,1±0,32	15,6±0,18	17,4±0,12
Мієлоїдні клітини, %	27,4±2,53	35,4±1,92	29,5±0,35	31,3±0,58
Лімфоцити, %	21,6±2,04	19,7±1,26	29,1±1,78	27,8±2,34
Еритрокаріоцити, %	34,7±3,17	39,8±2,63	20,6±0,35	19,3±0,27
Дизеритропоез	+	+	+	+
Дизмегакаріоцитопоез	+	+	+	+
Дизгранулоцитопоез	+	+	+	+

них клітин в кістковому мозку) розміри лімфовузлів і селезінки знаходились в межах норми, збільшення печінки до 4-5 см мало місце у 6-ти хворих. Суттєвої різниці при порівнянні показників гемопоєзу (периферична кров, кістковий мозок) пацієнтів 1-ї та 2-ї груп виявлено не було (табл. 1, 2).

У хворих 1-ї та 2-ї груп, в периферичній крові мав місце анемічний синдром зі зниженням кількості еритроцитів, відповідно, до 1,94±0,15 Т/л і 2,35±0,19 Т/л та рівня гемоглобіну до 68,4±5,31 г/л і 76,3±6,14 г/л (табл. 1). Ознаки дизеритропоезу та лейкопенія різного ступеня (лейкоцити, відповідно, в середньому складала 3,4±0,29 Г/л і 3,1±0,21 Г/л) виявлялись у всіх обстежених хворих. У хворих цих груп мав місце дизгранулоцитопоез (гіпогрануляція цитоплазми, зміни розмірів гранулоцитів, відмінності в кількості ядерних сегментів, дисоціація між ступенем визрівання ядра та цитоплазми).

В кістковому мозку у 5-ти хворих з 1-ї та 2-х пацієнтів з 2-ї підгрупи червоний паросток був помірно звужений, у останніх - розширений. У всіх обстежених пацієнтів виявлялись ознаки дизеритропоезу: мегалобластоїдність еритроїдних попередників, базофільна пунктація еритрокаріоцитів, наявність дисоціації між ступенем визрівання ядра та цитоплазми, тільця Кебота та кільця Жоллі, багатоядерні еритрокаріоцити (звичайно двох- та трьохядерні). В лейкоцитарній ланці переважали молоді елементи. Відповідно, в обстежених

підгрупах хворих середня кількість бластів в кістковому мозку становила 2,7±0,24% та 3,1±0,32%, загальна кількість мієлоїдних клітин - 27,4±2,53% і 35,4±1,92% (табл. 2). МГКЦ паросток був представлений переважно диспласичними формами клітин із дисоціацією між ступенем визрівання ядра та цитоплазми. У 5-ти хворих з 1-ї та 3-х пацієнтів з 2-ї підгрупи виявлялись мікромегакаріоцити.

У більшості хворих 3-ї та 4-ї підгруп з РАНБ (вміст в кістковому мозку бластів варіював від 5 до 20%) також були діагностовані анемічний, геморагічний та інтоксикаційний синдроми. У 4-х пацієнтів з 3-ї та 3-х з 4-ї підгрупи мало місце збільшення периферичних лімфовузлів до 0,8-1,5 см. Відповідно, у 6-ти та 3-х обстежених спостерігалось збільшення розмірів печінки до 4-7 см, спленомегалія - у 5-и та 3-х з кожної підгрупи. Осалгії виявлялись у 3 пацієнтів з 3-ї та 2-х з 4-ї підгрупи.

Відповідно, у осіб 3-ї та 4-ї підгруп кількість еритроцитів в периферичній крові в середньому становила 1,16±0,21 Т/л та 1,08±0,21 Т/л, рівень гемоглобіну - 42,7±3,72 г/л та 46,3±2,53 г/л (табл. 1). Вміст лейкоцитів в середньому складав 9,8±0,82 Г/л і 8,2±0,67 Г/л. У обстежених

обох підгруп виявлялись бластні елементи в лейкоцитарній формулі: 4,2±0,16% та 5,7±0,23%.

В кістковому мозку підвищена клітинність кісткового мозку була виявлена у 4-х пацієнтів з 3-ї та 4-х з 4-ї підгруп, у останніх він був нормоклітинним. Червоний паросток був редукований у всіх хворих (еритрокаріоцити відповідно складала в середньому 20,6±0,35% та 19,3±0,97%) (табл. 2). Бластні клітини варіювали і становили 15,6±0,18% та 17,4±0,12%. Виявлено підвищення рівня лімфоцитів до 29,1±1,78% (3-тя підгрупа) і 27,8±2,34% (4 підгрупа).

При гістологічному дослідженні кісткового мозку у 2-х хворих з 3-ї та 1-го пацієнта з 4 підгрупи був виявлений феномен ALIP (атипова локалізація незрілих мієлоїдних клітин-попередників).

Аналіз вмісту клітин гранулоцитарної та лімфоцитарної популяції з урахуванням стадій апоптозу обстежених хворих з МДС дозволив виявити ряд суттєвих змін.

Вміст ранніх апоптичних клітин гранулоцитарної популяції був суттєво нижчим від показників контролю лише у осіб 2-ї групи, які не мали контакту з радіаційним фактором (табл. 3). У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС пацієнтів 1-ї та 3-ї підгруп кількість цих клітин була достовірно вищою порівняно з відповідними хворими 2-ї та 4-ї підгруп (17,74±0,73%, 19,17±2,20% проти 22,16±4,36%, 12,52±1,07%). У осіб 4-ї підгрупи відносно хворих, які не

**Таблиця 3.** Вміст клітин гранулоцитарної популяції периферичної крові хворих на МДС з урахуванням стадій апоптозу.

Групи обстежених		Ранні апоптичні (annexin+PI-) клітини, % (M±m)	Пізні апоптичні (annexin+PI+) клітини, % (M±m)	Некротичні (annexin-PI+) клітини, % (M±m)
МДС, бласти к/м <5%	1-а підгрупа, n=9 (особи, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС)	17,74±0,73 <sup>2</sup>	6,36±0,92 <sup>1</sup>	1,45±0,06 <sup>1,2,3</sup>
	2-а підгрупа, n=5 (непостраждали особи)	22,16±4,36	9,92±0,73 <sup>1</sup>	8,09±0,74 <sup>1</sup>
МДС, бласти к/м 5-20%	3-я підгрупа, n=5 (особи, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС)	19,17±2,20 <sup>2</sup>	6,49±0,32 <sup>1</sup>	3,10±0,75 <sup>1,2</sup>
	4-а підгрупа, n=6 (непостраждали особи)	12,52±1,07 <sup>1,3</sup>	7,24±0,56 <sup>1</sup>	1,43±0,38 <sup>1</sup>
Контрольна група (здорові особи), n=20		18,50±0,46	0,89±0,13	2,30±0,20

**Примітка:** <sup>1</sup> - достовірна різниця між відповідними показниками контрольної групи і обстежених пацієнтів з МДС; <sup>2</sup> - достовірна різниця між відповідними показниками постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та не постраждалих пацієнтів з МДС; <sup>3</sup> - достовірна різниця між відповідними показниками пацієнтів з МДС з вмістом в мієлограмі бластних клітин до 5% та 5-20% бластів в кістковому мозку.

**Таблиця 4.** Вміст клітин лімфоцитарної популяції периферичної крові хворих на МДС з урахуванням стадій апоптозу.

Групи обстежених		Ранні апоптичні (annexin+PI-) клітини, % (M±m)	Пізні апоптичні (annexin+PI+) клітини, % (M±m)	Некротичні (annexin-PI+) клітини, % (M±m)
МДС, бласти к/м <5%	1-а підгрупа, n=9 (особи, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС)	16,06±1,69 <sup>1,2,3</sup>	1,08±0,35 <sup>1,2</sup>	2,10±0,53 <sup>1,2</sup>
	2-а підгрупа, n=5 (непостраждали особи)	7,16±1,24 <sup>3</sup>	0,68±0,09 <sup>3</sup>	1,03±0,14 <sup>3</sup>
МДС, бласти к/м 5-20%	3-я підгрупа, n=5 (особи, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС)	8,03±0,69 <sup>2</sup>	1,29±0,15 <sup>1,2</sup>	2,56±0,64 <sup>1,2</sup>
	4-а підгрупа, n=6 (непостраждали особи)	4,69±0,73 <sup>1</sup>	0,21±0,03 <sup>1</sup>	0,54±0,11 <sup>1</sup>
Контрольна група (здорові особи), n=20		7,50±0,45	0,50±0,04	0,86±0,08

**Примітка:** <sup>1</sup> - достовірна різниця між відповідними показниками контрольної групи і обстежених пацієнтів з МДС; <sup>2</sup> - достовірна різниця між відповідними показниками постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та непостраждалих пацієнтів з МДС; <sup>3</sup> - достовірна різниця між відповідними показниками пацієнтів з МДС з вмістом в мієлограмі бластних клітин до 5% та 5-20% бластів в кістковому мозку.

заснази дії опромінення відсоток ранніх апоптичних клітин був достовірно нижчим.

Відмічене значне зростання кількості пізніх апоптичних гранулоцитів у всіх обстежених пацієнтів з МДС (1-а - 4-а підгрупи) у співставленні з контрольною групою (6,36±0,92%, 6,49±0,32%, 9,92±0,73%, 7,24±0,56% проти 0,89±0,13%) (табл. 3).

Виявлений різнонаправлений характер змін щодо вмісту некротичних клітин: достовірне зниження у хворих 1-ї та 4-ї підгрупи (1,45±0,06% та 1,43±0,38%, відповідно) і значне зростання у пацієнтів 2-ї та 3-ї підгруп (8,09±0,74% та 3,10±0,75%, відповідно) порівняно з контролем (табл. 3). У хворих з вмістом бластних клітин до 5% в кістковому мозку кількість некротичних гранулоцитів була достовірно нижчою у постраждалих осіб (1,45±0,06% проти 8,09±0,74%). У разі перевищення 5% рівня бластних елементів в мієлограмі ви-

явлені зміни протилежного характеру (3,10±0,75% у осіб 3-ї та 1,43±0,38% у пацієнтів 4-ї підгрупи). При порівнянні показників 1-ї та 3-ї підгруп між собою, у останніх відмічене вірогідне зростання вмісту цих клітин (1,45±0,06% та 3,10±0,75%, відповідно).

У постраждалих осіб 1-ї підгрупи виявлене достовірне зростання кількості ранніх апоптичних лімфоцитів (16,06±1,69%), у неопромінених хворих 4-ї підгрупи - їх зниження (4,69±0,73%) порівняно з контролем (табл. 4). Кількість таких лімфоцитів у опромінених пацієнтів 1-ї (16,06±1,69%) та 3-ї (8,03±0,69%) підгруп вірогідно перевищували показники непостраждалих хворих 2-ї (7,16±1,24%) та 4-ї підгруп (4,69±0,73%). Такого ж характеру зміни виявлені при співставленні вмісту цих клітин у хворих на МДС з відсотком бластів в мієлограмі 5-20% (табл. 4).

Перевищення кількості пізніх апоптичних клітин лімфоцитарної популяції мало місце у осіб 1-ї (1,08±0,35%) та 3-ї (1,29±0,15%) підгруп, також тенденція виявлялась в 2-й підгрупі обстежених (0,68±0,09%) у

співставленні з контрольною групою (0,50±0,04%) (табл. 4). У хворих, які зазнали дії комплексу негативних факторів Чорнобильської катастрофи, відсоток annexin+PI+ лімфоцитів був достовірно вищим за показники непостраждалих осіб (табл. 4). Вміст таких лімфоцитів у пацієнтів 2-ї підгрупи також був вищим відносно 4-ї підгрупи (0,68±0,09% та 0,21±0,03%, відповідно).

У хворих, які постраждали внаслідок аварії, незалежно від варіанту МДС, виявлене суттєве зростання кількості некротичних лімфоцитів (2,10±0,53% та 2,56±0,64% проти 0,86±0,08% в групі контролю), в 2-й підгрупі тенденція була такою ж (1,03±0,14% порівняно з 0,86±0,08% в групі контролю) (табл. 4). В 4-й підгрупі значення цього показника було значно нижчим за нормативні і становило 0,54±0,11%. При порівнянні показників опромінених і неопромінених хворих, зміни були аналогічними змінам щодо ранніх апоптичних і

пізніх апоптичних лімфоцитів: відсоток некротичних лімфоцитів у постраждалих був достовірно вищим, ніж у непостраждалих осіб (табл. 4). Характер змін кількості некротичних лімфоцитів з урахуванням відсотку бластних клітин кісткового мозку відповідав змінам вмісту ранніх і пізніх гранулоцитів і у пацієнтів 2-ї підгрупи був вірогідно вищим щодо хворих 4-ї підгрупи ( $1,03 \pm 0,14\%$  та  $0,54 \pm 0,11\%$ , відповідно).

Узагальнюючи все вищевикладене, слід зазначити, що у хворих з різними варіантами МДС, залежно від вмісту бластних клітин в кістковому мозку (до 5% та рівнем бластів 5-20%) виявлені суттєві зміни як клініко-морфологічних показників, так і стану процесів апоптозу в елементах гемопоезу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ступінь морфологічних змін у обстежених хворих обумовлений підтипом МДС і є суттєво вищим при варіантах захворювання з наявністю 5-20% бластних клітин в кістковому мозку.

2. Кількість ранніх апоптичних і некротичних гранулоцитів у хворих з МДС, які зазнали дії комплексу негативних факторів Чорнобильської катастрофи, вірогідно перевищує показники неопромінених пацієнтів і поєднується зі зниженням вмісту пізніх апоптичних клітин гранулоцитарного паростка.

3. Вміст клітин лімфоцитарної популяції периферичної крові у хворих, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, по-

рівняно з неопроміненими пацієнтами, достовірно вищий, що може свідчити про вищу інтенсивність процесів апоптозу у даній категорії осіб.

4. У опромінених хворих варіанти МДС з нормальним відсотком бластних клітин в кістковому мозку (до 5%) характеризуються суттєвим зниженням кількості некротичних гранулоцитарних клітин і зростанням кількості ранніх апоптичних клітин лімфоцитарної популяції порівняно з варіантами МДС з 5-20% вмістом бластів в мієлограмі.

5. Для пацієнтів з МДС з відсотком бластних клітин в кістковому мозку до 5%, які не мали контакту з радіаційним фактором, притаманне суттєве зростання кількості ранніх апоптичних гранулоцитів і всіх категорій апоптичних лімфоцитів порівняно з варіантами МДС з надлишком бластів (5-20% в мієлограмі).

Виявлені особливості перебігу мієлодиспластичного синдрому у осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, дозволили поглибити знання щодо патогенетичних механізмів розвитку МДС, в тому числі - феномену неефективності гемопоезу. Подальші дослідження в даному напрямку є перспективними.

Автор висловлює щире подяку керівнику відділу клінічної імунології, д.мед.н., професору Базиці Дмитру Анатолійовичу та співробітникам відділу клінічної імунології - к.б.н. Ілленко Ірині Миколаївні та Мазніченко Оксані Леонідівні за допомогу при виконанні імунологічних досліджень у хворих на мієлодиспластичний синдром.

### Література

Новые представления о биологии миелодиспластических синдромов: усиленный апоптоз и роль цитокинов / А.Ража, С.Мандель, В.Шетти и др. // Гемат. и трансфуз. - 1999. - Т.44, №4. - С. 25-29.  
Apoptotic index by Annexin V flow cytometry: adjunct to morphologic and cytogenetic

diagnosis of myelodysplastic syndromes /H.Shakil, N.Merchant, I.GomChoroff, R.E.Hutchison // Cytometry. - 2001. - Vol.46, Issue 1. - P. 28-32.  
Fenaux P. Myelodysplastic syndromes // Haematol. Cell. Ther. - 1996. - Vol.38, №5. - P. 363-380.

Leukemia risks /N.Dainiak, J.K.Waselenko, J.O.Armitage et al. //Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). - 2003. - P. 473-496.  
Rosenfeld C., List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapy // Leukemia. - 2000. - Vol.14. - P. 2-8.

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА БОЛЬНЫХ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Любарец Т.Ф.

**Резюме.** Проанализированы особенности течения подтипов миелодиспластического синдрома (МДС) у лиц, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, и необлученных больных. Представлены результаты изучения особенностей процессов апоптоза с учетом теста с аннексином V в клетках периферической крови, что подтверждает наличие существенных изменений у больных с МДС, подвергшихся воздействию комплекса негативных факторов аварии на ЧАЭС, и обусловлены подтипом заболевания.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, морфологические изменения, костный мозг, периферическая кровь, апоптоз, аннексин V.

### CLINICAL PECULIARITIES AND APOPTOTIC FEATURES IN PERIPHERAL BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH OSTEOMYELOFIBROSIS AND LEUKOPENIAS

Lyubarets T.F.

**Summary.** Clinical and morphological peculiarities of osteomyelofibrosis (OMF) and leukemia's persons suffered after the Chernobyl NPPA and non irradiated persons are analyzed. Results of annexin V test investigations that allow estimation of the apoptotic intensity in peripheral blood granulocytes and lymphocytes of OMF and leucopenia patients were analyzed.

**Key words:** osteomyelofibrosis, leucopenia, morphologic changes, bone marrow, peripheral blood, apoptosis, annexin V, ionizing radiation.

УДК: 616.831-005:616.132.2-008.64:615.016.-02:577.11

## ПРЕДИКТОРИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З МАЛИМИ СТРУКТУРНИМИ АНОМАЛІЯМИ СЕРЦЯ

Осовська Н.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Проведений багатофакторний аналіз, статистична матриця якого включала 302 пацієнти з пролапсом мітрального клапана, аномальними хордами лівого шлуночка та їх поєднанням і 80 різних інструментальних показників. Виявлені та проаналізовані найбільш вагомі предиктори структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів з малими структурними серцевими аномаліями.

**Ключові слова:** малі структурні серцеві аномалії, пролапс мітрального клапана, аномальні хорди лівого шлуночка, предиктори структурно-функціональних порушень серця.

### Вступ

Серед малих структурних аномалій серця первинний пролапс мітрального клапана (ПМК) є найбільш поширеним і найбільш вивченим проявом синдрому дисплазії сполучної тканини (СДСТ). Аномальним хордам лівого шлуночка (АХЛШ) та їх поєднанню з іншими малими структурними серцевими аномаліями (МСАС), зокрема з ПМК, приділялося набагато менше уваги. У більшості пацієнтів МСАС характеризуються доброякісним перебігом, проте за їх наявності можливий розвиток серйозних ускладнень, таких як поступовий розвиток серцевої недостатності, судинні емболічні катастрофи, порушення ритму серця і, навіть, раптова смерть частіше за все аритмічного генезу.

Ризик важкого перебігу ПМК підвищує наявність аритмії. У ряді повідомлень наголошується, що шлуночкові аритмії і пароксизмальні надшлуночкові тахіаритмії при ПМК і АХЛШ виявляються з вищою частотою, ніж у осіб без МСАС [Ohki et al., 2001; Мартынов и др., 2000; Аникин, 2004].

Більшість авторів наявність аритмії та їх важкість, а також порушення гемодинаміки при ПМК пов'язують з наявністю та ступенем мітральної регургітації (МР) [Бай дурин, Бекенова, 2004; Singh et al., 2000; Mohty, Enriquez-Sarano, 2002]. У розвитку мітральної регургітації при ПМК істотне значення має міксоматозна дегенерація (МД) стулок, не виключається і фактор дилатації клапанного кільця та аномальної тракції папілярних м'язів [Piper, Halleman, 1996]. За даними ряду авторів, за наявності МР і ознак міксоматозної дегенерації у осіб з ПМК в 50-100 разів зростає ризик раптової смерті і частота таких ускладнень ПМК як інфекційний ендокардит та шлуночкові аритмії [Baker et al., 1998].

До теперішнього часу оцінка прогнозу проводилася переважно у пацієнтів з ПМК і не приділялося достатньої уваги іншим МСАС, зокрема АХЛШ. Не існує єдиної думки про зв'язок прогнозу при ПМК з різними ступенями пролабування, мітральної регургітації та аномальної тракції папілярних м'язів (АТПМ) і найбільш істотним специфічним маркером проявів системної дисплазії сполучної тканини в серці - міксоматозною дегенерацією клапанно-хордального апарату МК та, особливо, її ступенем. Не виявлені клініко-інструментальні предиктори несприятливого перебігу як ізольованих АХЛШ з різною топікою та властивостями, так і поєднання ПМК та АХЛШ.

Метою дослідження стало проведення детального аналізу виявлених симптомів та даних інструментальних дослід-

жень у пацієнтів з МСАС з оцінкою їх діагностичної та прогностичної значущості.

### Матеріали та методи

З метою оцінки значущості виявлених симптомів нами проведений багатофакторний аналіз з використанням множинної покрокової регресії (модуль "Multiple Regression" пакету StatSoft "Statistica" v. 6.0) [Дубров и др., 1998]. Для проведення багатофакторного аналізу була задіяна статистична матриця, яка включала 302 пацієнти (129 пацієнтів з аномальними хордами лівого шлуночка, 100 - з пролапсом мітрального клапана, 45 - з поєднанням ПМК і АХЛШ і 28 - здорових осіб), а також 80 різних інструментальних показників. В дослідження були включені пацієнти 15-26 років.

У якості незалежних предикторів розглядали маркери, які виявляли значущий ( $p < 0,05$ ) зв'язок із наявністю МСАС (вихідний параметр аналізу). Інформативність аналізу оцінювалась за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії, адекватність - за допомогою аналізу залишків (Residual Analysis) із розрахунком фактичного та критичного значення критерію Фішера і рівня значущості.

Для статистичної характеристики окремих незалежних предикторів використовували бета-коефіцієнт ( $\beta$ -коефіцієнт), який відображав силу впливу фактору на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний  $\beta$ -коефіцієнт свідчив за прямий, а негативний - за зворотний зв'язок).

Якісні показники, які характеризували наявність чи відсутність ознаки (наявність аномальних хорд, наявність пролапсу мітрального клапана, наявність стрій, гіпермобільності суглобів та ін.) кодувались методом простого кодування в балах, де 0 балів показував відсутність ознаки і, відповідно, 1 бал - її наявність. У разі якісних показників, які характеризували важкість порушень чи змін (важкість регургітації, МД тощо) проводилось рангове кодування, де 0 балів відображав відсутність порушень (змін), 1 бал - 1-у, 2 бали - 2-у і 3 бали - 3-у ступінь порушень (змін). Кількісні показники (ріст, вага, площа тіла та ін.) були представлені в числових величинах. Для останніх були розраховані критичні величини, які дозволяли з найбільшою долею інформативності прогнозувати МСАС (аналізувались величини, які відповідали медіані, 1-у і 3-у квартилю (25-у та 75-у персантилю, відповідно, величини показника).

Задіяні в багатофакторному аналізі показники отримувалися на підставі ехокардіографічного дослідження (ЕХОКГ), холтерівського моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) та добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ), варіабельності серцевого ритму (BCP), стандартної ЕКГ, показників дисперсії інтервалу Q-T, а також на підставі даних огляду та антропометричних вимірювань. Нормативи інструментальних показників були встановлені в контрольній групі. Референтні показники визначалися за величиною  $M \pm m$ . У якості вихідного параметру даного аналізу застосовували сумарний показник, який в балах відображував важкість структурно-функціональних порушень міокарда. Методика розрахунку показника наведена в таблиці 1.

Середній сумарний бал важкості структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із МСАС склав  $3,62 \pm 0,21$  (мінімальний - 0 і максимальний - 8 балів).

Крім  $\beta$ -коефіцієнту визначали силу впливу окремих показників на ступінь порушення структурно-функціонального стану міокарда, яку обчислювали як відсоток  $\beta$ -коефіцієнта аналізованого предиктора від загальної суми всіх  $\beta$ -коефіцієнтів.

### Результати. Обговорення

Як видно з рис. 1, де наведені показники з найбільшими  $\beta$ -коефіцієнтами, деяке значення для прогнозування змін стану міокарда з  $\beta$ -коефіцієнтом 1,33 та силою впливу 32,2% відіграла гіпотрофія м'язів, ріст більше 186 см з  $\beta$ -коефіцієнтом 1,17 та силою впливу 28,3%, та деформація грудної клітини з  $\beta$ -коефіцієнтом 1,12 та силою впливу 27,2%. Симптоми зап'ястя і великого пальця та інші аномалії рук, об'єднані в один параметр, мали силу впливу всього лише 5,1%, вплив інших антропо-фенотипічних маркерів на показники морфологічного і функціонального стану міокарда був практично відсутнім.

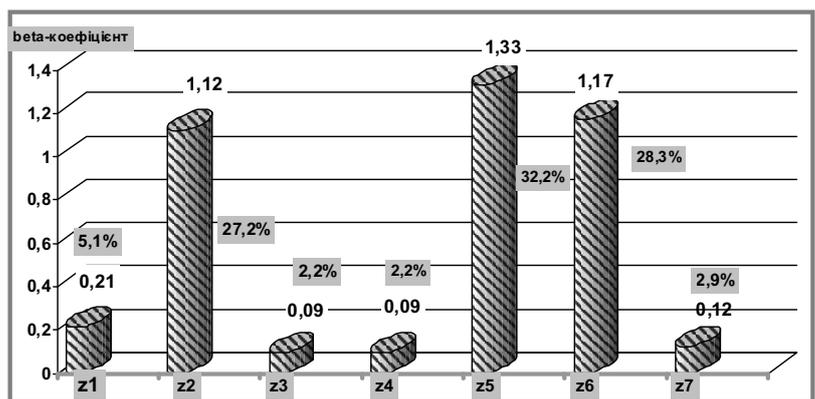
Аналіз електрокардіографічних показників у співставленні їх з морфо-функціональними характеристиками міокарда дозволив виявити найбільш значущі з них (рис. 2). Встановлено, що в якості ЕКГ-предиктори важкості структурно-функціональних порушень міокарда у хворих з МСАС слід розглядати: ЧСС  $\geq 85$  за 1 хв. ( $\beta$ -коефіцієнт - 2,27, сила впливу - 41,4%), наявність дифузних змін зубця Т в балах ( $\beta$ -коефіцієнт - 1,47, сила впливу - 26,8%), величину дисперсії Q-T в мс (критична величина -  $\geq 44$  мс) ( $\beta$ -коефіцієнт - 1,25, сила впливу - 22,8%). Вплив інших чинників (величини коригованого інтервалу Q-T в мс ( $\geq 440$  мс), наявності ЕКГ-феномену предекзитації (ознаки феномену WPW або CLC) в балах, наявності депресії сегменту ST у відведеннях  $V_5$ - $V_6$  в

**Таблиця 1.** Методика розрахунку сумарного показника, який характеризував важкість структурно-функціональних порушень міокарда при МСАС.

Показник	Бал	Показник	Бал
КДІ $< 75$ мм/м <sup>2</sup> (кінцевий діастолічний індекс)	0	КДІ $\geq 75$ мм/м <sup>2</sup>	1
КСІ $< 37$ мм/м <sup>2</sup> (кінцевий систолічний індекс)	0	КСІ $\geq 37$ мм/м <sup>2</sup>	1
іММЛШ $< 110$ г (індекс маси міокарда лівого шлуночка)	0	іММЛШ $\geq 110$ г	1
іЛП $< 21$ мм/м <sup>2</sup> (індекс лівого шлуночка)	0	іЛП $\geq 21$ мм/м <sup>2</sup>	1
ВТС $\geq 0,28$ (відносна товщина стінки)	0	ВТС $< 0,28$	1
Рла $< 20$ мм рт. ст. (тиск в легеневій артерії)	0	Рла $\geq 20$ мм рт. ст.	1
СІ $\geq 2,5$ мл*хв/м <sup>2</sup> (серцевий індекс)	0	СІ $< 2,5$ мл*хв/м <sup>2</sup>	1
ФВ $\geq 50\%$ (фракція викиду)	0	ФВ $< 50\%$	1
Vcf $\geq 1,1$ , с <sup>-1</sup> (швидкість циркулярного скорочення)	0	Vcf $< 1,1$ , с <sup>-1</sup>	1
Нормальний ТМК (трансмітральний кровотік)	0	Порушений ТМК	1

балах) був незначним і не перевищував 4,0%.

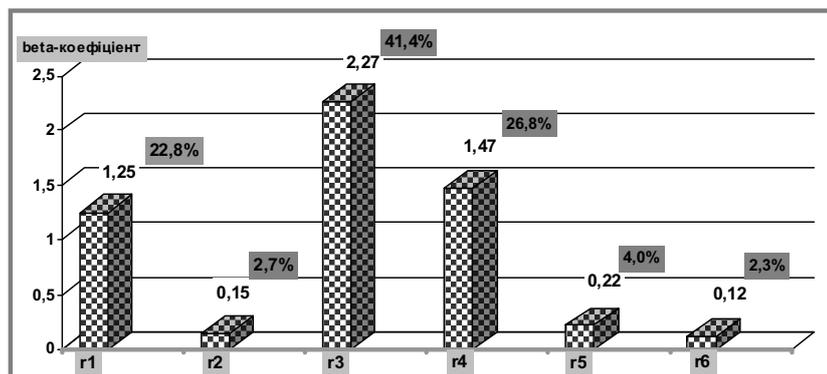
Роль частоти серцевих скорочень в розвитку і прогресуванні серцево-судинних захворювань доведена у ряді багатоцентричних досліджень, що знайшло відображення в Консенсусі Робочої групи по ЧСС Європейської спілки кардіологів (серпень 2007 р.), де було вказано, що ЧСС - це незалежний фактор ризику кардіоваскулярної захворюваності і смертності, що диктує необхідність його модифікації. Прогностичне значення ЧСС і необхідність його зменшення повинні серйозно розглядатися в Керівництві по лікуванню серцево-судинних захворювань [Kim Fox et al., 2007].



**Рис 1.** Незалежні антропо-фенотипічні предиктори структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із МСАС.

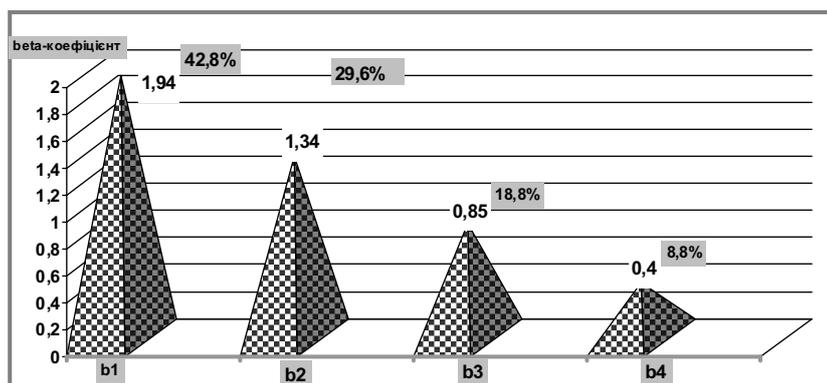
**Примітка:** 1. z1 - наявність аномалій рук в балах, z2 - наявність деформації грудної клітки в балах, z3 - наявність підшкірних вузликів в балах, z4 - наявність ангіопатій при обстеженні очного дна в балах, z5 - наявність гіпотрофії м'язів в балах, z6 - ріст в см (критична величина -  $\geq 186$  см) і z7 - наявність діагональної борозни мочки вуха в балах;

2. тут і наступних рис. % відображають силу впливу окремих предикторів на тяжкість порушень структурно-функціонального стану міокарда (розраховані як частка від  $\beta$ -коефіцієнту предиктора до суми всіх  $\beta$ -коефіцієнтів).



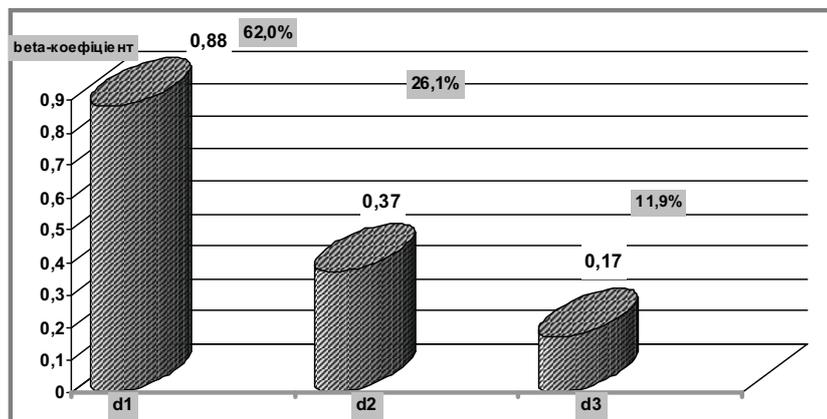
**Рис. 2.** Незалежні ЕКГ-предиктори структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із МСАС.

**Примітка:** 1. a1 - величина дисперсії Q-T в мс (критична величина -  $\geq 44$  мс), a2 - величина коригованого інтервалу Q-T в мс ( $\geq 440$  мс), a3 - ЧСС ( $\geq 85$  за 1 хв), a4 - наявність дифузних змін зубця Т в балах, a5 наявність ЕКГ-феномену передекзитації (ознаки феномену WPW або CLC) в балах, a6 - наявність депресії сегменту ST у відведеннях (V4)V5-V6 в балах.



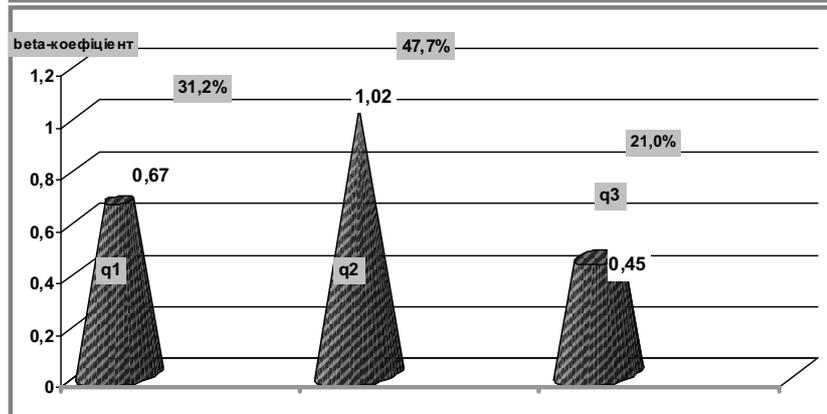
**Рис. 3.** Незалежні ЕхоКГ-предиктори структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із МСАС.

**Примітка:** 1. b1 - ступінь міксоматозної дегенерації стулок МК в балах, b2 - наявність множинних аномальних хорд лівого шлуночка в балах, b3 - ступінь мітральної регургітації в балах, b4 - наявність поперечно-серединної локалізації аномальних хорд лівого шлуночка в балах.



**Рис. 4.** Незалежні інструментальні предиктори структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із МСАС (для показників холтерівського моніторингу ЕКГ).

**Примітка:** 1. d1 - величина середньо-добової ЧСС ( $\geq 85$  за 1 хв), d2 - величина добової кількості шлуночкових екстрасистол (критична величина  $\geq 760$  за добу), d3 - максимальна тривалість патологічного зміщення сегменту ST у хв. ( $\geq 20$  хв).

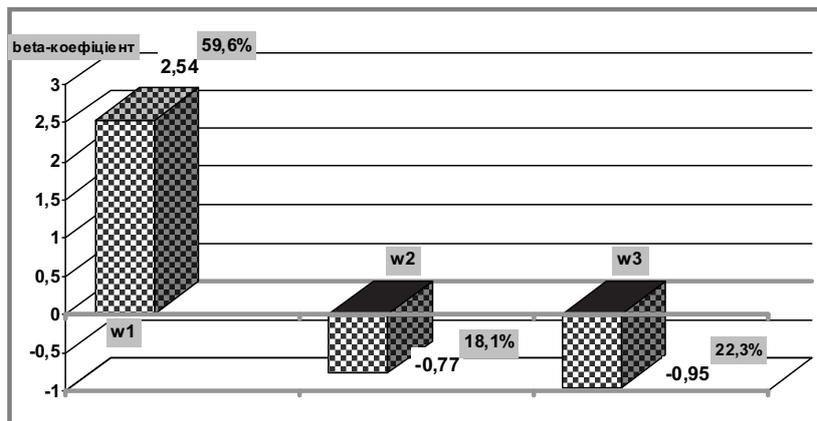


**Рис. 5.** Незалежні інструментальні предиктори структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із МСАС (для показників ДМАТ).

**Примітка:** 1. q1 - швидкість ранішнього підйому систолічного артеріального тиску (критична величина  $\geq 10,0$  мм рт.ст. за 1 год.), q2 - величина добової варіабельності систолічного артеріального тиску в мм рт.ст. ( $\geq 12,0$  мм рт.ст.), q3 - швидкість ранішнього підйому діастолічного артеріального тиску (критична величина  $\geq 8,0$  мм рт.ст. за 1 год.).

Дифузні зміни зубця Т свідчать про погіршення кровопостачання міокарда лівого шлуночка хронічного характеру,

очевидно, внаслідок первинної сполучнотканинної дисплазії структур серця, в тому числі й коронарних судин, які можуть



**Рис 6.** Незалежні інструментальні предиктори структурно-функціональних порушень міокарда у хворих із MCAC (для показників варіабельності серцевого ритму).

**Примітка:** 1. w1 - величина LF/HF в ум. од. (критична величина  $\geq 2,29$  ум. од.), w2 - величина RMSSD в мс ( $\leq 39,5$  мс), w3 - величина HF в мс ( $\leq 560$  мс).

мати зміненою не тільки топографію, а й диспластичну структуру стінки з підвищеною чутливістю до катехоламінів, тощо. Крім того, у виникненні дифузних змін в міокарді відіграють певну роль дисметаболичні процеси, такі як нестача мікроелементів, в тому числі і магнію. Гемодинамічні ефекти MCAC на фоні первинного СДСТ можуть призводити до дилатації порожнини ЛШ з витонченням його стінки, що також може спричиняти дифузні зміни в міокарді.

Дисперсія інтервалу Q-T зазвичай розглядається як критерій порушення процесів реполяризації в міокарді і передвісник розвитку порушень серцевого ритму. Проте наявність кореляційного зв'язку цього показника з функціональним станом міокарда може свідчити про певну роль порушень процесів реполяризації в розвитку міокардіальної недостатності.

Найбільш впливовим показником, який мав прогностичну значущість щодо структурно-функціональних змін в серці була ступінь міксоматозної дегенерації стулок МК.

При  $\beta$ -коефіцієнті 1,94 сила впливу цього показника складала 42,8%. Міксоматозна дегенерація клапанно-хордального апарату є маркером значущих диспластичних змін з боку сполучнотканинного каркасу серця, тому ступінь МД відображає ступінь цих змін. Ступінь мітральної регургітації також виявилася впливовим на структури міокарда показником ( $\beta$ -коефіцієнт 0,84, сила впливу 18,8%), що можна було припустити, зважаючи на те, що МД є основною причиною МР. Крім того, задіяність та значущість МД стулок МК у порушеннях геометрії серця та гемодинаміки було відображено в наявності кореляцій між ступенем МД та ступенем пролабування МК ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ), ступенем мітральної регургітації ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), величиною кільця МК ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ), ступенем аномальної тракції папілярних м'язів ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) з шлуночковими екстрасистолами високих градацій ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ) епізодами шлуночкових тахікардій ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), сумарною тривалістю ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ) та максимальним ступенем депресії сегменту ST на електрокардіограмі ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ) індексом кінцево-діастолічного тиску ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ )

та фракцією викиду лівого шлуночка ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ). Тісний ступінь залежності вищеперерахованих показників структури і функцій серця свідчить про суттєву прогностичну значущість ступеня МД стулок мітрального клапана в прогнозуванні структурно-функціональних змін з боку серця у пацієнтів з первинним ПМК, що й було підтверджено за допомогою багатофакторного аналізу.

Аналіз значущості наявності і характеру АХЛШ в зміні морфо-функціональних параметрів міокарда висвітлює їх певну роль з різною силою впливу (рис. 3). Вельми істотне значення мало наявність множинних АХЛШ ( $\beta$ -коефіцієнт - 1,34, сила впливу - 29,6%). Поодинокі незмінні АХ різної топії не спричиняли істотного впливу на гемодинамічні показники за винятком середньої локалізації АХЛШ, частка впливу яких складала 8,8%. Отже, наявність ПМК з МД та його ступінь, а також АХЛШ, особливо множинних, у вигляді ізольованого прояву MCAC або у поєднанні обтяжує перебіг патологічного процесу в серці при СДСТ і може сприяти погіршенню функціонального стану міокарда.

Оцінка впливу показників ХМЕКГ на стан міокарда (рис. 4) показала, що найбільш значущими в цьому відношенні виявилися середньодобова величина ЧСС (критична величина більше 85 скорочень за 1 хв.), добова кількість шлуночкових екстрасистол ( $\geq 760$  за добу) і максимальна тривалість патологічного зміщення сегменту ST (критична величина більше 20 хвилин). Сила впливу цих показників складала відповідно 62,0%, 26,1% і 11,9%. Вплив інших показників ХМЕКГ на стан міокарда був неістотним.

Як і при аналізі ЕКГ спокою, так і при добовому моніторингу ЕКГ досить значущим за силою впливу виявилася збільшення ЧСС, що сприяє укороченню діастолі і погіршенню кровопостачання міокарда з подальшими структурними і функціональними порушеннями. Про погіршення кровопостачання міокарда свідчив і достатньо високий ступінь впливу (11,9%) тривалості патологічного зміщення сегменту ST, що корелювало як з ЧСС, так і з величиною ФВ ( $r=0,59$  і  $-0,48$  відповідно,  $p<0,01$ ).

Хоча АТ у обстежених пацієнтів в стані спокою, як правило, не перевищував 140/90 мм рт. ст., проте у 40 (14,6%) з них спостерігалася помірна "гіпертонія білого халата", що могло бути обумовленим активацією автономної нервової системи (АНС). Тому для об'єктивнішої уяви про величину АТ і про його вплив на можливий прогноз пацієнтів з MCAC в зв'язку з негативною дією АГ на структурно-функціональні характеристики міокарда, ми провели всім обстеженим добовий моніторинг АТ. Шляхом багатофакторного аналізу встановлено, що зі всіх показників ДМАТ найбільший вплив на стан міокарда у пацієнтів з MCAC чинили (рис. 5) не середні величини АТ, а наступні показники: добова варіабельність систолічного артеріального тиску (АТ) (критична величина  $\geq 12$

мм рт. ст.), швидкість ранішнього підйому систолічного АТ ( $\geq 10$  мм рт. ст.) і швидкість ранішнього підйому діастолічного АТ (критична величина  $\geq 8$  мм рт. ст. за 1 ч). Сила впливу цих показників була відповідно 47,7%; 31,2% і 21,0%.

Враховуючи істотну роль в клінічній картині вегето-судинних проявів, проведено визначення ВСР. Відмічена гіперсимпатикотонія у більшості обстежених пацієнтів знайшла своє відображення і при багатофакторному аналізі (рис. 6). Визначальне значення щодо впливу на стан міокарда мали три показники ВСР: показник вегетативного дисбалансу - збільшення відношення LF/HF (критична величина  $\geq 2,29$ ), що підтверджувало наявність гіперсимпатикотонії, і зменшення величин показників, що відображають тонус парасимпатичної нервової системи: величини HF (критична величина  $\leq 560\text{мс}^2$ ) і RMSSD ( $\geq 39,5\text{мс}$ ). Отже, гіперсимпатикотонія у пацієнтів з МСАС обумовлена не тільки можли-

вим безпосереднім підвищенням тону симпатичної НС, але і зниженням тону парасимпатичної НС, і впливає певним чином на функціональний стан міокарда з силою впливу відповідно 59,6%; 22,3% і 18,1%.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В процесі поетапного багатофакторного аналізу були встановлені інструментальні предиктори порушень структурно-функціонального стану міокарда і виявлена сила впливу цих предикторів.

Прогноз пацієнтів з МСАС залежить не тільки від стану систолічної та діастолічної функції серця, але й від наявності та структури порушень серцевого ритму, що є подальшим напрямком роботи над проблемою малих структурних серцевих аномалій.

### Література

- Аникин В.В. Значение холтеровского мониторинга для оценки эффективности лечения аритмий у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана //Вестник аритмологии. - 2004. - №32 (Приложение от 28.05.2004). - С. 21.
- Байдурин С.А., Бекенова Ф.К. Первичный пролапс митрального клапана у подростков //Мед. всевіт. - 2004. - №1. - С. 60-63.
- Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы. - М.: Финансы и статистика, 1998. - 352 с.
- Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема / Мартынов А.И., Смулевич А.В., Степура О.Б. и др. //Тер. арх. - 2000. - №10. - С. 27-30.
- Floppy mitral valve chordae tendinae: histopathologic alterations /Baker P.B., Bansal G., Boudoulas H. et al. // Hum.Pathol. - 1998. - Vol.19. - P. 507-512.
- Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease /Kim Fox, J.S.Borer, A.J.Camm et al. //J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol.50. - P. 823-830.
- Mohty D., Enriquez-Sarano M. The long-term outcome of mitral valve prolapse //Curr. Cardiol. Rep. - 2002. - Vol.4. - P. 104-110.
- The site of mitral valve prolapse is a predictor of atrial fibrillation /R.Ohki, K.Yamamoto, M.Okayama, M.Monaka // Asmer. J. Cardiol. - 2001. - Vol.88. - P. 811-813.
- Pieper G., Hallems M. Significance of TEE in detection of mitral regurgitation severity //Eur. Heart. J. - 1995. - Vol.16. - P. 232.
- Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: risk factors for development, progression and need for mitral valve surgery /R.J.Singh, R.Capucci, R.Kramer-Fax, M.J. Roman //Am. J. Med. - 2000. - Vol.85. - P. 193-198.

### ПРЕДИКТОРЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ СТРУКТУРНЫМИ СЕРДЕЧНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Осовская Н.Ю.

**Резюме.** Проведен многофакторный анализ, статистическая матрица которого включала 302 пациента с пролапсом митрального клапана, аномальными хордами левого желудочка и их сочетанием и 80 разных инструментальных показателей. Выявлены и проанализированы наиболее весомые предикторы аритмий у пациентов с малыми структурными сердечными аномалиями.

**Ключевые слова:** малые структурные сердечные аномалии, пролапс митрального клапана, аномальные хорды левого желудочка, предикторы структурно-функциональных изменений миокарда, многофакторный анализ.

### PREDIKTORS OF STRUCTURALLY FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIUM FOR PATIENTS WITH MINOR HEART ANOMALIES

Osovskaya N.Yu.

**Summary.** A multivariable analysis, the statistical matrix of which included 302 patients with mitral valve prolapse, abnormal ventricular chords of the left ventricle and their combination and 86 different instrumental indexes, is conducted. Exposed and analysed most ponderable prediktors of arrhythmias for patients with minor heart anomalies.

**Key words:** minor heart anomalies, mitral valve prolapse, abnormal ventricular chordae, prediktors of structurally functional changes, multivariable analysis.

УДК: "715":612.015.036:617.53:617.582

### НОВІ ПОГЛЯДИ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ РАНЬОЇ МОБІЛІЗАЦІЇ У ХВОРИХ З МЕДІАЛЬНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ШИЙКИ СТЕГНА

Синюченко Ю.Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

мм рт. ст.), швидкість ранішнього підйому систолічного АТ ( $\geq 10$  мм рт. ст.) і швидкість ранішнього підйому діастолічного АТ (критична величина  $\geq 8$  мм рт. ст. за 1 ч). Сила впливу цих показників була відповідно 47,7%; 31,2% і 21,0%.

Враховуючи істотну роль в клінічній картині вегето-судинних проявів, проведено визначення ВСР. Відмічена гіперсимпатикотонія у більшості обстежених пацієнтів знайшла своє відображення і при багатофакторному аналізі (рис. 6). Визначальне значення щодо впливу на стан міокарда мали три показники ВСР: показник вегетативного дисбалансу - збільшення відношення LF/HF (критична величина  $\geq 2,29$ ), що підтверджувало наявність гіперсимпатикотонії, і зменшення величин показників, що відображають тонус парасимпатичної нервової системи: величини HF (критична величина  $\leq 560$  мс<sup>2</sup>) і RMSSD ( $\geq 39,5$  мс). Отже, гіперсимпатикотонія у пацієнтів з МСАС обумовлена не тільки можли-

вим безпосереднім підвищенням тону симпатичної НС, але і зниженням тону парасимпатичної НС, і впливає певним чином на функціональний стан міокарда з силою впливу відповідно 59,6%; 22,3% і 18,1%.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В процесі поетапного багатофакторного аналізу були встановлені інструментальні предиктори порушень структурно-функціонального стану міокарда і виявлена сила впливу цих предикторів.

Прогноз пацієнтів з МСАС залежить не тільки від стану систолічної та діастолічної функції серця, але й від наявності та структури порушень серцевого ритму, що є подальшим напрямком роботи над проблемою малих структурних серцевих аномалій.

### Література

- Аникин В.В. Значение холтеровского мониторинга для оценки эффективности лечения аритмий у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Вестник аритмологии. - 2004. - №32 (Приложение от 28.05.2004). - С. 21.
- Байдурин С.А., Бекенова Ф.К. Первичный пролапс митрального клапана у подростков // Мед. всевіт. - 2004. - №1. - С. 60-63.
- Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы. - М.: Финансы и статистика, 1998. - 352 с.
- Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема / Мартынов А.И., Смулевич А.В., Степура О.Б. и др. // Тер. арх. - 2000. - №10. - С. 27-30.
- Floppy mitral valve chordae tendinae: histopathologic alterations / Baker P.B., Bansal G., Boudoulas H. et al. // Hum. Pathol. - 1998. - Vol.19. - P. 507-512.
- Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease / Kim Fox, J.S. Borer, A.J. Camm et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol.50. - P. 823-830.
- Mohty D., Enriquez-Sarano M. The long-term outcome of mitral valve prolapse // Curr. Cardiol. Rep. - 2002. - Vol.4. - P. 104-110.
- The site of mitral valve prolapse is a predictor of atrial fibrillation / R. Ohki, K. Yamamoto, M. Okayama, M. Monaka // Asmer. J. Cardiol. - 2001. - Vol.88. - P. 811-813.
- Pieper G., Hallems M. Significance of TEE in detection of mitral regurgitation severity // Eur. Heart. J. - 1995. - Vol.16. - P. 232.
- Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: risk factors for development, progression and need for mitral valve surgery / R. J. Singh, R. Capucci, R. Kramer-Fax, M. J. Roman // Am. J. Med. - 2000. - Vol.85. - P. 193-198.

### ПРЕДИКТОРЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ СТРУКТУРНЫМИ СЕРДЕЧНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Осовская Н.Ю.

**Резюме.** Проведен многофакторный анализ, статистическая матрица которого включала 302 пациента с пролапсом митрального клапана, аномальными хордами левого желудочка и их сочетанием и 80 разных инструментальных показателей. Выявлены и проанализированы наиболее весомые предикторы аритмий у пациентов с малыми структурными сердечными аномалиями.

**Ключевые слова:** малые структурные сердечные аномалии, пролапс митрального клапана, аномальные хорды левого желудочка, предикторы структурно-функциональных изменений миокарда, многофакторный анализ.

### PREDIKTORS OF STRUCTURALLY FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIUM FOR PATIENTS WITH MINOR HEART ANOMALIES

Osovskaya N. Yu.

**Summary.** A multivariable analysis, the statistical matrix of which included 302 patients with mitral valve prolapse, abnormal ventricular chords of the left ventricle and their combination and 86 different instrumental indexes, is conducted. Exposed and analysed most ponderable prediktors of arrhythmias for patients with minor heart anomalies.

**Key words:** minor heart anomalies, mitral valve prolapse, abnormal ventricular chordae, prediktors of structurally functional changes, multivariable analysis.

УДК: "715":612.015.036:617.53:617.582

### НОВІ ПОГЛЯДИ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ РАНЬОЇ МОБІЛІЗАЦІЇ У ХВОРИХ З МЕДІАЛЬНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ШИЙКИ СТЕГНА

Синюченко Ю.Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Проводилась реабілітація 104 хворих із медіальними переломами шийки стегна по запропонованій методиці. Результати порівнювались із контрольною групою пацієнтів, що лікувались звичайним методом ранньої мобілізації.

**Ключові слова:** перелом, шийка стегна, м'язевий тонус, контрактура, лікувальна гімнастика.

## Вступ

Загальновідомо, що оптимальним методом лікування хворих із медіальними переломами шийки стегна є оперативне втручання шляхом остеометалосинтезу або ендопротезування кульшового суглобу, що дає змогу рано активізувати хворого і попередити виникнення ускладнень, пов'язаних із гіподинамією.

Але у випадках, коли з ряду об'єктивних чи суб'єктивних причин оперативне втручання не виконується, хворі лікуються за методикою ранньої мобілізації для збереження життя та попередження ускладнень гіпостатичного характеру. При цьому методі лікування переломи не зростаються. Метод ранньої мобілізації передбачає накладання системи скелетного витягу або деротаційного чобітка в ранньому післятравматичному періоді з використанням лікувальної фізкультури, масажу та інших фізичних методів лікування. Після зняття системи скелетного витягу або деротаційного чобітка хворий може сідати з опущеними ногами, вимушений адаптуватись до вертикального положення і при задовільному соматичному стані пересуватись за допомогою милиць без навантаження на травмовану кінцівку. Як правило, час між моментом травми та можливістю пересування за допомогою милиць становить 2-3 місяці. За цей час виникає загроза гіпостатичних пневмоній, пролежін, ускладнень зі сторони серцево-судинної та інших систем організму [Комаров, 1996; Львов і др., 1976; Малова, 1985]. Спостерігається м'язева атрофія, обмеження рухів в суглобах, посилюються явища остеопорозу. Недостатнє застосування фізичних факторів лікування, яке має місце на практиці, сприяє розвитку перерахованих патологічних змін.

Метою дослідження є якісно новий підхід до проведення методу ранньої мобілізації для зменшення ускладнень гіпостатичного характеру у хворих із медіальними переломами шийки стегна.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходились 136 хворих з медіальними переломами шийки стегна. Основну групу склали 104 хворих, яким проводилась реабілітація за запропонованою методикою і 32 хворих - контрольну групу. Лікування хворих контрольної групи проводилось за допомогою скелетного витягу та деротаційного чобітка. Термін спостереження - 3 роки. Пацієнти основної групи розподілились на 2 підгрупи: із свіжими (65 хворих) та із застарілими медіальними переломами шийки стегна (39 хворих). У хворих із застарілими переломами шийки стегна давність травми становила від 6 місяців до 9 років.

Вік хворих коливався від 60 років до 92 років. Основним видом пошкодження у пацієнтів основної групи був трансцервікальний перелом (43,3%), рідше спостерігались базоцервікальні (29,8%) та субкапітальні переломи (26,9%).

В переважній кількості хворих із застарілими перелома-

ми шийки стегна відмічалось формування хибного суглобу (56,4%), в 10,3% діагностовано асептичний некроз голівки, в інших випадках (33,3%) стан трактувався як сповільнена консолідація [Трубников, 1986]. До останньої групи відносились хворі, давність травми яких сягала близько 1 року.

Всі 104 хворих основної групи мали супутню патологію.

В залежності від ступеня вираженості супутньої патології хворі були розподілені на три групи. У пацієнтів I групи важкість стану зумовлений, в основному, за рахунок супутньої патології, II групи - за рахунок травми, супутня патологія в стадії компенсації; у хворих III групи супутня патологія у фазі стійкої ремісії.

Загострення супутньої патології внаслідок травми відбулось у 50 пацієнтів (77,0%) із свіжими переломами шийки стегна; із них - у 19 хворих із I групи, 28 хворих із II і 3 хворих із III групи. Всім хворим проводилась корекція виниклих загострень за загальноприйнятими методиками.

У пацієнтів I групи проводилась корекція порушень органів і систем. Застосовувалась лікувальна фізкультура в лежачому положенні, яка в залежності від стану серцево-судинної системи проводилась у вигляді трьох рівнів. Вівся протокол на кожне заняття: 1) опитування хворого; 2) клінічний огляд; 3) вимірювання А/Т до і після заняття; 4) підрахунок пульсу на променевій, сонній або скроневій артерії перед початком заняття, через кожні 5 хв., а також після заняття; 6) ЕКГ контроль; 7) тип реакції на навантаження

(фізіологічна, проміжна, патологічна). При появі двох останніх типів реакції припиняли заняття, проводили клінічний огляд хворого, реєстрували ЕКГ. Потім припиняли тимчасово фізичні навантаження, або зменшували їх рівень. При 1 рівні навантажень проводились рухи в суглобах верхніх кінцівок, в дистальних сегментах нижніх кінцівок, ізометричні напруження крупних м'язевих груп, дихальні вправи. При адекватній реакції серцево-судинної системи через 2-3 дні комплекс вправ повторювали і в другій половині дня. Тривалість занять 10-12 хвилин. При відсутності больового синдрому в ділянці серця, важких порушень ритму, задишки в спокої або при мінімальних рухах та адекватній реакції пульсу і А/Т хворим призначались фізичні вправи 2 рівня (приблизно на 4-5 день). Метою цього етапу реабілітації є боротьба з гіпокінезією в умовах постільного режиму та підготовка хворого до більш високого рівня фізичної активності. Виконувались фізичні навантаження із попереднього рівня, застосовувались рухи в суглобах здорової кінцівки, масаж грудної клітки. При 3 рівні, який призначався приблизно на 10-11 день, хворим дозволялось сідати в ліжку з опущеними ногами на 5-10 хвилин (1-2 рази в день). Контролювали стан серцево-судинної системи, призначалась лікувальна фізкультура в сидячому положенні, масаж грудної клітки, верхніх кінцівок. Внаслідок застосування даної методики реабілітації покращилась фізична активність у всіх хворих, а 5 пацієнтів (23,8%) із I групи

були переведені в II групу, де їм проводилась ортопедична корекція і хворі могли пересуватись за допомогою "Пристрою для пересування хворих з медіальними переломами шийки стегна".

Хворим II групи проводилась ортопедична корекція з обов'язковою корекцією супутньої патології, застосовувалась лікувальна фізкультура, масаж, елетропроцедури, магнітотерапія. Метою застосування фізичних методів лікування було підвищення сили верхніх та нижніх кінцівок, покращення рухів в суглобах, ліквідація больового синдрому. Хворі II та III групи пересувались за допомогою "Пристрою для пересування хворих з медіальними переломами шийки стегна" та "Приліжково реабілітаційного комплексу". Пацієнти контрольної групи лікувались за допомогою скелетного витягу та деротаційного чобітка. Корекція супутньої патології проводилась аналогічно з основною групою.

Хворі із застарілими переломами шийки стегна також розподілені на три групи в залежності від ступеня вираженості супутньої патології. Лікування їх проводилось наступним чином. Пацієнтам I групи проводилась корекція супутньої патології, підбирався індивідуальний руховий режим [Яворовенко, Шевчук, 2003]. При цьому пересуватись дозволялось лише 4 хворим із цієї групи. Інші пацієнти із-за важкості загального стану виконували рухові вправи в ліжку під контролем характеристик пульсу, А/Т, ЕКГ обстеження. У 3 хворих були пролежани, які лікувались за звичайною методикою.

Хворим II групи із застарілими переломами шийки стегна також проводилась корекція супутньої патології, підбирався індивідуальний руховий режим, який на відміну від попередньої групи був більш інтенсивним. Так 7 хворих (17,9%) могли пересуватись на милицях, 6 хворих (15,4%) - за допомогою "ходунів". Інші хворі (66,7%) самостійно пересуватись не могли. Це було пов'язано із станом травмованого суглобу. Саме для реабілітації цих хворих застосовували наступну методику. При достатній силі верхніх кінцівок та нормальній адаптації до вертикального положення реабілітацію хворих проводили за допомогою "Приліжкового реабілітаційного комплексу (ПРК)" (деклараційний патент №7818). Реабілітація з використанням ПРК проводилась 14 хворим. "Приліжковий реабілітаційний комплекс" містить дві П - подібні рами, що розміщені паралельно одна одній та стійки для кріплення рам. За допомогою стійок ПРК кріпиться до підлоги. Встановлення цього пристрою біля ліжка пацієнта дає хворому змогу безпечно здійснювати ходу, опираючись обома руками на рами пристрою. Це хворий може робити сам, без сторонніх осіб. Стационарне положення ПРК робить опору та ходу більш безпечними, ніж за допомогою милиць та "ходунів". Спочатку хворі проходили лише відстань одного периметру. При цьому контролювався стан серцево-судинної системи (ЕКГ, вимірювання А/Т, аускультация серця, визначення характеристик пульсу, суб'єктивні відчуття). Через 6-7 днів при задовільному стані серцево-судинної системи пацієнти проходили два периметри ПРК. В подальшому хворі могли проходити цю відстань 2-3 разу на добу і користуватись милицями.

При недостатній адаптації до вертикального положення та силі верхніх кінцівок застосовували "Пристрій для пересу-

вання хворих з медіальними переломами шийки стегна" (деклараційний патент №7817). Він містить корпус, сидіння, колеса і рухається завдяки поперемінним рухів нижніх кінцівок по поверхні підлоги. При цьому включаються в рухи непошкоджені сегменти нижніх кінцівок, що значно покращує процес реабілітації. В перші дні деяким хворим була потрібна стороння допомога при користуванні пристроєм, в подальшому вони могли здійснювати пересування самостійно. За допомогою даного пристрою проводили реабілітацію 13 хворих. Пристрій застосовували від 1 до 3 разів на добу в залежності від загального стану пацієнта. Пересування здійснювалось в межах кімнати, сумарна відстань сягала від 20 до 70 м на добу. Після цього переходили до другого етапу реабілітації із застосуванням ПРК за вищеписаною методикою. Після другого етапу 10 хворих (76,9%) могли користуватись милицями.

У всіх хворих застосовували фізичні методи лікування: ЛФК, масаж, електропроцедури, магнітотерапія, теплові процедури, УФО. В ранньому посттравматичному періоді з метою подолання больового синдрому використовували електрофорез новокаїну, лідокаїну. Особливе значення приділялось дії фізичних факторів на сідничні м'язи, оскільки при переломах шийки стегна спостерігається зниження тону м'язів пельвіо-трохантерної групи м'язів внаслідок більш високого стояння великого вертлуга. З цією метою використовували масаж, електростимуляцію [Афанасьєва і др., 2006; Комаров, 1988; Старикова, 1977].

**Результати. Обговорення**

Найближчі результати лікування оцінювали через 6 міс., 1 рік, віддалені - більше 1 року. Критеріями оцінки слугували: ступінь вираженості больового синдрому, рухи в суглобах кінцівок, ступінь атрофії, можливість пересування, соціально-побутова адаптація. Результати лікування оцінювались як добрі, задовільні, незадовільні. Добрим результатом лікування вважали: відсутність болю або незначна біль в зоні травматичного пошкодження, відсутність обмежень рухів в суглобах кінцівок (рухи в травмованому суглобі не враховувались), відсутність атрофії м'язів, можливість пересуватись за допомогою милиць в межах квартири.

Задовільним результатом лікування вважали: помірна біль в кульшовому суглобі, обмеження рухів хоча б в одному суглобі кінцівок до 30%, ступінь атрофії м'язів стегна, або гомілки пошкодженої кінцівки до 25% (коефіцієнт атрофії <0,25), ступінь атрофії інших сегментів кінцівок до 20%, можливість пересування лише за допомогою "ходунів", "Приліжко-

**Таблиця 1.** Розподіл хворих основної і контрольної групи в залежності від ступеня вираженості супутньої патології.

Група	Основна група		Контрольна група	
	абсол. число	%	абсол. число	%
I	23	22,1	8	25,0
II	49	47,1	15	46,9
III	32	30,8	9	28,1
Всього	104	100	32	100

**Таблиця 2.** Порівняння результатів лікування хворих основної та контрольної груп в найближчому та віддаленому періоді.

Результат	Період							
	Найближчий (6-12 міс)				Віддалений (більше 1 року)			
	Основна група		Контр. група		Основна група		Контр. група	
	Кільк. хв.	%	Кільк. хв.	%	Кільк. хв.	%	Кільк. хв.	%
Добрий	47	45,2	9	28,1	51	49,0	10	31,3
Задовільний	41	39,4	12	37,5	40	38,5	12	37,4
Незадовільний	16	15,4	11	34,4	13	12,5	10	31,3
Всього	104	100	32	100	104	100	32	100

**Таблиця 3.** Ускладнення у пацієнтів основної та контрольної групи із медіальними переломами шийки стегна.

Ускладнення	Основна група		Контрольна група	
	кільк. хв.	%	кільк. хв.	%
Пневмонія	3	2,9	3	9,4
Пролежні	17	16,3	8	25,0
Тромбофлебіт	2	1,9	2	6,3
Всього	22	21,1	13	40,7

вого реабілітаційного комплексу" (ПРК) або "Пристрою для пересування хворих із медіальними переломами шийки стегна" (ППХ).

Незадовільним результатом вважали: наявність сильного болю, обмеження рухів у двох і більше суглобах кінцівок понад 25% у кожному, ступінь атрофії м'язів стегна, або гомілки пошкодженої кінцівки більше 25% коефіцієнт атрофії >0,25), ступінь атрофії м'язів інших сегментів кінцівок понад 20%, неможливість пересування, хворі знаходяться на ліжковому режимі.

Найближчі результати лікування: добрі у 47 хворих (45,2%), задовільні - у 41 хворого (39,4%), незадовільні - у 16 хворих (15,4%). Віддалені результати реабілітації хворих: добрі - у 51 хворого (49,0%), задовільні - у 40 хворих (38,5%), незадовільні - у 13 хворих (12,5%).

Порівняли результати лікування із хворими контрольної групи, де в найближчому періоді добрі результати мали 28,1%, задовільні - 37,5%, незадовільні - 34,4% хворих. У віддаленому періоді добрі результати мали 31,3%, задовільні - 37,4%, незадовільні - 31,3% пацієнтів контрольної групи.

Хороші результати лікування пов'язані із ранньою активізацією хворих, адекватною корекцією порушень органів та систем, широким застосуванням фізичних факторів лікування. Це сприяло запобіганню ускладнень, пов'язаних із гіподинамією. Проведено порівняння числа ускладнень у пацієнтів основної та контрольної групи через 1 місяць та через 3 місяці від початку спостереження. Саме в цей період найчастіше виникають ускладнення у пацієнтів із медіальними переломами шийки стегна. Кількість пацієнтів основної групи, у яких були пролежні становила 17 хворих (16,3%), причому у 7 пацієнтів дане ускладнення вже було до початку спостереження. Пролежні лікували, застосовуючи комплексний підхід: ранні некретомії, фізіотерапевтичні процедури, мазеві пов'язки. У 15 хворих вдалось усунути дане

ускладнення в короткі терміни (3-6 тижнів). Сприяв цьому ранній руховий режим (вправи в ліжку), застосування "Пристрою для пересування хворих з медіальними переломами шийки стегна". Останній пристрій був застосований у 4 пацієнтів, у яких були пролежні у різних фазах раннього процесу; у всіх хворих пролежні загоїлись у надзвичайно короткі терміни (13-19 днів).

Гіпостатичні пневмонії зареєстровані у 3 хворих (2,9%). Проводилась антибактеріальна терапія, масаж грудної клітки, УВЧ-терапія, інгаляції. Наявність субфебрильної температури при задовільному стані пацієнтів не було протипоказанням до пересування за допомогою запропонованих нами пристроїв. Застосовувалась дихальна гімнастика (статичні дихальні вправи при перебуванні хворого на постільному режимі, статичні та динамічні дихальні вправи в сидячому положенні, спеціальні дихальні вправи), загальнозміцнюючі вправи, масаж спини та грудної клітки.

Тромбоз вен кінцівок зареєстровано у 2 хворих (1,9%): у 1 особи - тромбофлебіт поверхневих вен і 1 особи - глибоких. Застосовували антикоагулянти прямої та непрямой дії, дезагреганти, еластичне бинтування кінцівок, лікувальну гімнастику [Кузьмін та др., 2005; Ще колов та др., 2007]. Проводили лікування під ретельним контролем показників коагулограми. Лікувальна гімнастика проводилась з перших днів хвороби при ураженні поверхневих вен і через 5 днів при тромбофлебіті глибоких вен. Починали з вправ для здорових кінцівок, дихальних вправ. Потім призначались рухи для ураженої кінцівки, виключаючи сегмент із патологічним ураженням. В подальшому виконувались вправи в сидячому положенні із опущеними ногами. Після цього хворі пересувались за допомогою "Пристрою для пересування хворих з медіальними переломами шийки стегна" і процес подальшої реабілітації не відрізнявся від такого у інших хворих. Хворим рекомендовано постійний прийом ацетилсаліцилової кислоти (аспекард), контроль показників коагулограми.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При застосуванні методу ранньої мобілізації необхідно розподіляти хворих із медіальними переломами шийки стегна на групи в залежності від ступеня вираженості супутньої патології.

2. Слід проводити ранню і постійну активізацію пацієнтів, адекватну корекцію супутньої патології.

3. При неможливості пересування за допомогою милиць слід застосовувати інші пристрої: "Приліжковий реабілітаційний комплекс", "Пристрій для пересування хворих з медіальними переломами шийки стегна".

Дану методику рекомендується впроваджувати при переломах інших сегментів нижніх кінцівок.

### Література

- Афанасьева Т.А., Макарова Е.М., Радоева А.М. Физиотерапия переломов костей конечностей и их последствий (мышечных атрофий и контрактур суставов) при боевой травме у военнослужащих // Медицинская реабилитация. - 2006. - №1. - С. 47-52.
- Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей // Под ред. Ф.И. Комарова. - М.: Медицина, 1996. - С. 30-89.
- Комбинированная профилактика венозных тромбозомболических осложнений у пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости /Щеколов А.Л., Зубрицкий В.Ф., Николаев К.Н. и др. // Вестник травматологии им ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2007. - №1. - С. 16-20.
- Львов С.Е., Киселёва Л.Л., Васильев Е.Б. Изменение физико-химических свойств крови как фактора, влияющего на микроциркуляцию при переломах шейки бедра // Изменение периферического кровотока (макро- и микроциркуляции) при повреждениях и заболеваниях конечностей. - Иваново, 1976. - С. 65-69.
- Малова М.Н. Клинико-функциональные методы исследования в травматологии и ортопедии. - М.: Медицина, 1985. - С. 53-59.
- Общесоматические и гипостатические осложнения при эндопротезировании крупных суставов // И.И. Кузьмин, И.Ф. Ахтямов, О.И. Кузьмин, Г.Г. Гаррифулов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2005. - №3. - С. 83-89.
- Старикова Н.Н. Физические факторы в комплексном лечении вертельных переломов бедра у лиц пожилого и старческого возраста // Физические факторы в комплексном лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. - М.: Медицина, 1971. - С. 35-39.
- Трубников В.Ф. Реабилитация пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях. - Киев: Здоров'я, 1986. - С. 103-105.
- Яворовенко О.Б., Шевчук В.І. Методичні підходи до корекції чинників порушень серцево-судинної діяльності у хворих з наслідками травм нижніх кінцівок. Методичні рекомендації. - Вінниця, 2003. - 26 с.

### НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА РАННЕЙ МОБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕДИАЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ШЕЙКИ БЕДРА

Синюченко Ю.Г.

**Резюме.** Проводилась реабилитация 104 больных с медиальными переломами шейки бедра по предлагаемой методике. Результаты сравнивались с контрольной группой пациентов, которые лечились обычным методом ранней мобилизации.

**Ключевые слова:** перелом, шейка бедра, мышечный тонус, контрактура, лечебная гимнастика.

### NEW APPROACHES IN APPLICATION OF METHOD OF EARLY MOBILIZATION AT PATIENTS WITH FEMORAL NECK FRACTURES

Sinyuchenko Yu. G.

**Summary.** Rehabilitation was conducted in 104 patients with medial fractures of the neck of femur of thigh after the offered method. Results were compared to the control group of patients treated by the ordinary methods of early mobilization.

**Key words:** break, neck of thigh, muscular tone, contracture, medical gymnastics.

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

### РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ (АПФ-НЕЗАВИСИМЫХ) ФАКТОРОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Бабаджан В.Д., Филиппская Т.С.

Харьковский национальный медицинский университет (просп. Ленина, 4, Харьков-22, Украина, 61022)

**Резюме.** При артериальной гипертензии происходит гиперактивация ферментов, катализирующих превращение ангиотензина I в ангиотензин II альтернативным, химазо-зависимым путем, а именно протеиназы, катепсина G, химазы. Гиперактивность указанных ферментов связана с дисбалансом активности ферментов-ингибиторов протеиназ: увеличением активности  $\alpha_2$ -макроглобулина и снижением активности  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ. Дисбаланс в системе протеиназа-ингибитор протеиназ способствует прогрессированию гипертонической болезни и определяет степень тяжести артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, химаза,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ,  $\alpha_2$ -макроглобулин, катепсин G, тонин.

### Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) ассоциируется со сложной картиной структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии левого желудочка, ремоделировании сердца и резистивных сосудов [Сіренко, 2002]. Одни из них связаны с начальными стадиями развития артериальной гипертензии (АГ), другие являются адаптивной реакцией на возникшие изменения гемодинамики [Кравчун, Бабаджан, 2004].

С позиций современных знаний движущим фактором, ведущим к поступательному движению в цепи связанных

между собой событий сердечно-сосудистого континуума, являются расстройства нейро-гуморальной регуляции.

Исследования последних лет существенно изменили представления о механизмах образования ангиотензина II. Доказано существование ферментов, в том числе тканевых, отличных от АПФ, которые способны катализировать преобразование ангиотензина I в ангиотензин II, а именно: химазы, катепсина G, тонины [Arakawa, 2002; Murano, 2001; Thibault, Genest, 1999; Tonnesen et al., 2001]. Из вышеперечисленных тканевых факторов химаза является самым специфическим

### Література

- Афанасьева Т.А., Макарова Е.М., Радоева А.М. Физиотерапия переломов костей конечностей и их последствий (мышечных атрофий и контрактур суставов) при боевой травме у военнослужащих // Медицинская реабилитация. - 2006. - №1. - С. 47-52.
- Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей // Под ред. Ф.И. Комарова. - М.: Медицина, 1996. - С. 30-89.
- Комбинированная профилактика венозных тромбозомболических осложнений у пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости /Щеколов А.Л., Зубрицкий В.Ф., Николаев К.Н. и др. // Вестник травматологии им ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2007. - №1. - С. 16-20.
- Львов С.Е., Киселёва Л.Л., Васильев Е.Б. Изменение физико-химических свойств крови как фактора, влияющего на микроциркуляцию при переломах шейки бедра // Изменение периферического кровотока (макро- и микроциркуляции) при повреждениях и заболеваниях конечностей. - Иваново, 1976. - С. 65-69.
- Малова М.Н. Клинико-функциональные методы исследования в травматологии и ортопедии. - М.: Медицина, 1985. - С. 53-59.
- Общесоматические и гипостатические осложнения при эндопротезировании крупных суставов // И.И. Кузьмин, И.Ф. Ахтямов, О.И. Кузьмин, Г.Г. Гаррифулов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2005. - №3. - С. 83-89.
- Старикова Н.Н. Физические факторы в комплексном лечении вертельных переломов бедра у лиц пожилого и старческого возраста // Физические факторы в комплексном лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. - М.: Медицина, 1971. - С. 35-39.
- Трубников В.Ф. Реабилитация пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях. - Киев: Здоров'я, 1986. - С. 103-105.
- Яворовенко О.Б., Шевчук В.І. Методичні підходи до корекції чинників порушень серцево-судинної діяльності у хворих з наслідками травм нижніх кінцівок. Методичні рекомендації. - Вінниця, 2003. - 26 с.

### НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА РАННЕЙ МОБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕДИАЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ШЕЙКИ БЕДРА

Синюченко Ю.Г.

**Резюме.** Проводилась реабилитация 104 больных с медиальными переломами шейки бедра по предлагаемой методике. Результаты сравнивались с контрольной группой пациентов, которые лечились обычным методом ранней мобилизации.

**Ключевые слова:** перелом, шейка бедра, мышечный тонус, контрактура, лечебная гимнастика.

### NEW APPROACHES IN APPLICATION OF METHOD OF EARLY MOBILIZATION AT PATIENTS WITH FEMORAL NECK FRACTURES

Sinyuchenko Yu. G.

**Summary.** Rehabilitation was conducted in 104 patients with medial fractures of the neck of femur of thigh after the offered method. Results were compared to the control group of patients treated by the ordinary methods of early mobilization.

**Key words:** break, neck of thigh, muscular tone, contracture, medical gymnastics.

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

### РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ (АПФ-НЕЗАВИСИМЫХ) ФАКТОРОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Бабаджан В.Д., Филиппская Т.С.

Харьковский национальный медицинский университет (просп. Ленина, 4, Харьков-22, Украина, 61022)

**Резюме.** При артериальной гипертензии происходит гиперактивация ферментов, катализирующих превращение ангиотензина I в ангиотензин II альтернативным, химазо-зависимым путем, а именно протеиназы, катепсина G, химазы. Гиперактивность указанных ферментов связана с дисбалансом активности ферментов-ингибиторов протеиназ: увеличением активности  $\alpha_2$ -макроглобулина и снижением активности  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ. Дисбаланс в системе протеиназа-ингибитор протеиназ способствует прогрессированию гипертонической болезни и определяет степень тяжести артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, химаза,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ,  $\alpha_2$ -макроглобулин, катепсин G, тонин.

### Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) ассоциируется со сложной картиной структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии левого желудочка, ремоделировании сердца и резистивных сосудов [Сіренко, 2002]. Одни из них связаны с начальными стадиями развития артериальной гипертензии (АГ), другие являются адаптивной реакцией на возникшие изменения гемодинамики [Кравчун, Бабаджан, 2004].

С позиций современных знаний движущим фактором, ведущим к поступательному движению в цепи связанных

между собой событий сердечно-сосудистого континуума, являются расстройства нейро-гуморальной регуляции.

Исследования последних лет существенно изменили представления о механизмах образования ангиотензина II. Доказано существование ферментов, в том числе тканевых, отличных от АПФ, которые способны катализировать преобразование ангиотензина I в ангиотензин II, а именно: химазы, катепсина G, тонина [Arakawa, 2002; Murano, 2001; Thibault, Genest, 1999; Tonnesen et al., 2001]. Из вышеперечисленных тканевых факторов химаза является самым специфическим

ангиотензин II-образующим ферментом (на ее долю приходится около 50-80% ангиотензина II-образующей активности в левом желудочке сердца, а на долю АПФ - лишь 10-30%) [Husain, 2004; Urata et al., 2004].

Тяжелая АГ, наблюдающаяся у 15-20% больных АГ, характеризуется прогрессирующим течением заболевания, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [Свищенко, 1997]. Следовательно, выяснение клинических, гемодинамических, биохимических критериев прогрессирования АГ, механизмов ее развития, позволяющих осуществить выбор и прогнозировать более высокую эффективность комбинации антигипертензивных препаратов для ее коррекции, весьма актуально.

**Цель работы:** изучить вовлеченность гуморальных (АПФ-независимых) факторов в прогрессирование гипертонической болезни и особенности их соотношений при различной степени тяжести заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 127 человек. Из них 41 больной умеренной АГ, 57 больных тяжелой АГ, группу контроля составило 29 человек. Гуморальные показатели в группах больных определяли в базальных условиях при поступлении в клинику. Забор крови производили из локтевой вены в пластиковые пробирки с предварительно внесенными реактивами.

Активность химазы и  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ в сыворотке крови определяли с использованием тест-систем, разработанных в Институте терапии АМН Украины [Самохина, Дубинин, 1994]. Принцип метода основан на использовании в качестве субстрата протеолитической реакции иммобилизованного на поверхности полистирола маркерного фермента, предварительно конъюгированного с субстратным белком.

Для определения активности химазы проводили реакцию подавления ферментов, обладающих трипсиноподобной активностью добавлением 1:1 соевого ингибитора трипсина (0,01 мг/мл) с последующим расщеплением иммобилизованного комплекса фермента. Для определения активности

химазы в качестве субстрата использовали фрагмент 5-8 ангиотензина II. Активность химазы выражали у процентах расщепления субстрата.

Активность  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ ( $\alpha_1$ -ИП) определяли после проведения реакции связывания 1:1 эластазы (0,5 Ед./л) со специфическим ингибитором и рассчитывали по калибровочному графику зависимость оптической плотности от активности контрольных растворов эластазы.

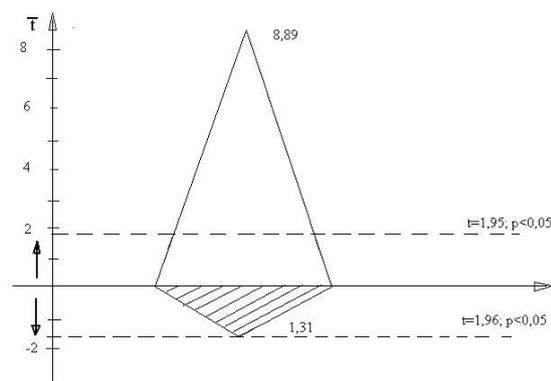
Для определения уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) в качестве субстрата протеолитической реакции использовали протаминсульфат. После проведения реакции образования комплекса протеиназа-ингибитор протеиназ к реакционной смеси добавляли 1:1 по объему соевый ингибитор трипсина в концентрации 150 мкг/мл. Уровень  $\alpha_2$ -МГ в пробах рассчитывали по остаточной активности трипсина, связанного с  $\alpha_2$ -МГ.

Активность тонина, катепсина G, эластазы, металлоэластазы определяли иммуно-ферментным методом с использованием стандартного набора реактивов. Активность калликрейна и калликрейногена определяли по методу Т.С.Пасхиной и А.В.Кринской (1974). Полученные данные анализировали методами вариационной статистики, для выявления различий между средними величинами использовался t-критерий Стьюдента.

### Результаты. Обсуждение

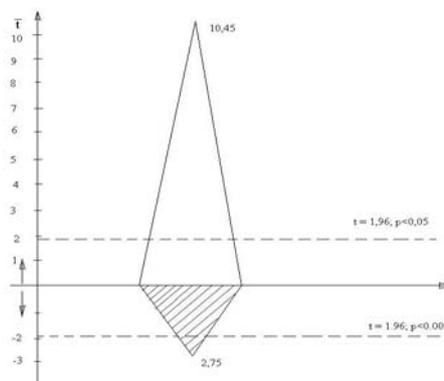
Отклонения средних величин изучаемых гуморальных показателей от норматива были характерной чертой больных АГ. При этом у больных умеренной АГ отмечено снижение на 88% уровня эластазы ( $p < 0,001$ ), на 97% - металлоэластазы ( $p < 0,05$ ), на 6%  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ ( $p < 0,001$ ), и увеличение на 211% протеиназы ( $p < 0,001$ ), на 77% катепсина G ( $p < 0,01$ ), на 8% калликрейногена ( $p < 0,05$ ), на 22% химазы ( $p < 0,001$ ), и на 45%  $\alpha_2$ -макроглобулина. По таким показателям, как нетрипсиноподобная протеиназа, тонину и калликрейну достоверных различий с нормативом не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Эти данные указывают на то, что при умеренной АГ имеет место гиперактивация ферментов, катализирующих превращение ангиотензина I в ангиотензин II альтернативным, химазо-зависимым путем, а именно протеиназы, катепсина G, химазы, что способствует вазоконстрикции и ремоделированию сосудистой стенки. Гиперактивность указанных ферментов связана с дисбалансом активности ферментов-ингибиторов протеиназ: наблюдалось увеличение ак-



**Рис. 1.** Комплексная оценка (t) степени отклонения от норматива активности протеиназ и их ингибиторов у больных умеренной АГ.

**Примечание:** ↑ - увеличение активности; ↓ - снижение активности; □ - протеиназы; ▨ - ингибиторы протеиназ.



**Рис. 2.** Комплексная оценка (t) степени отклонения от норматива активности протеиназ и их ингибиторов у больных тяжелой АГ.

**Примечание:** ↑ - увеличение активности; ↓ - снижение активности; □ - протеиназы; ▨ - ингибиторы протеиназ.

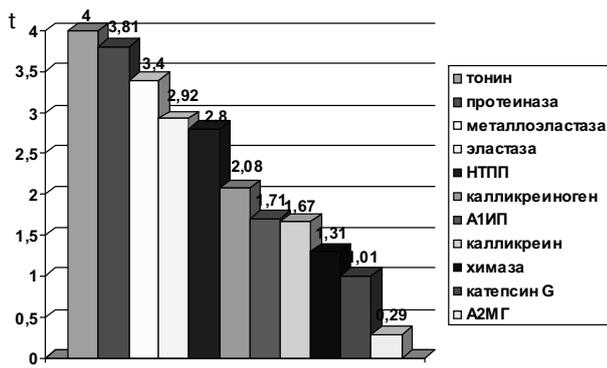


Рис. 3. Степень отличий (t-критерий) активности ферментов между больными умеренной и тяжелой АГ.

тивности  $\alpha_2$ -макроглобулина и снижение активности  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ. Последнее, по видимому, является одной из ведущих причин повышения активности химазы, протеиназы и катепсина G.

Ранжирование степени отклонения от норматива изучаемых признаков показало, что выраженные нарушения их соотношений отмечены для активности протеиназы (t=9,20) и химазы (t=8,59). Кроме того, в кластер признаков с выраженными отклонениями от норматива вошли эластаза (t=6,53) и  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ (t=6,20).

Умеренные нарушения выявлены в отношении увеличения уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина (t=3,64), а незначительные отклонения были характерны для увеличения активности катепсина G (t=2,75), снижения активности металлоэластазы (t=2,55) и увеличения уровня калликреиногена (t=2,25).

Отсюда следует, что среди изученных нами гуморальных факторов наиболее значимым патогенетическим механизмом при умеренной АГ является гиперреактивность протеиназы и химазы. Последняя является основным и наиболее специфичным ангиотензин II образующим ферментом, что подтверждается математически в нашем исследовании. Такая гиперреактивность протеиназ, по-видимому, является следствием недостаточности компенсаторных механизмов, а именно активности ингибиторов протеиназ, калликреина, и его предшественника калликреиногена. Для доказательства этого суждения была произведена комплексная оценка степени отклонения от норматива активности протеиназ (протеиназы, химазы) и их ингибиторов ( $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ и  $\alpha_2$ -макроглобулина) с помощью средних значений t-критерия (рис. 1).

Из рисунка 1 отчетливо видно, что при гиперреактивности протеиназ (t=8,89) не противостоит адекватное усиление активности их ингибиторов. Наоборот, со стороны последних отмечено в среднем снижение их активности (t=1,31). Эти данные доказывают, что у больных умеренной АГ возникает дефицит компенсации ферментных факторов, вследствие чего формируется гиперреактивная патогенетическая детерминанта, основу которой составляет высокая активность химазы и протеиназы, вызывающих гиперпродукцию ангиотензина II в тканях сосудов и сердца, что способствует усилению вазоконстрикции и ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы, нарушению центральной гемодинамики.

Исследования содержания ферментов в крови больных тяжелой АГ показали, что в сравнении с нормативом имело место достоверное снижение активности металлоэластазы на 75% (p<0,05), калликреиногена на 8% (p<0,05), и  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ на 7% (p<0,001), а также усиление активности протеиназы на 365% (p<0,001), химазы на 138% (p<0,001), и  $\alpha_2$ -макроглобулина на 49% (p<0,001). В рамках норматива находились значения тонина и калликреина (p>0,05).

Эти данные указывают на то, что у больных тяжелой АГ, как и при умеренной АГ, отмечается гиперактивность ферментов, катализирующих образование ангиотензина II (катепсина G, протеиназы и химазы). При этом гиперактивация указанных гуморальных факторов происходит на фоне дисбаланса их ингибиторов.

При определении степени отклонения от норматива изучаемых параметров установлено, что резко выраженное нарушение их активности выявлено для химазы (t=10,56), протеиназы (t=10,3) и  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ (t=9,5). Умеренные отклонения от норматива отмечены для  $\alpha_2$ -макроглобулина (t=4,05), незначительные - для металлоэластазы (t=1,98).

Комплексное сопоставление активности протеиназ и их ингибиторов с помощью средне-алгебраических значений t-критерия выявило (рис. 2), что степень повышения (t=10,45) активности протеиназ (протеиназы и химазы) сочетается в целом со снижением ингибиторов протеиназ (t=2,75). Следовательно, у больных тяжелой АГ возникает глубокий дефицит компенсации ферментного гомеостаза с доминированием патогенетической активности протеиназ, катализирующих АПФ-независимый синтез ангиотензина II. Последнее потенцирует вазоконстрикцию и значительно усиливает ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, характерные для тяжелой АГ.

При сопоставлении активности ферментов у больных умеренной и тяжелой АГ отмечено, что у больных тяжелой АГ имело место увеличение активности эластазы на 42% (p<0,01), металлоэластазы на 68% (p<0,001), протеиназы на 47% (p<0,001) и снижение активности нетрипсиноподобной протеиназы на 36% (p<0,01), тонина на 14% (p<0,001) и калликреиногена на 12% (p<0,05). По остальным параметрам достоверных отличий между группами не выявлено.

При ранжировании степени различий между группами изучаемых показателей выявлено (рис. 3), что наибольшие отличия между группами отмечены в отношении активности тонина (t=4,0; p<0,001). Кроме того, высокий уровень различий также был установлен для протеиназы (t=3,81; p<0,001) и металлоэластазы (t=3,4; p<0,001). Следовательно, среди ферментов, катализирующих АПФ-независимый синтез ангиотензина II, ведущую патогенетическую роль в прогрессировании АГ играет снижение активности тонина и усиление активности протеиназы и металлоэластазы. Умеренная роль в прогрессировании заболевания принадлежит усилению активности эластазы (t=2,92; p<0,01) и снижению активности химазы (t=2,8; p<0,01). Незначительная, хотя и существенная, роль в прогрессировании АГ установлена для снижения активности калликреиногена (t=2,08; p<0,05). Активность остальных ферментов, связанных с протеиназами не имеет

существенного значения в прогрессировании АГ, так как не выявили достоверных отличий между группами обследованных больных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что по большинству признаков, по которым в группах больных были выявлены наиболее значимые отклонения от норматива, не отмечено достоверных отличий при сравнении их между группами больных умеренной и тяжелой АГ. Существует два вида гуморальных факторов, один из которых участвует в патогенезе АГ, а другие формируют прогрессирование заболевания. В первую группу факторов вошли: химаза,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназы,  $\alpha_2$ -макроглобулин и катепсин G. К факторам прогрессирования АГ относятся эластаза, металлоэластаза, тонин и калликреиноген. И только один признак, а именно активность протеиназы, объединил в себя патогенетические свойства как в отношении формирования, так и прогрессирования заболевания.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. У больных ГБ установлено однонаправленное нарушение активации протеиназы. При этом лишь у 20% больных умеренной и тяжелой артериальной гипертензией активность протеиназы соответствовала нормальным значениям. Эти данные свидетельствуют о доминировании (в 80% случаев) альтернативного, не связанного с АПФ, пути образования ангиотензина II у большинства больных гипертонической болезнью, определяющих ее тяжесть и прогрессирование заболевания.

Исходя из этих данных и в связи с доминирующей ролью протеиназы в альтернативном пути синтеза ангиотензина II вытекает дальнейшее направление научных исследований, заключающееся в разработке и испытании эффективных средств, направленных на блокирование или интеграцию повышенной активности протеиназы.

### Литература

- Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д. Гуморальные аспекты ремоделирования и гипертрофии левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью и возможные подходы к их коррекции //Терапевт. чтения: Тез. доп. Всеукр. науч.-практ. конф.-X. - 2004. - С. 129.
- Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях //Вопросы медицинской химии. - 1974. - Т. XX, №6. - С. 660-663.
- Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. - Київ: Моріон, 2002. - 200 с.
- Самохина Л.М., Дубинин А.А. Способ определения активности протеиназы или их ингибиторов в биологических жидкостях //МПК G 01 № 33/48, С 12 Q 1/38; Патент России №1655991 от 20.01.94 г.
- Свищенко Е.П. Лечение артериальной гипертензии: подходы и принципы //Лікування та діагностика. - 1997. - №2. - С. 8-22.
- Arakawa K. Serine protease angiotensin II systems //Hypertension. - 2002. - Vol.14, №5. - P. 43-48.
- Husain A. The chymase-angiotensin system in humans //J. Hypertension. - 2004. - №11. - P. 1155-1159.
- Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II - forming enzyme in the human heart /H.Urata, A.Kinoshita, K.Misona et al. //J. Biol. Chem. - 2004. - Vol.65. - P. 348-357.
- Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin-G. /M.G.Tonnesen, M.S.Klempner, K.F.Austen, B.U.Wintroub //J. Clin. Invest. - 2001. - №69. - P. 25-30.
- Murano G. Protease inhibitors of human plasma. Biochemistry and pathophysiology //J. Med. - 2001. - №12. - P. 41-46.
- Thibault G., Genest J. Tonin, an esteroprotease from rat sub maxillary glands. //Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - №660.- P. 23-29.

### РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ (АПФ-НЕЗАЛЕЖНИХ) ЧИННИКІВ В ПРОГРЕСУВАННІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

**Бабаджан В.Д., Філіппська Т.С.**

**Резюме.** При артеріальній гіпертензії відбувається гіперактивація ферментів, що каталізують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II альтернативним, хімазо-залежним шляхом, а саме протеїнази, катепсина G, хімази. Гіперактивність вказаних ферментів пов'язана з дисбалансом активності ферментів-інгібіторів протеїназ: збільшенням активності  $\alpha_2$ -макроглобуліну і зниження активності  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ. Дисбаланс в системі протеїназа - інгібітор протеїназ сприяє прогресуванню гіпертонічної хвороби і визначає ступінь тяжкості артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хімаза,  $\alpha_1$ -інгібітор протеїназ,  $\alpha_2$ -макроглобулін, катепсин G, тонін.

### THE ROLE OF HUMORAL (ACE-INDEPENDENT) FACTORS IN PROGRESSION OF ESSENTIAL HYPERTENSION

**Babadzhan V.D., Filippsca T.S.**

**Summary.** Hyperactivity of enzyme catalyzing transformation of angiotensin I to angiotensin II by the alternative way was deterrent at arterial hypertension (proteinase, hymase, cathepsin-G). Hyperactivity of the indicated enzymes is related to the misbalance of activity of proteinase inhibitors: multiply activity of  $\alpha_2$ -macroglobulin and decline activity of  $\alpha_1$ -proteinase inhibitors. Misbalance in the system of proteinase-inhibitors of proteinase takes part in progression of essential hypertension and determines the degree of arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, hymase,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor,  $\alpha_2$ -macroglobulin, cathepsin-G, tonin.

УДК: 612.821:616.33-00244

### ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І 12-ПАЛОЇ КИШКИ

**Червяк С.І.**

существенного значения в прогрессировании АГ, так как не выявили достоверных отличий между группами обследованных больных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что по большинству признаков, по которым в группах больных были выявлены наиболее значимые отклонения от норматива, не отмечено достоверных отличий при сравнении их между группами больных умеренной и тяжелой АГ. Существует два вида гуморальных факторов, один из которых участвует в патогенезе АГ, а другие формируют прогрессирование заболевания. В первую группу факторов вошли: химаза,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназы,  $\alpha_2$ -макроглобулин и катепсин G. К факторам прогрессирования АГ относятся эластаза, металлоэластаза, тонин и калликреиноген. И только один признак, а именно активность протеиназы, объединил в себя патогенетические свойства как в отношении формирования, так и прогрессирования заболевания.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. У больных ГБ установлено однонаправленное нарушение активации протеиназы. При этом лишь у 20% больных умеренной и тяжелой артериальной гипертензией активность протеиназы соответствовала нормальным значениям. Эти данные свидетельствуют о доминировании (в 80% случаев) альтернативного, не связанного с АПФ, пути образования ангиотензина II у большинства больных гипертонической болезнью, определяющих ее тяжесть и прогрессирование заболевания.

Исходя из этих данных и в связи с доминирующей ролью протеиназы в альтернативном пути синтеза ангиотензина II вытекает дальнейшее направление научных исследований, заключающееся в разработке и испытании эффективных средств, направленных на блокирование или интеграцию повышенной активности протеиназы.

### Литература

- Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д. Гуморальные аспекты ремоделирования и гипертрофии левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью и возможные подходы к их коррекции //Терапевт. чтения: Тез. доп. Всеукр. науч.-практ. конф.-X. - 2004. - С. 129.
- Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях //Вопросы медицинской химии. - 1974. - Т. XX, №6. - С. 660-663.
- Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. - Київ: Моріон, 2002. - 200 с.
- Самохина Л.М., Дубинин А.А. Способ определения активности протеиназы или их ингибиторов в биологических жидкостях //МПК G 01 № 33/48, С 12 Q 1/38; Патент России №1655991 от 20.01.94 г.
- Свищенко Е.П. Лечение артериальной гипертензии: подходы и принципы //Лікування та діагностика. - 1997. - №2. - С. 8-22.
- Arakawa K. Serine protease angiotensin II systems //Hypertension. - 2002. - Vol.14, №5. - P. 43-48.
- Husain A. The chymase-angiotensin system in humans //J. Hypertension. - 2004. - №11. - P. 1155-1159.
- Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II - forming enzyme in the human heart /H.Urata, A.Kinoshita, K.Misona et al. //J. Biol. Chem. - 2004. - Vol.65. - P. 348-357.
- Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin-G. /M.G.Tonnesen, M.S.Klempner, K.F.Austen, B.U.Wintroub //J. Clin. Invest. - 2001. - №69. - P. 25-30.
- Murano G. Protease inhibitors of human plasma. Biochemistry and pathophysiology //J. Med. - 2001. - №12. - P. 41-46.
- Thibault G., Genest J. Tonin, an esteroprotease from rat sub maxillary glands. //Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - №660.- P. 23-29.

### РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ (АПФ-НЕЗАЛЕЖНИХ) ЧИННИКІВ В ПРОГРЕСУВАННІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

**Бабаджан В.Д., Філіппська Т.С.**

**Резюме.** При артеріальній гіпертензії відбувається гіперактивація ферментів, що каталізують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II альтернативним, хімазо-залежним шляхом, а саме протеїнази, катепсина G, хімази. Гіперактивність вказаних ферментів пов'язана з дисбалансом активності ферментів-інгібіторів протеїназ: збільшенням активності  $\alpha_2$ -макроглобуліну і зниження активності  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ. Дисбаланс в системі протеїназа - інгібітор протеїназ сприяє прогресуванню гіпертонічної хвороби і визначає ступінь тяжкості артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хімаза,  $\alpha_1$ -інгібітор протеїназ,  $\alpha_2$ -макроглобулін, катепсин G, тонін.

### THE ROLE OF HUMORAL (ACE-INDEPENDENT) FACTORS IN PROGRESSION OF ESSENTIAL HYPERTENSION

**Babadzhan V.D., Filippsca T.S.**

**Summary.** Hyperactivity of enzyme catalyzing transformation of angiotensin I to angiotensin II by the alternative way was deterrent at arterial hypertension (proteinase, hymase, cathepsin-G). Hyperactivity of the indicated enzymes is related to the misbalance of activity of proteinase inhibitors: multiply activity of  $\alpha_2$ -macroglobulin and decline activity of  $\alpha_1$ -proteinase inhibitors. Misbalance in the system of proteinase-inhibitors of proteinase takes part in progression of essential hypertension and determines the degree of arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, hymase,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor,  $\alpha_2$ -macroglobulin, cathepsin-G, tonin.

УДК: 612.821:616.33-00244

### ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І 12-ПАЛОЇ КИШКИ

**Червяк С.І.**

Клініка неврології та нейрохірургії Вінницького Медичного Клінічного Центру Центрального Регіону ВПС ЗС України (вул. Свердлова, 182, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** В клінічній картині виразкової хвороби шлунку і 12-палої кишки больовий синдром є центральним. Метою роботи було вивчення особливостей больового синдрому у хворих з різним типом відношення до хвороби (тривожним, меланхолічним, іпохондричним, неврастенічним, гармонічним). В результаті дослідження була виявлена залежність ступеню вираженості больового синдрому від типу індивідуального реагування на хворобу.

**Ключові слова:** психосоматика, диференціальний підхід, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, психотерапія, больовий синдром.

## Вступ

Вся історія медицини відображає тісний взаємозв'язок самопочуття з психічним станом та настроєм здорового чи хворого індивіда. Для хворих виразковою хворобою характерна дисоціація між об'єктивно зареєстрованою напругою діяльності і самооцінкою пацієнтів. В сучасній літературі є багато даних про психосоматичне походження виразкової хвороби [Лемеш, 2004; Михайлова и др., 2005; Марилов, 2006]. Больовий синдром є одним з найсильніших характеристик виразкової хвороби, що впливає на якість життя пацієнта, тому вивчення больового синдрому на фоні різного психофізіологічного типу реагування на хворобу здається нам актуальним у плані покращення якості життя пацієнта і подовження ремісії.

## Матеріали та методи

Метою роботи було вивчення особливостей больового синдрому у хворих з різним типом відношення до хвороби (тривожним, меланхолічним, іпохондричним, неврастенічним, гармонічним). Дослідженню було піддано 85 чоловіків віком від 18 до 50 років. Діагноз виразкова хвороба було встановлено на основі клінічних та лабораторно-інструментальних даних, які проводились всім хворим. Кількісну оцінку болю було проведено методом багатомірної соматичної дескрипції [Симоненков, 1991]. Було використано чотири класи дескрипторів: сенсорний клас, включає шкали з 1 по 13; афективний клас, в нього входять шкали з 14 по 19; еволюативний клас, складається з 20 шкали і дозволяє провести оцінку інтенсивності і значимості болю для людини.

В четвертий клінічний клас ввійшло чотири шкали: 21 шкала описує різні варіанти больового і диспептичного синдромів; 22 шкала описує купованість болю; 23 шкала визначає продовження болю протягом доби; 24 шкала уточнює зв'язок з прийманням їжі.

Хворого просять дати опис болю, вибираючи ті або інші

дескриптори в будь-яких (необов'язково в кожній) із 24 субшкалах. Математична обробка даного опитувальника включає вичислення: індекса числа вибраних дескрипторів з 1 по 20 шкалу, тобто загальну суму обраних пацієнтом визначень (E); раптовий індекс болю (ER) - являє собою суму рангів дескрипторів з 1 по 20 шкалу (ранг - це порядковий номер дескриптора в даній субшкалі знизу вверху); індекс теперішнього стану болю (IN) - це ранг на 20 шкалі; клінічно-раптовий індекс болю (ERкл.) - сума рангів з 21 по 24 шкалу; рангова вага дескриптора (ER/E) - є результатом поділу раптового індексу болю на число дескрипторів.

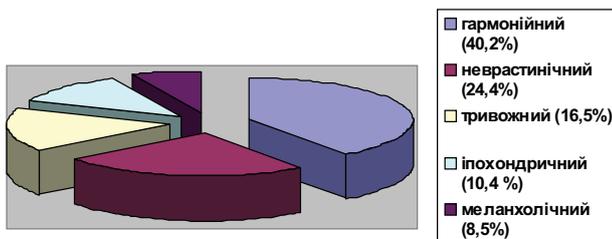
## Результати. Обговорення

Результати дослідження були оброблені методом варіаційної статистики і представлені в діаграмах. Діаграма № 1 відображає частоту виявлення особового реагування на хворобу у пацієнтів з виразковою хворобою. Гармонійний тип особового реагування на хворобу визначався у 34 хворих, що склало 40,2%, неврастенічний - у 21 хворого, що відповідає 24,4%, тривожний - спостерігався у 14 хворих, що відповідає 16,5%, іпохондричний - проявлявся у 10 хворих, що відповідає 10,4% і меланхолічний - був у 6 пацієнтів, що складає 8,5%.

Діаграма № 2 відображає психофізіологічні особливості больового синдрому у хворих виразковою хворобою. Було встановлено, що кількість вибраних дескрипторів найменша при гармонійному типі реагування на хворобу. Ранговий індекс болю, при всіх типах психологічної дезадаптації, вищий, ніж у хворих з гармонійним відношенням до хвороби ( $p < 0,05$ ). Пацієнти з неврастенічним варіантом відношення до хвороби обирають відносно невелике число дескрипторів, але це, зазвичай, визначення, що відображають більшу вираженість окремих компонентів больового синдрому, тобто ті, що мають високий ранг, що веде до підвищення середньої рангової ваги дескриптора (ER/R).

На відміну від цих хворих у пацієнтів з іпохондричною фіксацією на больових відчуттях відмічаються протилежні тенденції. Вони, як правило, вибирають більшу кількість дескрипторів, тобто багато визначень для опису своїх больових відчуттів. Це підтверджується клінічними спостереженнями, які свідчать, що хворі з іпохондричним типом реагування на хворобу дають багаточисельні скарги. Але глибина переживання ними цих відчуттів відносно менша, ніж при інших типах відношення до хвороби, як це вказує середня рангова вага дескриптора.

Індекс постійного статусу, що відображає загальну оцінку



**Рис. 1.** Розподіл різних типів особового реагування на хворобу у пацієнтів з виразковою хворобою шлунку і 12-палої кишки (у %).

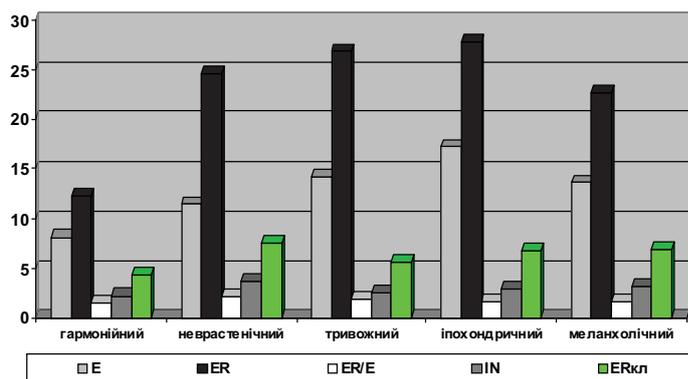


Рис. 2. Особливості больового синдрому у хворих з різним типом відношення до хвороби.

інтенсивності і значимості больового синдрому, більше всього відрізнявся у хворих з неврастенічним типом реагування на хворобу від хворих з гармонійним варіантом відношення до хвороби. Це ж можна сказати і по клінічному ранговому індексу болю.

Таким чином наявність психологічної дезадаптації посилює всі компоненти больового синдрому, до яких відноситься сенсорна, афективна і еволюативна її складова, що було виявлено в роботах М.А.Сілаєва [2006] при іншій гастроентерологічній патології - хронічному панкреатиті. У хворих з вираженим неврастенічним порушенням превалює важкість і інтенсивність больового синдрому, у пацієнтів з іпохондричною фіксацією на больових відчуттях - його деталізація.

Крім того, спостерігається характерний зв'язок між типом відношення до хвороби і вибором окремих дескрипторів в афективному і сенсорному класах опитувальника.

При наявності тривожного типу відношення до хвороби в сенсорному класі найбільш частіше вибирають такі дескриптори, як біль розтяжний і проникливий. В афективному плані - хворих біль втомлює і викликає тривогу і злість.

### Література

Лемеш А.В. Психосоматические отношения // Науч. зап. НГУЭУ. - 2004. - №4. - С. 25-27.  
 Марилов В.В. Переход функционального расстройства в органический психосоматоз // Ж. неврол. и психиатрия. - 2006. - №1. - С. 21-23.  
 Михайлова Т.В., Житников Л.Н., Логинов И.П. Взаимосвязь процессов декомпенсации психосоматических заболе-

ваний с некоторыми личностными особенностями больных // Дальневост. мед. ж. - 2005. - №1. - С. 29-33.  
 Петрова Н.И., Мавиди И.Л., Петров А.С. Личностно-психологические особенности пациентов с осложненными формами язвенной болезни 12-перстной кишки // Клин. мед. (Москва). - 2005. - №6. - С. 58-62.  
 Силаев М.А. Рефлекторный болевой син-

дром при хроническом панкреатите: частота, влияние на качество жизни, возможное купирование с помощью нейрוליза чревного сплетения симпатических нервов // Акад. ж. Зап. Сибири. - 2006. - №2. - С. 8-11.  
 Симоненков В.И. Психосоматические аспекты предъязвенных состояний и язвенной болезни: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - СПб, 1991. - 37 с.

Для хворих з меланхолічним типом відношення до хвороби характерне визначення - біль тягучий, ниючий. В афективному плані - біль вимотує, знесилює, викликає страждання. При іпохондричному типі відношення до хвороби біль визначається як розлитий, роздираючий, в афективному плані - як пригнічуючий.

Хворі з вираженими неврастенічними зрушеннями біль описують як "ломаючу". В афективному плані - він стомлює і дратує.

Зчепленість болю з диспептичними проявами найбільш яскраво спостерігається у хворих з неврастенічним типом відношення до хвороби, що можна віднести до ускладнених форм виразкової хвороби шлунку і 12-палої кишки [Петрова и др., 2005]

Таким чином виявлена залежність больового синдрому від типу індивідуального реагування на хворобу.

Отримані результати можуть слугувати основою для обґрунтування проведення психофізіологічного обстеження хворих на виразкову хворобу, з визначенням типу відношення до хвороби і подальшою конкретизацією в індивідуальному підході до психологічної корекції хворих на виразкову хворобу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

З отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

1. Інтенсивність больового синдрому залежить і корелює з вираженістю психофізіологічних розладів.
2. Найчастіше при вираженому больовому синдромі визначався неврастенічний тип відношення до хвороби.

Робота потребує подальшої деталізації вивчення больового синдрому у зв'язку з особливостями психофізіологічного реагування на хворобу та тісному зв'язку з подальшою корекцією патологічного стану.

### ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

Червяк С.И.

**Резюме.** В клинической картине язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки болевой синдром является центральным. Целью работы было изучение особенностей болевой синдром у больных с разным типом отношения к болезни (тревожным, меланхолическим, ипохондрическим, неврастеническим, гармоническим). В результате исследования была установлена зависимость степени выраженности болевой синдром от типа индивидуального реагирования на болезнь.  
**Ключевые слова:** психосоматика, дифференциальный подход, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психотерапия, болевой синдром.

### PSYCHO-PHYSIOLOGICAL PAIN SYNDROME'S PEQUILERITY OF PATIENTS WITH ULCER DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM

*Chervyack S.I*

**Summary.** Pain is one of the strongest clinical characteristic of ulcer disease. The psycho-physiological peculiarity of the pain syndrome according to psychological interaction to disease (harmonic, hypochondriac, melancholic, and neurasthenic, worried) was studied in this research. Result showed close pain dependence of psycho-physiological interaction to disease.

**Key words:** psychosomatic, differential analysis, ulcer of stomach and duodenum, psychic treatment, pain syndrome.

УДК: 616.16+612.117:616.12-008.331.1

## СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ПОГРАНИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ

**Фомина Г.П., Залюбовская О.И., Березнякова М.Е.**

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

**Резюме.** Целью данной работы было изучение характера и степени выраженности нарушений микроциркуляции и реологии крови у лиц с пограничной артериальной гипертензией молодого возраста и коррекция этих нарушений. Медикаментозная терапия проводилась препаратом "Индапамид" в дозировке 125 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель 22 пациентам. Полученные данные свидетельствуют об улучшении реологических свойств крови (снижение уровня гематокрита и общей вязкости крови).

**Ключевые слова:** пограничная артериальная гипертензия, "Индапамид", реология крови.

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в последние годы достигла небывалой распространенности в высокоразвитых странах мира и охватила практически все возрастно-половые группы, служит основной причиной нетрудоспособности и инвалидности, наносит большой экономический и моральный ущерб. Особую настороженность вызывает факт большой распространенности АГ у лиц молодого возраста, что представляет собой большую угрозу для полноценной жизни людей в наиболее творческом возрасте.

Осуществление мер, направленных на борьбу с АГ у лиц молодого возраста, является одной из первоочередных задач современной кардиологии. В целях достижения максимальной эффективности ранней профилактики АГ осуществление ее рационально начинать в молодом возрасте. С этим обстоятельством связан возрастающий интерес к изучению вопросов профилактики АГ в молодом возрасте. Особенно перспективной в плане терапии может быть пограничная артериальная гипертензия (ПАГ).

В последние годы эта проблема привлекает все больше внимание исследователей [Литвин, 2004; Guidelines Subcommittee, 2003].

Но до настоящего времени не существует единого мнения относительно патогенеза ПАГ. Одни авторы объясняют повышение артериального давления (АД) изолированным увеличением минутного объема крови [Шляхто, 2002; Asmor et al., 2001], другие - ведущее значение придают повышению тонуса артериол [Покалев, Костров, 2004], третьи - нарушениям в системе микроциркуляции и реологических свойств крови [Каде, Петровский, 2004].

Согласно современным представлениям микроциркуляция - это фундаментальный процесс, благодаря которому осуществляется адекватный обмен в органах и тканях организма и патогенетически зависит, прежде всего от медиаторно-сосудистого звена, а именно от соотношения таких показате-

лей как уровень тромбксана, простациклина, оксида NO и т. д. Исследования последних лет свидетельствует о том, что при ранних стадиях АГ нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови - вазоконстрикция микрососудов, сброс крови по анастомозам, появление агрегации эритроцитов в различных отделах микроциркуляторного русла, повышение уровня гематокрита, общей вязкости крови - играет важную роль в патогенезе заболевания [Швидкая и др., 2004].

Большой интерес представляют исследования характера воздействия на микроциркуляцию препарата "индапамид" [Метелица, 2002].

Целью данной работы являлось изучение характера и степени выраженности нарушений микроциркуляции и реологии крови у лиц с ПАГ молодого возраста и фармакологическая коррекция этих нарушений.

### Материалы и методы

Нами было обследовано 43 подростка Киевского района г. Харькова, учащихся колледжей в возрасте 17-19 лет, средний возраст составил (17,4 года) с ПАГ - 22 девушки (51%) и 21 юноша (49%). Группу контроля составляли 24 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста, учащихся колледжей г. Харькова.

Всем испытуемым проводилось клиническое обследование: ЭКГ в покое, в 12 стандартных отведений; реограмма методом тетраполярной реографии с определением основных показателей центральной и периферической гемодинамики; определение содержания холестерина и триглицеридов в сыроворотке крови.

Результаты исследований приведены в международных единицах, в системе СИ и обработаны методом вариационной статистики с применением критериев Стьюдента.

Состояние микроциркуляции изучалось с помощью телевизионного капилляроскопа ТМ-1, биомикроскопия конъюн-

*Chervyack S.I*

**Summary.** Pain is one of the strongest clinical characteristic of ulcer disease. The psycho-physiological peculiarity of the pain syndrome according to psychological interaction to disease (harmonic, hypochondriac, melancholic, and neurasthenic, worried) was studied in this research. Result showed close pain dependence of psycho-physiological interaction to disease.

**Key words:** psychosomatic, differential analysis, ulcer of stomach and duodenum, psychic treatment, pain syndrome.

УДК: 616.16+612.117:616.12-008.331.1

## СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ПОГРАНИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ

**Фомина Г.П., Залюбовская О.И., Березнякова М.Е.**

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

**Резюме.** Целью данной работы было изучение характера и степени выраженности нарушений микроциркуляции и реологии крови у лиц с пограничной артериальной гипертензией молодого возраста и коррекция этих нарушений. Медикаментозная терапия проводилась препаратом "Индапамид" в дозировке 125 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель 22 пациентам. Полученные данные свидетельствуют об улучшении реологических свойств крови (снижение уровня гематокрита и общей вязкости крови).

**Ключевые слова:** пограничная артериальная гипертензия, "Индапамид", реология крови.

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в последние годы достигла небывалой распространенности в высокоразвитых странах мира и охватила практически все возрастно-половые группы, служит основной причиной нетрудоспособности и инвалидности, наносит большой экономический и моральный ущерб. Особую настороженность вызывает факт большой распространенности АГ у лиц молодого возраста, что представляет собой большую угрозу для полноценной жизни людей в наиболее творческом возрасте.

Осуществление мер, направленных на борьбу с АГ у лиц молодого возраста, является одной из первостепенных задач современной кардиологии. В целях достижения максимальной эффективности ранней профилактики АГ осуществление ее рационально начинать в молодом возрасте. С этим обстоятельством связан возрастающий интерес к изучению вопросов профилактики АГ в молодом возрасте. Особенно перспективной в плане терапии может быть пограничная артериальная гипертензия (ПАГ).

В последние годы эта проблема привлекает все больше внимание исследователей [Литвин, 2004; Guidelines Subcommittee, 2003].

Но до настоящего времени не существует единого мнения относительно патогенеза ПАГ. Одни авторы объясняют повышение артериального давления (АД) изолированным увеличением минутного объема крови [Шляхто, 2002; Asmor et al., 2001], другие - ведущее значение придают повышению тонуса артериол [Покалев, Костров, 2004], третьи - нарушениям в системе микроциркуляции и реологических свойств крови [Каде, Петровский, 2004].

Согласно современным представлениям микроциркуляция - это фундаментальный процесс, благодаря которому осуществляется адекватный обмен в органах и тканях организма и патогенетически зависит, прежде всего от медиаторно-сосудистого звена, а именно от соотношения таких показате-

лей как уровень тромбксана, простациклина, оксида NO и т. д. Исследования последних лет свидетельствует о том, что при ранних стадиях АГ нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови - вазоконстрикция микрососудов, сброс крови по анастомозам, появление агрегации эритроцитов в различных отделах микроциркуляторного русла, повышение уровня гематокрита, общей вязкости крови - играет важную роль в патогенезе заболевания [Швидкая и др., 2004].

Большой интерес представляют исследования характера воздействия на микроциркуляцию препарата "индапамид" [Метелица, 2002].

Целью данной работы являлось изучение характера и степени выраженности нарушений микроциркуляции и реологии крови у лиц с ПАГ молодого возраста и фармакологическая коррекция этих нарушений.

### Материалы и методы

Нами было обследовано 43 подростка Киевского района г. Харькова, учащихся колледжей в возрасте 17-19 лет, средний возраст составил (17,4 года) с ПАГ - 22 девушки (51%) и 21 юноша (49%). Группу контроля составляли 24 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста, учащихся колледжей г. Харькова.

Всем испытуемым проводилось клиническое обследование: ЭКГ в покое, в 12 стандартных отведений; реограмма методом тетраполярной реографии с определением основных показателей центральной и периферической гемодинамики; определение содержания холестерина и триглицеридов в сыроворотке крови.

Результаты исследований приведены в международных единицах, в системе СИ и обработаны методом вариационной статистики с применением критериев Стьюдента.

Состояние микроциркуляции изучалось с помощью телевизионного капилляроскопа ТМ-1, биомикроскопия конъюн-

ктивы склеры проводилась с помощью установки капилляроскопа серийного производства М-70 А, соединенного с блоком подсветки зеркальной фотокамеры. При помощи электроимпульсивной вспышки (Луч-70) производилось микрофотографирование сосудов конъюнктивы склеры с расчетом конъюнктивального показателя по системе критериев Л.Т.Малой, в баллах.

Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов определялось методом ЯМР - релаксометрии; показатель агрегации эритроцитов - методом реоскопии, с последующим расчетом показателей агрегационной способности по системе критериев Б.И.Коруна, в баллах. Уровень гематокрита определяли методом микроцентрифугирования по Шклярю, общая вязкость - методом ротационной вискозиметрии. Состояние микроциркуляции и реологии крови изучали до и после терапии индапамидом, в дозировке 1,25 мг 1 раз в сутки.

### Результаты. Обсуждение

При анализе обследованной группы было установлено, что длительность ПАГ в подавляющем большинстве случаев колебалась от нескольких месяцев до трех лет у 2 (46%) пациентов. Отягощенная наследственность по АГ выявлена у 11 (25%) пациентов, причем у 76% по линии матери. Анамнестически АД находилось в пределах пограничной зоны, однако у 7 (16,2%) обследуемых были указания на эпизоды повышения АД выше пограничного уровня, чаще всего, связанное с реакцией на физическую и психоэмоциональную нагрузки. В 62% случаев АД снижалось или нормализовывалось без медикаментозного вмешательства. 6 пациентов (13,9%) ранее периодически получали гипотензивную терапию (метапролол), однако основной контингент обследуемых не лечился.

Результаты изучения параметров гемодинамики продемонстрировали, что уровень систолического давления АД при ПАГ ( $138,84 \pm 1,08$ ) мм рт. ст. отличался от такового у здоровых ( $124,02 \pm 1,02$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Уровень диастолического АД при ПАГ составил ( $78,66 \pm 1,06$ ) мм рт. ст., у здоровых лиц - ( $68,38 \pm 1,04$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Было обнаружено, что ПАГ характеризуется более высоким минутным объемом крови ( $7,54 \pm 0,02$  л/мин), в сравнении с контролем ( $6,12 \pm 0,38$  л/мин) ( $p < 0,05$ ); и сердечным индексом: ( $4,22 \pm 0,11$  л/мин м<sup>2</sup>) против ( $3,31 \pm 0,19$  л/мин м<sup>2</sup>) в контроле ( $p < 0,05$ ). Периферический тонус сосудов в группе контроля был ( $1259 \pm 44,42$  дин с<sup>-1</sup> см<sup>5</sup>) и увеличивался у лиц с ПАГ до ( $1425 \pm 55,98$  дин с<sup>-1</sup> см<sup>5</sup>) ( $p < 0,05$ ). Гиперкинетический вариант был отмечен у 12 (27,9%) лиц, эукинетический у 25 (58,1%), а гипокинетический - у 6 (13,9%).

При изучении состояния микроциркуляции методом телевизионной капилляроскопии при ПАГ отмечается тенденция к ухудшению капиллярной перфузии. Происходит изменение цвета, прозрачности капилляроскопического фона. В норме капилляроскопический фон розовый, прозрачный. У трети пациентов не было выявлено изменение фона капилляроскопической картины. В 24,4% наблюдений он был слегка мутный, в 17,5% стал умеренно мутным, в 8,4% наблюдений отмечалась резкая мутность фона капилляроскопической картины, по-видимому, за счет спазма венозного спле-

тения подсосочкового слоя, увеличением коллагена в периваскулярном пространстве.

Изменение тонуса капиллярных петель отражает компенсаторные реакции в микрососудистом русле: в 49% наблюдений отмечено спастическое, спастико-атоническое состояние капиллярных петель, появление извитости капиллярных ветвей. В норме капиллярный кровоток быстрый, гомогенный при ПАГ в 31% наблюдений кровоток был быстрым, в 32% - становился ускоренным, в 37% наблюдений - замедленным, у 45,1% обследуемых капиллярный кровоток оставался гомогенным, у 51,1% обследуемых он становился зернистым, у 3,8% - глыбчатым. В подавляющем большинстве случаев капилляры имели форму "шпильки", "восьмерки".

При исследовании кровотока в терминальных отделах сосудистой системы методом биомикроскопии и микрофотографирования сосудов конъюнктивы склеры было обнаружено, что в норме кровоток гомогенный быстрый. Артериолы и вены представляют собой параллельно расположенные сосуды, в соотношении их диаметров 1:3. Капиллярная сеть образуется в результате последовательного ветвления артериол. При ПАГ были выявлены изменения микроциркуляции, выражающиеся в развитии беспланового строения капиллярной сети, удлинении и извитости капиллярных петель, появлении умеренной внутрисосудистой агрегации в венах, периваскулярного отека, неравномерности калибра микрососудов, аневризмировании артериол. Характерным являлось умеренная констрикция артериол, дилатация венул, изменения артериоллярно-венулярного соотношения. Средний конъюнктивальный показатель составил ( $4,68 \pm 0,18$ ) баллов, в сравнении с нормой ( $2,75 \pm 0,18$ ) балла ( $p < 0,01$ ).

Исследование времени диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов свидетельствует о том, что у лиц с ПАГ происходит нарушение динамических свойств клеточной оболочки - снижение мембранной проницаемости. В норме время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов методом ЯМР - релаксометрии равно ( $7,22 \pm 0,19$  м сек). У лиц с ПАГ оно составило ( $9,03 \pm 0,15$  м сек)  $p < 0,05$ .

При проведении качественного и количественного анализа показателей эритроцитарного гемостаза было установлено, что в группе контроля показатель агрегации эритроцитов составил ( $6,07 \pm 0,09$ ) балла. У лиц с ПАГ он стал ( $10,38 \pm 0,12$ ) балла ( $p < 0,01$ ). Эритроциты были в виде единичных монетных столбиков, в скоплениях до 10 эритроцитов. Методами центрифугирования и ротационной вискозиметрии было установлено, что в группе контроля уровень гематокрита равнялся ( $41,21 \pm 0,46\%$ ), повышаясь у лиц с ПАГ до ( $44,92 \pm 0,25\%$ ).

В группе контроля общая вязкость крови при сдвиге  $43 \text{ сек}^{-1}$  ( $6,52 \pm 0,06$  мПа·с), а при сдвиге  $1 \text{ сек}^{-1}$  - ( $25,57 \pm 0,44$ ) мПа·с. У лиц с ПАГ она равнялась: при сдвиге  $43 \text{ сек}^{-1}$  ( $7,46 \pm 0,05$ ) мПа·с, при сдвиге  $1 \text{ сек}^{-1}$  - ( $26,32 \pm 0,06$ ) мПа·с ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, мы обнаружили, что у лиц с ПАГ происходят изменения показателей системы микроциркуляции реологии крови, статистически достоверно отличающиеся от таковых показателей у лиц группы контроля.

У лиц с ПАГ показатели состояния микроциркуляции и реологии крови изучались в динамике до и после приема индапамида. Основными критериями эффективности лечения являлось снижение либо нормализация АД, отсутствие жалоб, если они ранее имели место, улучшение состояния микроциркуляции и реологических свойств крови. Состояние микроциркуляции до и после фармакологической коррекции индапамидом оценивалось по данным телевизионной капилляроскопии, ЯМР-релаксометрии и реоскопии. Состояние реологии крови до и после вмешательства оценивалось по данным уровня гематокрита и показателей общей вязкости крови.

Медикаментозная терапия проводилась препаратом индапамид в дозировке 125 мг 1 раз в сутки, в течение 6 недель, 22 пациентам с ПАГ. До терапии с индапамидом при капилляроскопии отмечалось, что у 63,9% обследуемых фон капилляроскопической картины был бледно-розовый, в 4,5% он стал бледно-желтым. Умеренная мутность фона отмечалась в 20,1% наблюдений, замедление кровотока было в 54,5% наблюдений, кровоток приобрел зернистый характер в 31% случаев.

Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов составило (8,74±0,33) мсек. Показатель агрегационной способности эритроцитов был равен (9,96±0,13) балла. Общая вязкость крови при скорости сдвига 43 сек<sup>-1</sup> составила

(7,51±0,08) мПа·с, при сдвиге 1сек<sup>-1</sup> - (26,47±0,17) мПа·с. После терапии индапамидом произошло улучшение капиллярной перфузии в 9,1% наблюдений, капиллярный кровоток продолжал оставаться бледным, 18,2% наблюдений - слегка мутным. Произошло улучшение скорости и характера капиллярного кровотока, только в 8,1% наблюдений отмечалось его замедление, и лишь в 12% наблюдений он оставался зернистым. Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов составило (7,99±0,24) мсек, что свидетельствует о тенденции к улучшению мембранной проницаемости эритроцитов для воды. Показатель агрегации эритроцитов составил (8,68±0,14) балла. Общая вязкость крови при сдвиге 43 сек<sup>-1</sup> составила (6,48±0,11) мПа·с, а при сдвиге 1сек<sup>-1</sup> - (26,32±0,17) мПа·с.

### Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Полученные данные свидетельствуют об улучшении реологических свойств крови (снижение уровня гематокрита и общей вязкости крови) в результате терапии индапамидом.

В связи с актуальностью проведения данных исследований и полученных статистически достоверных результатов об улучшении реологических свойств крови исследования продолжаются.

### Литература

- Евсиков Е.М. Индапамид - современный гипотензивный препарат с сочетанным механизмом действия "Индапамид": Метод. рек. для врачей. - М., 2000. - С. 26-51.
- Каде А.Х., Петровский А.Н. Нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции в клинике // Микроциркуляция в клинической практике: Материалы Всероссийской науч. конф., г.Москва, 27-28 окт. 2004г. - Тез. докл. - М., 2004. - С. 74-79.
- Литвин Ф.Б. Индивидуальные типологические особенности доплерограмм у детей и подростков // Микроциркуляция в клинической практике: Материалы Всероссийской науч. конф., г.Москва, 27-28 окт. 2004г. - Тез. докл. - М., 2004. - С. 51-57.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е издание. - С.Пб.: Невский диалект, 2002. - 926 с.
- Покалев Г.М., Костров Л.А. Резерв микроциркуляции, его роль в механизмах адаптации системного и периферического кровообращения // Микроциркуляция в клинической практике: Материалы Всероссийской науч. конф., г.Москва, 27-28 окт. 2004г. - Тез. докл. - М., 2004. - С. 51-57.
- Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни /В.И.Маколкин, В.И.Подзолков, В.И.Невлов, В.В.Самойленко //Кардиология. - 2003. - №5. - С. 60-6.
- Царев О.А., Прокин Ф.Т., Набегаев А.И. Возможности неинвазивного контроля показателей, характеризующих реологические свойства крови // Микроциркуляция в клинической практике: Материалы Всероссийской науч. конф., г.Москва, 27-28 окт. 2004г. - Тез. докл. - М., 2004. - С. 132-136.
- Швыдкая Е.П., Тепелова И.В., Назарова О.А. Состояние микроциркуляции молодых больных с АГ // Микроциркуляция в клинической практике: Материалы Всероссийской науч. конф., г.Москва, 27-28 окт. 2004г. - Тез. докл. - М., 2004. - С. 119-124.
- Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни // Сердечная недостаточность. - 2002. - №3(1). - С. 12-4.
- Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. // Circulation. - 2000. - Vol.102(12). - P. 1388-1393.
- Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the Management of arterial hypertension // J. Hypertens. - 2003. - Vol.21. - P. 1011-1053.

### СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ І РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ ПРИ ПРИКОРДОННІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ В ДИНАМІЦІ ТЕРАПІЇ ІНДАПАМІДОМ

Фоміна Г.П., Залюбовська О.І., Березнякова М.Є.

**Резюме.** Метою даної роботи було вивчення характеру і ступеня вираженості порушень мікроциркуляції і реології крові у осіб з межевою артеріальною гіпертензією молодого віку і корекція цих порушень. Медикаментозна терапія проводилася препаратом "Індапамід" в дозі 125 міліграм 1 раз на добу протягом 6 тижнів 22 пацієнтам. Одержані дані свідчать про поліпшення властивостей реології крові (зниження рівня гематокриту і спільної в'язкості крові).

**Ключові слова:** межева артеріальна гіпертензія "Індапамід", реологія крові.

### THE CONDITION OF MICROCIRCULATIONS AND BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES IN YOUNG PERSONS WITH BOUNDARY HYPERTENSION IN A DYNAMIC OF THERAPY BY INDAPAMID

Fomina G.P., Zalyubovskaya O.I., Bereznyakova M.E.

**Summary.** *The purpose of this work was to study a character and degree of expression of microcirculations and haemorheology in young persons with boundary hypertension and to regulate these changes. "Indapamid" was used in a dosage 125 mgs one time per days during 6 weeks in 22 patients. The results of our research testify to the improvement of blood rheological properties (decline of the haematokrit level and general viscosity of blood).*

**Key words:** *boundary hypertension, "Indapamid", haemorheology.*

УДК: 616.-089+616.34.272

## АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ

**Хуторянський М. О.**

Кафедра загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** *Проведено ретроспективний аналіз лікування 110 хворих на гостру кишкову непрохідність, з яких у 45 не проводилась резекція кишки, а 65 хворим під час операції було проведено ліквідацію кишкової непрохідності з резекцією кишки. Отримані результати перебігу післяопераційного періоду демонструють високий рівень гнійно-септичних ускладнень та ендогенної інтоксикації, що спричинили тривалий період перебування хворих в стаціонарі та високу летальність на фоні поліорганної недостатності.*

**Ключові слова:** *гостра кишкова непрохідність, оперативне лікування, ендогенна інтоксикація, гнійно-запальні ускладнення.*

### Вступ

Гостра кишкова непрохідність (ГКН) залишається на протязі багатьох років залишається однією із самих актуальних і складних проблем абдомінальної хірургії [Бойко и др., 2004; Василюк, Галюк, 2008]. Частота виникнення ГКН в Україні складає 2,18 на 10000 населення [Кондратенко и др., 2008]. У структурі гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ГКН продовжує займати 3-4 місце [Miller et al., 2006].

Незважаючи на постійне вдосконалення якості діагностики ГКН та ефективності її лікування, післяопераційна летальність при даній патології залишається високою і досягає 10-25% [Березницький та ін., 2004; Белянский, 2006]. Переважно причиною незадовільних результатів лікування летальних наслідків у хворих на ГКН є розвиток ендогенної інтоксикації та гнійно-септичних ускладнень, частота яких коливається в межах 19,3 - 86% [Годлевський та ін., 2005; Бондарь и др., 2008].

З метою повного висвітлення етіології, патогенезу, діагностики, клініки та причин незадовільних наслідків оперативного лікування на сучасному рівні, було проведено вивчення клініко-лабораторних результатів оперативного лікування хворих на ГКН.

Для достовірного представлення цієї групи, в дослідження були включені хворі, у яких не проводилась резекція кишки та хворі, у яких після ліквідації кишкової непрохідності виконувалась резекція кишки.

### Матеріали та методи

Клінічна частина роботи включала аналіз 110 медичних карт стаціонарних хворих, які були оперовані з приводу ГКН в екстреному порядку. Контрольну групу I склали 45 медичних карт стаціонарних хворих, яким не проводилась резекція кишки. Контрольна група II складала 65 медичних карт стаціонарних хворих на ГКН, яким проводилась резек-

ція кишки. Серед хворих контрольної групи I було 20 (44,4%) чоловіків та 25 (56,6%) жінок. Середній вік у цій групі хворих був  $57,0 \pm 3,0$  років. Основними причинами ГКН хворих цієї групи були: защемлена грижа - у 20 (44,4%), злукова хвороба органів черевної порожнини - у 24 (53,3%), обтурація кишки пухлиною у одного хворого (2,2%).

Серед хворих контрольної групи II чоловіки склали 16 (24,6%), жінки - 49 (75,4%). Середній вік хворих контрольної групи II -  $60,4 \pm 2,0$  років. ГКН у контрольній групі II виникла внаслідок злукової хвороби органів черевної порожнини у 20 (30,8%) хворих, защемлення грижі у 30 (46,2%) хворих, обтурації кишки пухлиною у 7 (10,8%) хворих, сегментарного тромбозу мезентеріальних судин у 4 (6,2%) хворих, кишкової інвагінації у 2 (3,1%) хворих, обтурації жовчним каменем у 1 (1,5%) хворого та перекруту доліхосигми у 1 (1,5%) хворого.

Загальний стан хворих оцінювали згідно шкали оцінки важкості стану хірургічних хворих APACHE II в модифікації В.О.Сипливого з співавторами [2005]. Важкість стану у хворих на ГКН, ускладнену перитонітом, оцінювали за Мангеймським індексом перитоніту (МІП) [Linder et al., 1987]. Для оцінки загального стану хворих використовували стандартні лабораторні тести [Меньшиков и др., 1987]. Рівень молекул середньої маси (МСМ) в одиницях оптичної щільності (од. опт. щільн.) визначали за методом Н.И.Габриэляна, В.І.Маметова [1984], лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) - за Я.Я.Кальф-Каліфом [1941], гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) підраховували за методом В.С.Васильєва, В.І.Комарова [1983].

В цілому об'єм оперативного втручання полягав у ліквідації кишкової непрохідності, відновленні життєздатності кишки або резекції нежиттєздатного відділу кишки та накладанні міжкишкового анастомозу чи стоми. У хворих на ГКН, що ускладнилась розвитком перитоніту, проводилась антеградна назо-гастро-інтестинальна інтубація. У хворих на обох контрольних груп для лікування та профілактики ендоген-

**Summary.** *The purpose of this work was to study a character and degree of expression of microcirculations and haemorheology in young persons with boundary hypertension and to regulate these changes. "Indapamid" was used in a dosage 125 mgs one time per days during 6 weeks in 22 patients. The results of our research testify to the improvement of blood rheological properties (decline of the haematokrit level and general viscosity of blood).*

**Key words:** *boundary hypertension, "Indapamid", haemorheology.*

УДК: 616.-089+616.34.272

## АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ

**Хуторянський М. О.**

Кафедра загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** *Проведено ретроспективний аналіз лікування 110 хворих на гостру кишкову непрохідність, з яких у 45 не проводилась резекція кишки, а 65 хворим під час операції було проведено ліквідацію кишкової непрохідності з резекцією кишки. Отримані результати перебігу післяопераційного періоду демонструють високий рівень гнійно-септичних ускладнень та ендогенної інтоксикації, що спричинили тривалий період перебування хворих в стаціонарі та високу летальність на фоні поліорганної недостатності.*

**Ключові слова:** *гостра кишкова непрохідність, оперативне лікування, ендогенна інтоксикація, гнійно-запальні ускладнення.*

### Вступ

Гостра кишкова непрохідність (ГКН) залишається на протязі багатьох років залишається однією із самих актуальних і складних проблем абдомінальної хірургії [Бойко и др., 2004; Василюк, Галюк, 2008]. Частота виникнення ГКН в Україні складає 2,18 на 10000 населення [Кондратенко и др., 2008]. У структурі гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ГКН продовжує займати 3-4 місце [Miller et al., 2006].

Незважаючи на постійне вдосконалення якості діагностики ГКН та ефективності її лікування, післяопераційна летальність при даній патології залишається високою і досягає 10-25% [Березницький та ін., 2004; Белянский, 2006]. Переважно причиною незадовільних результатів лікування летальних наслідків у хворих на ГКН є розвиток ендогенної інтоксикації та гнійно-септичних ускладнень, частота яких коливається в межах 19,3 - 86% [Годлевський та ін., 2005; Бондарь и др., 2008].

З метою повного висвітлення етіології, патогенезу, діагностики, клініки та причин незадовільних наслідків оперативного лікування на сучасному рівні, було проведено вивчення клініко-лабораторних результатів оперативного лікування хворих на ГКН.

Для достовірного представлення цієї групи, в дослідження були включені хворі, у яких не проводилась резекція кишки та хворі, у яких після ліквідації кишкової непрохідності виконувалась резекція кишки.

### Матеріали та методи

Клінічна частина роботи включала аналіз 110 медичних карт стаціонарних хворих, які були оперовані з приводу ГКН в екстреному порядку. Контрольну групу I склали 45 медичних карт стаціонарних хворих, яким не проводилась резекція кишки. Контрольна група II складала 65 медичних карт стаціонарних хворих на ГКН, яким проводилась резек-

ція кишки. Серед хворих контрольної групи I було 20 (44,4%) чоловіків та 25 (56,6%) жінок. Середній вік у цій групі хворих був  $57,0 \pm 3,0$  років. Основними причинами ГКН хворих цієї групи були: защемлена грижа - у 20 (44,4%), злукова хвороба органів черевної порожнини - у 24 (53,3%), обтурація кишки пухлиною у одного хворого (2,2%).

Серед хворих контрольної групи II чоловіки склали 16 (24,6%), жінки - 49 (75,4%). Середній вік хворих контрольної групи II -  $60,4 \pm 2,0$  років. ГКН у контрольній групі II виникла внаслідок злукової хвороби органів черевної порожнини у 20 (30,8%) хворих, защемлення грижі у 30 (46,2%) хворих, обтурації кишки пухлиною у 7 (10,8%) хворих, сегментарного тромбозу мезентеріальних судин у 4 (6,2%) хворих, кишкової інвагінації у 2 (3,1%) хворих, обтурації жовчним каменем у 1 (1,5%) хворого та перекруту доліхосигми у 1 (1,5%) хворого.

Загальний стан хворих оцінювали згідно шкали оцінки важкості стану хірургічних хворих APACHE II в модифікації В.О.Сипливого з співавторами [2005]. Важкість стану у хворих на ГКН, ускладнену перитонітом, оцінювали за Мангеймським індексом перитоніту (МІП) [Linder et al., 1987]. Для оцінки загального стану хворих використовували стандартні лабораторні тести [Меньшиков и др., 1987]. Рівень молекул середньої маси (МСМ) в одиницях оптичної щільності (од. опт. щільн.) визначали за методом Н.И.Габриэляна, В.І.Маметова [1984], лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) - за Я.Я.Кальф-Каліфом [1941], гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) підраховували за методом В.С.Васильєва, В.І.Комарова [1983].

В цілому об'єм оперативного втручання полягав у ліквідації кишкової непрохідності, відновленні життєздатності кишки або резекції нежиттєздатного відділу кишки та накладанні міжкишкового анастомозу чи стоми. У хворих на ГКН, що ускладнилась розвитком перитоніту, проводилась антеградна назо-гастро-інтестинальна інтубація. У хворих на обох контрольних груп для лікування та профілактики ендоген-

ної інтоксикації (ЕІ) і післяопераційних внутрішньо-очеревинних гнійно-септичних ускладнень використовували традиційні загальновідомі методи (емпірично вибраний курс антибактеріальної терапії, антикоагулянтну, симптоматичну та комплексну дезінтоксикаційно-інфузійну терапію за загально прийнятими схемами лікування, інтубація ШКТ за показаннями).

Проведення статистичних розрахунків проводилось з використанням інтегральної системи STATISTICA © 5.5. (Stat Soft © Snc, USA) та методом варіаційної статистики з допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2003 for WINDOWS.

### Результати. Обговорення

Всі хворі контрольної групи І в екстреному порядку були госпіталізовані в терміни від 2 до 96 годин від початку захворювання, в середньому -  $22,2 \pm 3,6$  години. До 6 годин після початку захворювання було госпіталізовано 13 (28,9%) хворих, до 12 години захворювання - 14 (31,1%), після 12 години - 18 (40,0%) хворих. Середня тривалість перебування в стаціонарі з моменту госпіталізації до проведення оперативного втручання становила  $8,0 \pm 1,3$  години, з яких власне традиційна передопераційна підготовка складала  $3,1 \pm 3,8$  години. Загальна тривалість від початку захворювання до проведення операції становила  $30,1 \pm 3,8$  годин.

На момент госпіталізації загальний стан хворих був середньої важкості і складав  $24,8 \pm 2,1$  балів. Про розвиток ЕІ в передопераційному періоді також свідчили: ЛІІ -  $4,7 \pm 0,4$  ум. од., ГПІ -  $5,9 \pm 0,4$  ум. од., рівень МСМ -  $0,299 \pm 0,003$  од. опт. щільн.

У 10 хворих (22,2%) на ГКН, що ускладнилась розвитком перитоніту, проводили антеградну назо-гастро-інтестинальну інтубацію ГКН стала причиною розвитку серозно-геморагічного перитоніту у 4 хворих (8,9%), серозно-фібринозного перитоніту у 3 хворих (6,7%) та гнійного перитоніту також у 3 хворих (6,7%). У всіх хворих важкість згідно МІП складала  $13,1 \pm 1,8$  бала, що відповідало І ступеню важкості.

Післяопераційний період перебігав важко. Загальний стан хворих на 1 та 3 добу післяопераційного періоду був важкого ступеню і відповідно складав  $35,7 \pm 3,4$  і  $34,5 \pm 3,1$  балів. Лише на 5 добу післяопераційного періоду загальний стан хворих набував середнього ступеню важкості і складав  $28,6 \pm 2,4$  балів, а на 10 добу -  $17,2 \pm 2,2$  бала. У 10 хворих (22,2%) на ГКН, що ускладнилась розвитком перитоніту, на 1 добу після операції визначалась ІІ ступінь важкості згідно Мангеймського індексу перитоніту (МІП) і складала в середньому  $22,3 \pm 2,2$  балів. При цьому у 4 (8,9%) хворих МІП досягав  $32,4 \pm 2,1$  бала, що відповідало ІІІ ст. важкості перитоніту. На 3 добу середнє значення МІП становило  $21,5 \pm 2,9$  балів, що відповідало ІІ ступеню важкості. Однак у 3 (6,7%) хворих МІП досягав  $31,4 \pm 2,1$  бала, що відповідало ІІІ ступеню важкості. Середнє значення МІП на 5 добу після операції складало  $19,1 \pm 1,8$  балів, що відповідало І ступеню, а у 4 (8,9%) хворих рівень МІП ще відповідав ІІ ступеню важкості і складав  $24,8 \pm 2,1$  бала. Лише на 10 добу середнє значення МІП у всіх хворих становило  $14,3 \pm 2,5$  бала, що відповідало І ступеню важкості.

Кишкова перистальтика з'являлась через  $2,4 \pm 0,1$  доби, а відходження газів відмічалось через  $3,1 \pm 0,1$  доби після операції.

Про порушення синтезу білку внаслідок ЕІ вказувало зниження загального білку крові до  $53,7 \pm 1,4$  г/л, що достовірно ( $p > 0,05$ ) не змінювалось в післяопераційному періоді і на 10 добу був на рівні  $59,2 \pm 0,6$  г/л. Рівень сечовини достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшувався на 1 добу після операції до  $10,7 \pm 0,1$  ммоль/л, а на 10 добу достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від показника при поступленні складав  $8,9 \pm 0,2$  ммоль/л. Показник креатиніну також зростав на 1 та 3 добу до  $0,14 \pm 0,01$  ммоль/л і  $0,13 \pm 0,01$  ммоль/л відповідно без достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). На 10 добу рівень креатиніну залишався на верхній межі норми -  $0,1 \pm 0,004$  ммоль/л і також достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від кількості креатиніну при поступленні.

В післяопераційному періоді контрольної групи І хворих відмічалась тривале підвищення температурної реакції до  $37,8 \pm 0,1$  °C на 1 добу після операції з достовірної різницею ( $p < 0,05$ ), ніж при поступленні. При цьому рівень гіпертермії хворих продовжував повільно зменшуватися і нормалізація температури тіла в середньому наступала на  $7,5 \pm 0,6$  добу. Хоча на 10 добу після операції температура тіла залишалась на рівні верхньої межі норми -  $36,9 \pm 0,05$  °C, достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізняючись від такого під час госпіталізації.

Про важкість перебігу післяопераційного періоду, обумовлену розвитком ендотоксикозу свідчила динаміка змін показників ЕІ. Так, ЛІІ на 1 добу після операції рівень різко зростав, до  $6,3 \pm 0,9$  ум. од. і був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж при поступленні. На 5 добу ЛІІ перевищував верхню межу норми в 2 рази -  $3,2 \pm 0,6$  ум. од. Хоча до 10 доби ЛІІ був достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим в 2 рази, ніж при поступленні і складав  $2,2 \pm 0,3$  ум. од., однак це не відповідало верхній межі норми, вказуючи на тривале збереження у хворих ЕІ.

При вивченні динаміки змін ГПІ відмічалось збільшення рівня цього показника так, як і показника ЛІІ, що суттєво підтверджувало загальну тенденцію розвитку ЕІ у хворих, яким після ліквідації ГКН не проводилась резекція кишки. Так, уже на 1 добу після операції рівень ГПІ з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ) зростав до  $13,2 \pm 2,1$  ум. од., що було в 2 рази вищим, ніж при поступленні. Подальша динаміка зміни ГПІ зберігала повільну тенденцію до зниження і на 10 добу післяопераційного періоду його середнє значення складало  $2,4 \pm 0,2$  ум. од., що в 3,5 рази перевищувало верхню межу норми.

Рівень МСМ, як один з основних маркерів ендотоксикозу, також збільшувався до  $0,315 \pm 0,002$  од. опт. щільн. на 1 добу з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ), ніж при поступленні, що співпадало із загальною тенденцією змін показників ЕІ. В подальшому, відмічалось повільне зниження рівня МСМ, до  $0,287 \pm 0,001$  од. опт. щільн. на 10 добу, що було достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим від верхньої межі нормальних показників. Післяопераційні гнійно-септичні ускладнення виникли у 10 (22,2%) хворих, а саме: нагноєння післяопераційної рани спостерігалось у 6 (13,3%) хворих, післяопераційний перитоніт - у 6 (13,3%), госпітальна пневмонія - у 2 (4,4%) хворих. Рання спайкова кишкова непрохідність виникла у 2 (4,4%) хворих. В зв'язку з розвитком післяопераційного перитоніту у

2 (4,4%) хворих було проведено повторні оперативні втручання. Середня тривалість післяопераційного періоду складала  $13,0 \pm 0,8$  доби, а середній термін перебування хворого на лікарняному ліжку складав  $13,8 \pm 0,9$  ліжко-дні. Летальність у цій групі хворих на ГКН, у яких не проводилась резекція кишки, складала 8,9% (померло 4 хворих). За даними патологоанатомічних досліджень - основними причинами смерті були ЕІ та гнійно-септичні ускладнення, які призвели до поліорганної недостатності (ПОН). Так, у 2 (4,4%) хворих перебіг гострої странгуляційної непрохідності тонкої кишки ускладнився серозно-гнійним перитонітом, що привело до розвитку ЕІ та дистрофії паренхіматозних органів. У 1 (2,2%) хворого в результаті защемленої післяопераційної вентральної грижі виникла перфорація тонкої кишки, серозно-фібринозний перитоніт, що стали причиною ЕІ та ПОН (гострі ерозії шлунку, некротичний нефроз, токсична селезінка, набряк легень та головного мозку, дистрофія паренхіматозних органів). Злукова хвороба викликала гостру странгуляційну кишкову непрохідність з прикритою перфорацією висхідного відділу товстої кишки, розвиток гнійного перитоніту, що обумовило ЕІ та ПОН (набряк легень, повнокрів'я внутрішніх органів, дистрофія паренхіматозних органів) і стало причиною смерті у 1 (2,2%) хворого.

Всі хворі контрольної групи ІІ в екстреному порядку були госпіталізовані в терміни від 2 до 168 годин від початку захворювання, в середньому -  $49,0 \pm 5,3$  годин. До 6 годин після початку захворювання було госпіталізовано 11 (16,9%) хворих, до 12 години захворювання - 4 (6,2%), після 12 години - 50 (76,9%) хворих. Середня тривалість перебування в стаціонарі з моменту госпіталізації до проведення оперативного втручання становила  $28,5 \pm 4,4$  годин, з яких власне традиційна передопераційна підготовка складала  $4,8 \pm 2,6$  години. Загальна тривалість від початку захворювання до проведення операції становила  $77,5 \pm 7,6$  годин.

На момент госпіталізації загальний стан хворих був середньої важкості і складав  $29,4 \pm 2,3$  балів. Про розвиток ЕІ в передопераційному періоді також свідчили показники ЛІІ -  $5,9 \pm 0,7$  ум. од., ГПІ -  $15,7 \pm 3,4$  ум. од., рівень МСМ -  $0,373 \pm 0,007$  од. опт. щільн.

Під час оперативного втручання було виявлено, що у 15 хворих (23,1%) ГКН була ускладнена перитонітом. Так, у 6 хворих (9,2%) ГКН стала причиною розвитку серозно-геморагічного перитоніту, серозно-фібринозного перитоніту у 7 хворих (10,8%) та гнійного перитоніту у 2 хворих (3,1%). Загальний стан хворих, згідно МІП -  $14,0 \pm 1,6$  бала, відповідав І ступеню важкості.

Відновлення кишкової прохідності тонкої кишки у 30 (46,2%) хворих проводилось шляхом накладання анастомозу по типу "кінець в кінець", у 23 (35,4%) хворих - "бік в бік" та у 3 (4,6%) хворих - "кінець в бік". Після резекції ілеоцекального відділу у 8 (12,3%) хворих було накладено ілеотрансверзо-анастомоз по типу "кінець в бік". У одного (1,5%) хворого було накладено ентоеростому. У 15 хворих (23,1%) на ГКН, що ускладнилась розвитком перитоніту, проводили антеградну назо-гастро-інтестинальну інтубацію.

Післяопераційний період перебігав важко. Загальний стан хворих на першу та третю добу післяопераційного періоду був

важкого ступеню і, відповідно, складав  $36,7 \pm 3,1$  і  $35,0 \pm 3,3$  балів. Лише на 5 добу післяопераційного періоду загальний стан хворих набував середнього ступеню важкості і складав  $29,1 \pm 3,5$  балів, а на 10 добу -  $23,2 \pm 3,1$  бала. У 15 хворих (23,1%) на ГКН, що ускладнилась розвитком перитоніту, на 1 добу після операції визначалась ІІ ступінь важкості згідно МІП і складала в середньому  $23,5 \pm 1,4$  балів. При цьому у 3 (4,6%) хворих МІП досягав  $33,6 \pm 2,9$  бала, що відповідало ІІІ ст. важкості перитоніту. На 3 добу середнє значення МІП становило  $22,6 \pm 1,3$  балів, що відповідало ІІ ступеню важкості. Однак у 2 (3,1%) хворих МІП досягав  $33,7 \pm 1,8$  бала, що відповідало ІІІ ступеню важкості. Середнє значення МІП на 5 добу після операції складало  $19,8 \pm 1,3$  балів, що відповідало І ступеню, а у одного (1,5%) хворого рівень МІП ще відповідав ІІ ступеню важкості і складав 26,0 балів. Лише на 10 добу середнє значення МІП у всіх хворих становило  $15,3 \pm 3,1$  бала, що відповідало І ступеню важкості.

Кишкова перистальтика з'являлась через  $3,6 \pm 0,1$  доби, а відходження газів відмічалось через  $4,6 \pm 0,1$  доби після операції.

Рівень сечовини достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшувався на 3 добу після операції до  $10,9 \pm 1,4$  ммоль/л, а на 10 добу достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від показника при поступленні складав  $8,5 \pm 0,4$  ммоль/л. Показник креатиніну починав зростати на 1 добу післяопераційного періоду, а на 3 добу становив  $0,19 \pm 0,05$  ммоль/л з достовірною ( $p < 0,05$ ) різницею, ніж при поступленні. На 10 добу рівень креатиніну залишався на верхній межі норми -  $0,1 \pm 0,004$  ммоль/л і достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від кількості креатиніну при поступленні.

Температурна реакція також свідчила про важкість перебігу післяопераційного періоду у хворих, яким проводилась резекція кишки з приводу ГКН. Так, на першу добу після операції температура тіла хворих в середньому зростала до  $38,3 \pm 0,1$ °C з достовірної різницею ( $p < 0,01$ ), ніж при поступленні. На 3 та 5 добу після операції гіпертермія зберігалась відповідно на рівні  $37,9 \pm 0,06$ °C і  $37,8 \pm 0,07$ °C, що також було достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим від показника при поступленні та вказувало на тривалий перебіг синдрому системної запальної відповіді у хворих в післяопераційному періоді. В подальшому субфібрильна температур тіла хворих зберігалась до 10 доби -  $37,1 \pm 0,05$ °C, достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізняючись від показника при поступленні і тільки на 11,  $8 \pm 1,2$  добу післяопераційного періоду, в середньому, наступала нормалізація температури тіла хворих.

Про важкість перебігу післяопераційного періоду, також свідчила динаміка змін показників ЕІ. Так, на першу добу після операції рівень ЕІ продовжував залишатись високим, оскільки ЛІІ становив  $6,2 \pm 0,7$  ум. од. і достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від показника при поступленні. Лише на 10 добу рівень ЛІІ знижувався до  $2,3 \pm 0,2$  ум. од. ( $p < 0,05$ ), але залишався в 1,5 рази вище від верхньої межі норми, вказуючи на тривале збереження у хворих ЕІ.

ГПІ також свідчив про виражений ендотоксикоз у хворих з ГКН, яким проводилась резекція кишки. Якщо на першу добу рівень ГПІ дещо знижувався до  $11,7 \pm 2,1$  ум. од., то на 3 добу його середнє значення зростало до  $16,8 \pm 5,2$  ум. од.,

при цьому показники обох термінів спостереження достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнялися від рівня ГПІ при поступленні. Лише на 5 добу середнє значення ГПІ становило  $8,3 \pm 1,3$  ум. од. що було достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж до операції. Подальша динаміка зміни ГПІ зберігала повільну тенденцію до зниження і на 10 добу післяопераційного періоду його середнє значення складало  $2,1 \pm 0,4$  ум. од., що в 3,0 рази перевищувало верхню межу норми.

Дані отримані при вивченні ЛПІ та ГПІ також підтверджували рівень МСМ у периферичній крові. Так, уже на першу добу після ліквідації кишкової непрохідності відмічалось збільшення МСМ до  $0,406 \pm 0,007$  од. опт. щільн. з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ), ніж при госпіталізації. В подальшому відмічалось повільне зниження МСМ і на 10 добу його значення становило лише  $0,289 \pm 0,003$  од. опт. щільн., що було нижче ( $p < 0,05$ ) від показників при поступленні, але так і залишалось вищим від верхньої межі норми. Лише при виписуванні хворих із стаціонару рівень МСМ досягав нормальних показників.

Важкість перебігу післяопераційного періоду у хворих на ГКН, яким проводилась резекція кишки, була обумовлена розвитком ускладнень різного характеру. Післяопераційні гнійно-септичні ускладнення виникли у 31 (47,7%) хворих, а саме: нагноєння післяопераційної рани спостерігалось у 23 (35,4%) хворих, у 3 (4,6%) хворих, госпітальна пневмонія - у 2 (4,4%) хворих. Рання спайкова кишкова непрохідність виникла у 3 (4,6%) хворих. Повторні оперативні втручання було виконано у 4 (4,6%) хворих: у 3 (4,6%) хворих з приводу неспроможності міжкишкового анастомозу і розвитку післяопераційного перитоніту, а у одного хворого (1,5%) з приводу ранньої спайкової кишкової непрохідності. В зв'язку з цим середня тривалість післяопераційного періоду складала  $15,5 \pm 1,0$  доби, а середній термін перебування хворого на

лікарняному ліжку складав  $17,1 \pm 1,0$  ліжко-дні. Летальність у контрольній групі хворих на ГКН, у яких проводилась резекція кишки, складала 4,6% (померло 3 хворих). Визначальною причиною смерті на фоні ПОН, за даними патологоанатомічних досліджень, був розвиток ЕІ та гнійно-септичних ускладнень. Так, ЕІ стала причиною смерті у одного хворого (1,5%) на лейоміосаркому, яка викликала гостру обтураційну кишкову непрохідність, ускладнену перфорацією тонкої кишки та розлитим фібринозно-гнійним перитонітом. У одного хворого (1,5%) внаслідок тромбозу мезентеріальних судин виникла гостра кишкова непрохідність з некрозом 40 см тонкої кишки, дифузним гнійно-фіброзним перитонітом, що призвело до гострої печінково-ниркової недостатності та ЕІ. У одного хворого (1,5%) перебіг гострої странгуляційної непрохідності тонкої кишки ускладнився серозно-гнійним перитонітом з міжпетлевым абсцесом, норицею тонкої кишки, що привело до ЕІ та ПОН.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Таким чином, в ході аналізу результатів оперативного лікування хворих на ГКН встановлено характерні особливості перебігу післяопераційного періоду, як у групі хворих, яким не проводили резекцію кишки, так і у групі хворих, яким виконувалась резекція кишки.

2. Отримані результати оперативного лікування хворих на ГКН демонструють високий рівень гнійно-септичних ускладнень та ЕІ, що збільшують тривалість перебування хворого в стаціонарі та спричиняють високу летальність.

Тому подальше вивчення, розробка та впровадження методів лікування та профілактики гнійно-септичних ускладнень та ЕІ у хворих на ГКН є однією з найбільш актуальних проблем ургентної хірургії.

### **Література**

- Белянский Л.С. Современные принципы формирования и закрытия толстокишечных стом при обтурационной непроходимости толстой кишки [Текст] //Л.С.Белянский //Харківська хірургічна школа. - 2006. - № 1. - С. 7-8.
- Березницький Я.С., Яльченко Н.А., Василюк Р.И. Стандартизація медичної допомоги при непрохідності кишечника [Текст] //Я.С.Березницький, Н.А.Єльченко, Р.И.Василюк //Харківська хірургічна школа. - 2004. - №1-2. - С. 11-15.
- Васильев В.С., Комаров В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине [Текст] //В.С.Васильев, В.И.Комаров //Здравохранение Белоруссии. - 1993. - №2. - С. 38-40.
- Василюк С.М. Особливості симультанного хірургічного лікування гострої спайкової кишкової непрохідності і післяопераційної вентральної грижі /С.М. Василюк, В.М.Галюк //Шпитальна хірургія. - 2008. - №1. - С. 95-97.
- Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей /Н.И.Габриэлян, В.И.Менатов //Лабораторное дело. - 1984. - №3. - С. 138-140.
- Диагностические, тактические и лечебные ошибки при ущемлённых грижах [Текст] //В.В.Бойко [и др.] //Харківська хірургічна школа. - 2004. - №1(2). - С. 76 - 80.
- Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение [Текст] //Я.Я.Кальф-Калиф //Врачебное дело. - 1941. - № 1. - С.31-33.
- Клиническая колопроктология: [Текст] Руководство для врачей /П.Г.Кондратенко, Н.Б.Губергриц, Ф.Э.Эллин, Н.Л.Смирнов. - Х.: Факт, 2006. - 171 с.
- Лабораторные методы исследования в клинике: [Текст] Справочник /В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Р.П.Золотницкая; под общ. ред. Меньшикова В.В. - М.: Медицина. - 1987. - 368 с.
- Несостоятельность швов толстокишечного анатомоза. Статистика, причины возникновения, диагностика, лечение и профилактика [Текст] //Г.В.Бондарь [и др.] //Клінічна хірургія. - 2008. - №3. - С. 60-64.
- Оптимізація програми комплексного лікування хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом [Текст] //А.І.Годлевський, В.А.Кацал, С.І.Саволюк, Н.А.Годлевська //Матеріали XXI з'їзду хірургів України. - Запоріжжя, 2005. - Т.2. - С. 453-454.
- Шкала оценки тяжести состояния больных с острым сепсисом [Текст] //В.А.Сиплиный [и др.] //Клінічна хірургія. - 2005. - №3. - С. 46-49.
- Der Mannheim Peritonitis-Index [Текст] //Linder M.M. [et al.] //Chirurg. - 1987. - Vol.58., №2. - P. 84-92.
- Readmission for small-bowel obstruction in the early postoperative period: etiology and outcome [Текст] //G.Miller, J.Boman, I.Shrier //Can. J. Surg. - 2006. - Aug;45(4). - P. 255-258.

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ**

**Хуторянский М. О.**

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ лечения 110 больных с острой кишечной непроходимостью, из которых у 45 не проводилась резекция кишки, а 65 больным во время операции была проведена ликвидация кишечной непроходимости с резекцией кишки. Полученные результаты хода послеоперационного периода демонстрируют высокий уровень гнойно-септических осложнений и эндогенной интоксикации, которые повлекли длительный период пребывания больных в стационаре и высокую летальность на фоне полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая кишечная непроходимость, оперативное лечение, эндогенная интоксикация, гнойно-воспалительные осложнения.

**ANALYSIS OF RESULTS OF OPERATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION**

**Khutoryanskiy M. O.**

**Summary.** The retrospective analysis of treatment has been conducted in 110 patients with acute intestinal obstruction, from which at 45 persons the resection of the bowel was not performed, and at 65 patients liquidation of intestinal impassability was performed with the resection of the bowel. The got results of the postoperative period's motion demonstrate high levels of purulent-septic complications and endogenous intoxication, that entailed the protracted period of treatment of patients in the hospital and high lethality on a background of multiorgans insufficiency.

**Key words:** acute intestinal obstruction, operative treatment, endogenous intoxication, purulent-septic complications.

УДК: 616.4:612.014.464

**ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ ТА ПРЯМОЇ КИШКИ, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ ОБТУРАЦІЙНОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ**

**Каніковський О.Є., Надольський В.О., Терещенко Н.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Прооперовано з виконанням паліативних операцій 29 хворих на рак прямої кишки, ускладнений гострою обтураційною кишковою непрохідністю з летальним завершенням в післяопераційному періоді двох хворих (6,9%), а також - 148 хворих на рак ободової кишки, ускладнений гострою обтураційною кишковою непрохідністю з виконанням первинних радикальних оперативних втручань у 52,7% та симптоматичних оперативних втручань у 47,3% хворих (летальність - 5,7%). На основі аналізу віддалених результатів лікування з урахуванням терміну виживання встановлено, що ранні наслідки паліативних оперативних втручань є гіршими порівняно із первинними радикальними втручаннями. Рекомендовано, по можливості, виконувати первинну радикальну хірургічну операцію, а симптоматичні оперативні втручання - у випадках важкого стану пацієнта.

**Ключові слова:** рак прямої кишки, рак ободової кишки, гостра обтураційна кишкова непрохідність.

**Вступ**

За останні роки кількість хворих на рак ободової та прямої кишки набрала стійкої тенденції до збільшення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я в структурі онкологічної захворюваності рак товстої кишки займає 3-4 місце, а занедбані випадки досягають 70%. Найбільш розповсюдженим ускладненням рака товстої кишки є гостра обтураційна кишкова непрохідність [Яковець, 1969; Тотиков и др., 1966; Гатауллин, 2000]. Основна кількість цих хворих потрапляють у хірургічні відділення загального профілю, де їм надають невідкладну хірургічну допомогу.

**Матеріали та методи**

В хірургічній клініці медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова з 1987 до 2008 року лікувалось 38 хворих на рак прямої кишки і 172 хворих на рак ободової кишки, які госпіталізовані з клінікою гострої кишкової непрохідності. Серед обстежених 88 чоловіків, 122 жінки, середній вік -  $64,5 \pm 12,9$  років.

Всі хворі поступали у важкому стані, що було обумовлено як наявністю кишкової непрохідності, так і основним захво-

рюванням. Важкість стану оцінювали за прогностичною шкалою APACHE 2.

Обтураційна кишкова непрохідність у 53,5% (92) визначалася у хворих з локалізацією пухлини в лівій половині ободової кишки. За статевими ознаками рак прямої кишки розподівся: 30 (78,9%) - чоловіки і 8 (21,1%) - жінки. Рак ободової кишки: 114 (66,28%) - жінок і 58 (33,72%) - чоловіків. В основному хворі старше 65 років, хоча 7 хворих було від 23-х до 40 років.

З метою діагностики застосовувалися загальні клінічні методи дослідження, результати лабораторного і інструментального обстеження. Найбільш інформативними були оглядова рентгенографія органів черевної порожнини; ректороманоскопія, фіброколоноскопія, рентгенконтрастне дослідження з застосуванням барієвої суміші; ультрасонографія.

**Результати. Обговорення**

У всіх хворих виявлено горизонтальні рівні рідини, пневматоз тонкої і товстої кишки. При пальцево-ректальному дослідженні місце перепони досягли у 31 (81,6%) хворого на

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ**

**Хуторянский М. О.**

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ лечения 110 больных с острой кишечной непроходимостью, из которых у 45 не проводилась резекция кишки, а 65 больным во время операции была проведена ликвидация кишечной непроходимости с резекцией кишки. Полученные результаты хода послеоперационного периода демонстрируют высокий уровень гнойно-септических осложнений и эндогенной интоксикации, которые повлекли длительный период пребывания больных в стационаре и высокую летальность на фоне полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая кишечная непроходимость, оперативное лечение, эндогенная интоксикация, гнойно-воспалительные осложнения.

**ANALYSIS OF RESULTS OF OPERATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION**

**Khutoryanskiy M. O.**

**Summary.** The retrospective analysis of treatment has been conducted in 110 patients with acute intestinal obstruction, from which at 45 persons the resection of the bowel was not performed, and at 65 patients liquidation of intestinal impassability was performed with the resection of the bowel. The got results of the postoperative period's motion demonstrate high levels of purulent-septic complications and endogenous intoxication, that entailed the protracted period of treatment of patients in the hospital and high lethality on a background of multiorgans insufficiency.

**Key words:** acute intestinal obstruction, operative treatment, endogenous intoxication, purulent-septic complications.

УДК: 616.4:612.014.464

**ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ ТА ПРЯМОЇ КИШКИ, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ ОБТУРАЦІЙНОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ**

**Каніковський О.Є., Надольський В.О., Терещенко Н.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Прооперовано з виконанням паліативних операцій 29 хворих на рак прямої кишки, ускладнений гострою обтураційною кишковою непрохідністю з летальним завершенням в післяопераційному періоді двох хворих (6,9%), а також - 148 хворих на рак ободової кишки, ускладнений гострою обтураційною кишковою непрохідністю з виконанням первинних радикальних оперативних втручань у 52,7% та симптоматичних оперативних втручань у 47,3% хворих (летальність - 5,7%). На основі аналізу віддалених результатів лікування з урахуванням терміну виживання встановлено, що ранні наслідки паліативних оперативних втручань є гіршими порівняно із первинними радикальними втручаннями. Рекомендовано, по можливості, виконувати первинну радикальну хірургічну операцію, а симптоматичні оперативні втручання - у випадках важкого стану пацієнта.

**Ключові слова:** рак прямої кишки, рак ободової кишки, гостра обтураційна кишкова непрохідність.

**Вступ**

За останні роки кількість хворих на рак ободової та прямої кишки набрала стійкої тенденції до збільшення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я в структурі онкологічної захворюваності рак товстої кишки займає 3-4 місце, а занедбані випадки досягають 70%. Найбільш розповсюдженим ускладненням рака товстої кишки є гостра обтураційна кишкова непрохідність [Яковець, 1969; Тотиков и др., 1966; Гатауллин, 2000]. Основна кількість цих хворих потрапляють у хірургічні відділення загального профілю, де їм надають невідкладну хірургічну допомогу.

**Матеріали та методи**

В хірургічній клініці медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова з 1987 до 2008 року лікувалось 38 хворих на рак прямої кишки і 172 хворих на рак ободової кишки, які госпіталізовані з клінікою гострої кишкової непрохідності. Серед обстежених 88 чоловіків, 122 жінки, середній вік -  $64,5 \pm 12,9$  років.

Всі хворі поступали у важкому стані, що було обумовлено як наявністю кишкової непрохідності, так і основним захворюванням.

Важкість стану оцінювали за прогностичною шкалою APACHE 2.

Обтураційна кишкова непрохідність у 53,5% (92) визначалася у хворих з локалізацією пухлини в лівій половині ободової кишки. За статевими ознаками рак прямої кишки розподівся: 30 (78,9%) - чоловіки і 8 (21,1%) - жінки. Рак ободової кишки: 114 (66,28%) - жінок і 58 (33,72%) - чоловіків. В основному хворі старше 65 років, хоча 7 хворих було від 23-х до 40 років.

З метою діагностики застосовувалися загальні клінічні методи дослідження, результати лабораторного і інструментального обстеження. Найбільш інформативними були оглядова рентгенографія органів черевної порожнини; ректороманоскопія, фіброколоноскопія, рентгенконтрастне дослідження з застосуванням барієвої суміші; ультрасонографія.

**Результати. Обговорення**

У всіх хворих виявлено горизонтальні рівні рідини, пневматоз тонкої і товстої кишки. При пальцево-ректальному дослідженні місце перепони досягли у 31 (81,6%) хворого на

рак прямої кишки, натомість при вищій локалізації пухлини визначалися опосередковані ознаки кишкової непрохідності.

Ректороманоскопія та фіброколоноскопія проводились за показами та дозволили встановити локалізацію пухлинного процесу у 62% обстежених хворих.

Лікування хворих розпочинали з низки консервативних заходів, які мали за мету поновлення пасажу калових мас без оперативного втручання, а саме: постановка назогастрального зонду для декомпресії шлунково-кишкового тракту та аспірації застійного шлункового вмісту; корекція водно-електролітного обміну; внутрішньовенна інфузія спазмолітичних препаратів; сифонна клізма на фоні спазмолітичної терапії.

При досягненні успіху і розрешенні гострої кишкової непрохідності, з'являлась можливість оперативного лікування хворих в плановому порядку в умовах спеціалізованого лікувального закладу. При відсутності ефекту консервативного лікування протягом 6 годин, наростанні клінічної картини гострої obturacійної кишкової непрохідності, появі перитонеальних ознак проводилось оперативне втручання в ургентному порядку за життєвими показами.

Метою операції була ліквідація кишкової непрохідності і, при наявності технічної можливості, радикальне видалення пухлини, як джерела інтоксикації та подальшого прогресування пухлинного процесу.

Із 38 хворих на рак прямої кишки, ускладнений гострою obturacійною кишковою непрохідністю в клініці прооперовано 29 хворих (76,3%). Первинних радикальних оперативних втручань виконано не було. Всім хворим виконано паліативні операції, а саме: виведення кінцевої колостоми проксимальніше пухлини з заглибленням дистального відділу кишки вище пухлини. В післяопераційному періоді померло двоє хворих (6,9%). Причини смерті: гострий трансмуральний інфаркт міокарду (1), тромбоемболія основного стовбура легеневої артерії (1). Всі хворі після виписки були скеровані для подальшого лікування в спеціалізовані онкологічні лікувальні заклади.

Із 172 хворих на рак ободової кишки, ускладнений гострою obturacійною кишковою непрохідністю в клініці прооперовано 148 хворих - (86,04%). Первинні радикальні оперативні втручання виконані у 78 хворих (52,7%), а саме: правобічна геміколектомія - 22 (28,2%); лівобічна геміколектомія - 8 (10,25%); резекція сигмовидної кишки - 11 (14,1%); операція Гартмана - 37 (47,43%). У 12 хворих застосовані аутореканалізуючі анастомози з використанням нікелід-титанових імплантатів з пам'яттю форми.

70 хворим (47,3%) виконано симптоматичні оперативні втручання, а саме: обхідні анастомози - 15 хворих (21,4%), серед яких у 8 застосована методика компресійного з'єднання з використанням імплантатів з пам'яттю форми; колостоми - 36 хворим (51,43%); цекостоми - 12 хворим (17,14%);

ілеостоми - 7 хворим (10%). У 15 хворих виконана санітарна геміколектомія і резекція сигмовидної кишки. В післяопераційному періоді в клініці померло 4 хворих (5,7%). Смерть наступила внаслідок прогресування перитоніту, приєднання ускладнень та розвитку поліорганної недостатності.

Таким чином, у 52,7% були виконані первинні радикальні оперативні втручання. При локалізації раку, ускладненого гострою obturacійною кишковою непрохідністю у лівій половині ободової кишки радикальні оперативні втручання виконані у 71,8%.

Obturacійна кишкова непрохідність - пізні ускладнення раку правої половини ободової кишки і супроводжується ще цілою низкою інших виявів ракової хвороби, а саме: метастазування як у ближні, так і у віддалені органи, ракова інтоксикація. При локалізації раку в лівій половині ободової кишки obturacійна кишкова непрохідність виникає на більш ранніх стадіях захворювання, що дає можливість для успішного виконання радикального оперативного втручання.

Ранні наслідки паліативних оперативних втручань були набагато гіршими первинних радикальних внаслідок важкого стану хворих перед операцією, а саме: наявність неоперабельної пухлини, ракова інтоксикація, важка супутня патологія, всі ті причини, які власне і не дозволили виконати первинно радикальну операцію.

29 (78,4%) хворим, які перенесли операцію Гартмана в плановому порядку виконали реконструктивну операцію.

Віддалені результати лікування досліджено у 116 хворих. Після первинно радикальних оперативних втручань (42) протягом року летальних випадків не було, протягом п'яти років померло 26 (61,9%). Після симптоматичних втручань (74) однорічна виживаемість склала 16,2% (12), п'ятирічна - 1,3% (1 після санітарної геміколектомії).

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. При лікуванні раку ободової кишки, ускладненого гострою obturacійною кишковою непрохідністю в умовах ургентної хірургічної клініки необхідно, по можливості, виконувати первинно радикальну хірургічну операцію.

2. Первинне радикальне оперативне втручання дає можливість видалити джерело інтоксикації та метастазування, що значно покращує безпосередні і віддалені результати лікування.

3. Симптоматичні оперативні втручання доцільно виконувати в випадках важкого стану пацієнта, наявності нерезектабельної пухлини або генералізації злоякісного процесу і віддавати перевагу санітарному видаленню пухлини.

Перспективність піднятих питань вбачаємо в подальшому обґрунтуванні хірургічної тактики лікування хворих на рак прямої та ободової кишки.

### **Література**

Гатауллин И.Г. Тактика хирургического лечения больных колоректальным раком, осложнённым острой obturacіонной кишечной непроходимостью "PROKTOLOG.RU." Практическая колонопроктология, статьи и пуб-

ликация. - 2000. Тактика хирургического лечения осложнённых форм рака толстой кишки / Яковец Ю.И., Борта А.В., Золотухин С.Э. и др. /Материалы I съезда онкологов стран СНГ. - 1969. - С. 369.

Тотиков В.З., Хестаное А.К., Дзгоева Д.Б. Хирургическое лечение местно-распространенного рака ободочной кишки, осложненного нарушением кишечной непроходимости : мат. I съезда онк. стран СНГ. - 1966. - С. 366.

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ**

**Каниковський А.Е., Надольський В.О., Терещенко Н.В.**

**Резюме.** Прооперировано с выполнением паллиативных операций 29 больных раком прямой кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью с летальным исходом в послеоперационном периоде двух больных (6,9%), а также - 148 больных раком ободочной кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью с выполнением первичных радикальных оперативных вмешательств у 52,7% и симптоматических оперативных вмешательств в 47,3% больных (летальность - 5,7%). Основываясь на анализе отдаленных результатов лечения с учетом срока выживания установлено, что ранние следствия паллиативных оперативных вмешательств хуже сравнительно с первичными радикальными вмешательствами. Рекомендовано, по возможности, выполнять первичную радикальную хирургическую операцию, а симптоматические оперативные вмешательства - в случаях тяжелого состояния пациента.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, рак ободочной кишки, острая обтурационная кишечная непроходимость.

**SURGICAL TACTICS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH CANCER OF COLON AND RECTUM COMPLICATED BY SHARP OBSTRUCTIVE INTESTINAL IMPASSABILITY**

**Kanikovskiy A.E., Nadolskiy V.O., Tereshchenko N.V.**

**Summary.** It is operated with performance of palliative operations 29 patients with cancer of rectum, complicated by sharp obstructive intestinal impassability with a lethal outcome in the postoperative period of two sick (6,9%), and also - 148 sick with cancer of colon, complicated by sharp obstructive intestinal impassability with performance of primary radical operations at 52,7% and symptomatic operative interventions in 47,3% sick (lethality - 5,7%). Being based on the analysis of the remote results of treatment taking into account survival term it is established that early consequences of palliative operative interventions are worse compared with primary radical interventions. It is recommended to carry out, whenever possible, primary radical surgical operation, and symptomatic operative interventions - in cases of a grave condition of the patient.

**Key words:** cancer of rectum, cancer of colon, sharp obstructive intestinal impassability.

УДК: 616-005.6:616-092:6182

**НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРЕГРІВАДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ**

**Чечуга С.Б.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Міська клінічна лікарня "Центр матері та дитини"

**Резюме.** У даній статті наведений ефективний спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії, який сприяє зменшенню репродуктивних втрат шляхом профілактики генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії.

**Ключові слова:** невиношування, гіпергомоцистеїнемія, прегравідарна підготовка.

**Вступ**

Проблема звичного невиношування вагітності по своїй соціалній важливості займає одне з ведучих місць в сучасному акушерстві. Частота даної патології складає 20-25% від числа усіх вагітностей. В останні роки доведена значна розповсюдженість серед жінок з невиношуванням вагітності генералізованих мікроангіопатій та тромбофілій, пов'язаних з антифосфоліпідним синдромом, гіпергомоцистеїнемією [Агаджанова, 2003; Макацарія, Бицадзе, 2001]. В результаті дисбалансу у співвідношенні прокоагулянтних та антикоагулянтних механізмів, тромбофілії можуть призводити не тільки до розвитку тромбозів під час вагітності та в післяпологовому періоді, але і до різноманітних плацентарних судинних ускладнень, наслідком яких може бути порушення імплантації та розвитку зародка, що призводить до невиношування вагітності [Макацарія, Бицадзе, 2001; Сидельникова, 2002].

Згідно останніх даних невиношування вагітності може ініціюватися високим рівнем гомоцистеїну в плазмі крові, який має прямий токсичний вплив на стінку судин, викли-

кає посилення переокислення ліпідів, збільшує кількість вільних радикалів, стимулює проліферацію гладком'язових клітин, активацію тромбоцитів, збільшення синтезу тромбоксану А2, пригнічення фібринолізу, що призводить до розвитку гіперкоагуляції з подальшим мікротромбоутворенням та порушенням мікроциркуляції. В результаті, на тлі патології спіральних артерій, виникають зміни матково-плацентарного кровообігу, що призводить до порушення плацентарної та фетоплацентарного кровообігу, що являється причиною репродуктивних втрат: невиношування вагітності в результаті дефектів імплантації зародка.

На теперішній час загальноприйняті способи прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності передбачають корекцію ендокринних порушень, лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, мультивітамінні комплекси [Демина, Чайка, 2005; Brenner, 2003]. Існуючі способи не мають індивідуального підходу до причин репродуктивної недостатності та розглядають звичне невиношування вагітності та перинатальну смертність неза-

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ**

**Каниковський А.Е., Надольський В.О., Терещенко Н.В.**

**Резюме.** Прооперировано с выполнением паллиативных операций 29 больных раком прямой кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью с летальным исходом в послеоперационном периоде двух больных (6,9%), а также - 148 больных раком ободочной кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью с выполнением первичных радикальных оперативных вмешательств у 52,7% и симптоматических оперативных вмешательств в 47,3% больных (летальность - 5,7%). Основываясь на анализе отдаленных результатов лечения с учетом срока выживания установлено, что ранние следствия паллиативных оперативных вмешательств хуже сравнительно с первичными радикальными вмешательствами. Рекомендовано, по возможности, выполнять первичную радикальную хирургическую операцию, а симптоматические оперативные вмешательства - в случаях тяжелого состояния пациента.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, рак ободочной кишки, острая обтурационная кишечная непроходимость.

**SURGICAL TACTICS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH CANCER OF COLON AND RECTUM COMPLICATED BY SHARP OBSTRUCTIVE INTESTINAL IMPASSABILITY**

**Kanikovskiy A.E., Nadolskiy V.O., Tereshchenko N.V.**

**Summary.** It is operated with performance of palliative operations 29 patients with cancer of rectum, complicated by sharp obstructive intestinal impassability with a lethal outcome in the postoperative period of two sick (6,9%), and also - 148 sick with cancer of colon, complicated by sharp obstructive intestinal impassability with performance of primary radical operations at 52,7% and symptomatic operative interventions in 47,3% sick (lethality - 5,7%). Being based on the analysis of the remote results of treatment taking into account survival term it is established that early consequences of palliative operative interventions are worse compared with primary radical interventions. It is recommended to carry out, whenever possible, primary radical surgical operation, and symptomatic operative interventions - in cases of a grave condition of the patient.

**Key words:** cancer of rectum, cancer of colon, sharp obstructive intestinal impassability.

УДК: 616-005.6:616-092:6182

**НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРЕГРІВАДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ**

**Чечуга С.Б.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Міська клінічна лікарня "Центр матері та дитини"

**Резюме.** У даній статті наведений ефективний спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії, який сприяє зменшенню репродуктивних втрат шляхом профілактики генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії.

**Ключові слова:** невиношування, гіпергомоцистеїнемія, прегравідарна підготовка.

**Вступ**

Проблема звичного невиношування вагітності по своїй соціальній важливості займає одне з ведучих місць в сучасному акушерстві. Частота даної патології складає 20-25% від числа усіх вагітностей. В останні роки доведена значна розповсюдженість серед жінок з невиношуванням вагітності генералізованих мікроангіопатій та тромбофілій, пов'язаних з антифосфоліпідним синдромом, гіпергомоцистеїнемією [Агаджанова, 2003; Макацарія, Бицадзе, 2001]. В результаті дисбалансу у співвідношенні прокоагулянтних та антикоагулянтних механізмів, тромбофілії можуть призводити не тільки до розвитку тромбозів під час вагітності та в післяпологовому періоді, але і до різноманітних плацентарних судинних ускладнень, наслідком яких може бути порушення імплантації та розвитку зародка, що призводить до невиношування вагітності [Макацарія, Бицадзе, 2001; Сидельникова, 2002].

Згідно останніх даних невиношування вагітності може ініціюватися високим рівнем гомоцистеїну в плазмі крові, який має прямий токсичний вплив на стінку судин, викли-

кає посилення перекисного окислення ліпідів, збільшує кількість вільних радикалів, стимулює проліферацію гладком'язових клітин, активацію тромбоцитів, збільшення синтезу тромбоксану А2, пригнічення фібринолізу, що призводить до розвитку гіперкоагуляції з подальшим мікротромбоутворенням та порушенням мікроциркуляції. В результаті, на тлі патології спіральних артерій, виникають зміни матково-плацентарного кровообігу, що призводить до порушення плацентарної та фетоплацентарного кровообігу, що являється причиною репродуктивних втрат: невиношування вагітності в результаті дефектів імплантації зародка.

На теперішній час загальноприйняті способи прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності передбачають корекцію ендокринних порушень, лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, мультивітамінні комплекси [Демина, Чайка, 2005; Brenner, 2003]. Існуючі способи не мають індивідуального підходу до причин репродуктивної недостатності та розглядають звичне невиношування вагітності та перинатальну смертність неза-

лежно одне від одного без урахування єдиних ланок патогенезу цих станів. Існуючі на теперішній час схеми прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності не передбачають корекцію мікроциркуляторних та тромботичних порушень системи гемостазу при гіпергомоцистеїнемії, які призводять до репродуктивних втрат і це є їх недоліком.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало підвищення якості прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності внаслідок гіпергомоцистеїнемії та покращення перебігу наступної вагітності шляхом індивідуальної корекції існуючої генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії.

### Матеріали та методи

Для вирішення поставлених завдань нами було проведено комплексне динамічне обстеження 120 жінок зі звичним невиношуванням віком від 21 до 36 років на базі міської клінічної лікарні "Центр матері та дитини" м. Вінниці та Центру планування сім'ї обласної лікарні ім. М.І.Пирогова, яких було розподілено на групи дві групи.

Всі жінки мали фактори ризику перинатальних втрат з тромбофілічними порушеннями на підставі даних анамнезу і особливостей перебігу попередніх вагітностей.

Із дослідження були виключені жінки з хромосомними аберациями, анатомічними дефектами, ендокринними порушеннями, аутоімунними захворюваннями.

У всіх пацієнток ретельно вивчався анамнез, проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні обстеження, обов'язковими були дослідження гормонального профілю і інструментальні обстеження (УЗД).

Всім жінкам проводили скринінгове дослідження концентрації гомоцистеїну в плазмі крові імуноферментним методом з використанням реактивів БІО-ЛА-ТЕСТ фірми PLIVA-Lachema, на приладі ANTOS 2020, США.

До складу патогенетично обґрунтованої прегравідарної терапії тромбофілічних порушень було включено: нейровітан (комплекс вітамінів групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу, фолієвої кислоти по 400 мкг на добу, а також ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) по 75 мг на добу на протязі одного місяця до бажаної вагітності. При встановленні факту вагітності та в критичні її терміни (попередній термін синдрому втрати плода, 18-22 та 28-34 тижні) до вище призначеної терапії додатково призначався протитромботичний препарат Весел Дуе Ф (сулодексид по 600 LSO/2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10-15 днів з наступним пероральним прийомом по 1 капсулі (250 LSO) двічі на добу протягом 30-45 днів.

Всі жінки, яким проводились дослідження, були розподілені на три групи по 40 пацієнток. Першу групу склали жінки, яким не проводилась медикаментозна прегравідарна терапія, а у разі встановлення у них факту вагітності проводилось загальноприйняте симптоматичне лікування загрози переривання (спазмолітики, гормональна, седативна терапія, препарати магнію). До другої (основної) групи увійшли жінки, яким проводилась вище вказана патогенетично обґрунтова-

на прегравідарна схема лікування тромбофілічних порушень, яку продовжували у разі встановлення факту вагітності. Третю (контрольну) групу склали жінки, яким було призначено лише прийом фолієвої кислоти в дозі 400 мкг на добу напередодні вагітності та при її перебігу.

Достовірність різниці отриманих результатів визначали з використанням t-тесту Стюдента. Аналіз результатів виконували з використанням статистичної комп'ютерної програми "БІОСТАТИСТИКА".

### Результати. Обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про те, що у 96 (80%) із 120 жінок зі звичним невиношуванням була виявлена тромбофілія, пов'язана з гіпергомоцистеїнемією поза вагітністю. Так, у 48 (40%) жінок встановлено низький рівень гіпергомоцистеїнемії (рівень гомоцистеїну склав  $18,3 \pm 0,3$  мкмоль/л), у 36 (30%) - середній рівень ( $28,9 \pm 0,2$  мкмоль/л), 12 (10%) - високий рівень гіпергомоцистеїнемії ( $98,7 \pm 0,4$  мкмоль/л). При аналізі показників гемостазиограми у пацієнток тромбофілічні прояви визначались підвищенням рівнем фібрिनогена, ПДФ і РКМФ.

При проведенні стандартного лікування в першій групі у 18 (45%) жінок відбувся самовільний викидень в терміні до 12 тижнів, у 9 (22,5%) - викидень в пізньому терміні, у 8 (20%) жінок проведено переривання вагітності в зв'язку із завмерлою вагітністю в ранніх термінах або анембріонією і тільки у 5 (12,5%) жінок вагітність завершилась пологами.

При аналізі перебігу вагітності в основній групі переривання вагітності в терміні до 12 тижнів мало місце у 2 (5%) жінок, самовільних викиднів у пізніх термінах не спостерігалось, завмерлу вагітність діагностовано в 3 (7,5%) випадках. У 28 (87,5%) жінок вагітність завершилась терміновими пологами. Необхідно відмітити, що в основній групі не мали місце випадки важкої прееклампсії, вираженої плацентарної недостатності, відшарування нормально розташованої плаценти.

В третій (контрольній) групі встановлено самовільний викидень в ранньому терміні у 14 (35%) жінок, пізній викидень - у 4 (10%), завмерлу вагітність в ранньому терміні діагностовано у 6 (15%) пацієнток. У 12 (30%) жінок вагітність завершилась передчасними пологами, і лише 4 (10%) - терміновими пологами, причому у 3 із них мала місце прееклампсія середнього та важкого ступеня, де пологи завершено шляхом кесарського розтину.

Таким чином, використання в комплексній схемі прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності фолієвої кислоти та препарату нейровітан сприяє профілактиці виникнення набуті форми гіпергомоцистеїнемії та, в подальшому, генералізованої мікроангіопатії, розвиток якої пов'язаний з недостатністю вказаних речовин. Аспірин в дозі 75 мг активізує синтез ендотелієм судин простацикліну, який являється активним природним дезагрегантом тромбоцитів. Окрім цього, аспірин є сильним індуктором інтерлейкіну 3, активним фактором росту трофобласту. Щодо Весел Дуе Ф (сулодексид), то даний препарат являє собою суміш двох глікозаміногліканів: швидкодійної середньо-низькомо-

лекулярної гепариноподібної фракції (80%) та дерматин сульфату (20%). Комплексний механізм дії даного препарату зумовлений його двокомпонентним складом. Весел Дуе Ф володіє антитромботичною, профібринолітичною, антикоагулянтною і вазопротекторною дією на рівні макро- і мікро- судин. В цілому, фармакологічні ефекти представленої схеми оцінюються як антитромботичні, профібринолітичні, антикоагулянтні, вазопротекторні, в зв'язку з чим представлена схема може бути використана для прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням при гіпергомоцистеїнемії.

### Література

- Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Рус. мед. журн. - 2003. - №11(1). - С. 3-6.
- Деммина Т.Н., Чайка К.В. Профилактика фетоплацентарной недостаточности и тромбофилических осложнений у беременных с антифосфолипидным синдромом // Репродуктивное здо- ровье женщины. - 2005. - №2(22). - С. 47-52.
- Жук С.И., Чечуга С.Б., Лобастова Т.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения АФС и других тромбофилических состояний при беременности // Здоровье женщины. - 2006. - №2(26). - С. 57-62.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. - М.: "Russo", 2001. - С. 219-285.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х, 2002. - С. 39; 46; 70; 102.
- Brenner B. Thrombophilia and fetal loss // Seminars in Thromb Haemost. - 2003. - Vol.29(2). - P. 165-170.

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

**Чечуга С.Б.**

**Резюме.** В данной статье приведен эффективный способ прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности при гипергомоцистеинемии, который способствует уменьшению репродуктивных потерь путем профилактики генерализованной микроангиопатии и тромбофилии.

**Ключевые слова:** невынашивание, гипергомоцистеинемия, прегравидарная подготовка.

### NEW APPROACHES IN PREGRAVID PREPARE OF PREGNANT WOMEN WITH USUAL ABORTS IN CASE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA

**Chechuga S.B.**

**Summary.** In the article it is presented an effective method of pregravid prepare of pregnant women with usual abortions in case of hyperhomocysteinemia that leads to decrease of reproductive defeats by the way of prophylaxis of the general microangiopathy and thrombophily

**Key words:** *aborts, hyperhomocysteinemia, pregravid prepare.*

УДК: 616.155.392.2.-053.2

### КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ЛЕЙКОЗУ У ДІТЕЙ

**Дудник В.М., Фурман В.Г.**

Кафедра педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Вивчені клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого лейкозу у 78 дітей у віці від 1 до 16 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні ВОДКЛ в період 1999-2008 рр. Показано, що у 56% (71,8%) пацієнтів зареєстровано ураження гепатобіліарної системи, яке залежало від статі, віку, FAB-типу лейкозу.

**Ключові слова:** гострий лейкоз, діти, гепатобіліарна система.

### Вступ

Проблема лікування дітей хворих на ГЛ є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світового масштабу. Негативна демографічна ситуація в Україні, високий рівень смертності та інвалідності дітей із злоякісними новоутвореннями виводять питання дитячої лейкозології за рамки чисто медичних проблем і свідчать про їх загальнодержавний характер. На сьогодні накопичений великий клінічний матеріал, котрий свідчить про певні успіхи в те-

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, даний спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії сприяє зменшенню репродуктивних втрат шляхом профілактики генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії, що призводять до переривання вагітності.

Методика проста, загальнодоступна, безпечна, ефективна і може знайти широке застосування в практичній охороні здоров'я.

лекулярної гепариноподібної фракції (80%) та дерматин сульфату (20%). Комплексний механізм дії даного препарату зумовлений його двокомпонентним складом. Весел Дуе Ф володіє антитромботичною, профібринолітичною, антикоагулянтною і вазопротекторною дією на рівні макро- і мікро- судин. В цілому, фармакологічні ефекти представленої схеми оцінюються як антитромботичні, профібринолітичні, антикоагулянтні, вазопротекторні, в зв'язку з чим представлена схема може бути використана для прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням при гіпергомоцистеїнемії.

### Література

- Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Рус. мед. журн. - 2003. - №11(1). - С. 3-6.
- Деммина Т.Н., Чайка К.В. Профилактика фетоплацентарной недостаточности и тромбофилических осложнений у беременных с антифосфолипидным синдромом // Репродуктивное здо-
- ровье женщины. - 2005. - №2(22). - С. 47-52.
- Жук С.И., Чечуга С.Б., Лобастова Т.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения АФС и других тромбофилических состояний при беременности // Здоровье женщины. - 2006. - №2(26). - С. 57-62.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбо-
- филические состояния в акушерской практике. - М.: "Russo", 2001. - С. 219-285.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х, 2002. - С. 39; 46; 70; 102.
- Brenner B. Thrombophilia and fetal loss // Seminars in Thromb Haemost. - 2003. - Vol.29(2). - P. 165-170.

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

**Чечуга С.Б.**

**Резюме.** В данной статье приведен эффективный способ прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности при гипергомоцистеинемии, который способствует уменьшению репродуктивных потерь путем профилактики генерализованной микроангиопатии и тромбофилии.

**Ключевые слова:** невынашивание, гипергомоцистеинемия, прегравидарная подготовка.

### NEW APPROACHES IN PREGRAVID PREPARE OF PREGNANT WOMEN WITH USUAL ABORTS IN CASE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA

**Chechuga S.B.**

**Summary.** In the article it is presented an effective method of pregravid prepare of pregnant women with usual abortions in case of hyperhomocysteinemia that leads to decrease of reproductive defeats by the way of prophylaxis of the general microangiopathy and thrombophily

**Key words:** *aborts, hyperhomocysteinemia, pregravid prepare.*

УДК: 616.155.392.2.-053.2

### КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ЛЕЙКОЗУ У ДІТЕЙ

**Дудник В.М., Фурман В.Г.**

Кафедра педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Вивчені клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого лейкозу у 78 дітей у віці від 1 до 16 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні ВОДКЛ в період 1999-2008 рр. Показано, що у 56% (71,8%) пацієнтів зареєстровано ураження гепатобіліарної системи, яке залежало від статі, віку, FAB-типу лейкозу.

**Ключові слова:** гострий лейкоз, діти, гепатобіліарна система.

### Вступ

Проблема лікування дітей хворих на ГЛ є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світового масштабу. Негативна демографічна ситуація в Україні, високий рівень смертності та інвалідності дітей із злоякісними новоутвореннями виводять питання дитячої лейкозології за рамки чисто медичних проблем і свідчать про їх загальнодержавний характер. На сьогодні накопичений великий клінічний матеріал, котрий свідчить про певні успіхи в те-

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, даний спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії сприяє зменшенню репродуктивних втрат шляхом профілактики генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії, що призводять до переривання вагітності.

Методика проста, загальнодоступна, безпечна, ефективна і може знайти широке застосування в практичній охороні здоров'я.

проведенню передбачених програмою протоколів лікування, погіршують стан хворого і загальний прогноз захворювання. Досягнення ремісії та підвищення відсотку довготривалого безпідйного виживання значною мірою залежить від ефективності корекції ускладнень, які можуть бути фатальними [Дубей та ін., 2005] Це підтверджується тим, що протипухлинні препарати мають значні недоліки до яких, в першу чергу, слід віднести відсутність вибіркової дії тільки на пухлину.

Ураження гепатобіліарної системи при лейкозах займає особливе місце, так як печінка є органом, що метаболізує більшість цитостатиків [Глузман и др., 2000]. Крім того, гепатобіліарна система займає ключові позиції в підтримці гомеостазу організму, грає важливу роль в адаптаційних реакціях, що визначає її участь в метаболічних функціях, підтримці органних і системних зв'язків. На сьогоднішній день не існує докладних рекомендацій стосовно використання тих чи інших показників ураження гепатобіліарної системи. Безперечно, кваліфікований контроль стану печінкового цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення та печінкового кровотоку повинен містити оцінку найважливіших, найбільш інформативних показників роботи гепатобіліарної системи, що буде потребувати алгоритму діагностичного дослідження. Це надасть можливість виявити характер, ступінь, механізми порушень в роботі гепатобіліарної системи і здійснити заходи щодо їх корекції або усунення.

Метою нашого дослідження стало визначення клініко-патогенетичних особливостей гострого лейкозу у дітей та ролі ураження гепатобіліарної системи в його перебігу.

**Матеріали та методи**

Для досягнення мети обстежено 78 дітей, серед яких 41 (52,6%) хлопчик та 37 (47,4%) дівчаток з ГЛ віком від 1 до 16 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 1999 по 2008 р. В якості контрольної групи обстежено 40 практично здорових дітей віком від 3 до 14 років. У всіх хворих застосовувались традиційні клінічні методи обстеження, класичні методики об'єктивного дослідження органів і систем. Оцінка фізичного розвитку здійснювалась шляхом антропометричних вимірів дітей (ріст, маса тіла, площа тіла) [Майданик, Чеботарьова, 1999]. Діагностика ГЛ проводилась шляхом вивчення аналізу периферичної крові (фарбування мазка крові за Оппенгеймом) та морфології клітин кісткового мозку.

Згідного протоколу ВФМ лікування дітей з ГЛ, що затверджений МОЗ України 20.07.05 (наказ №364) дітям проводились цитохімічне, імуноцитологічне та цитогенетичне дослідження. При вивченні імунофенотипу використовувались моноклональні антитіла до антигенів В-лінії, Т-лінії, мілеосоційованих. Імунофенотипування лейкозних клітин виконувалось за допомогою методу проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл (МКА), виробництва фірм "Becton Dickinson" (США) і "Dako" (Данія). У всіх хворих вивчалися результати загально-клінічних лабораторних методів дослідження (загальний аналіз крові, сечі, копрограма), проводились біохімічні дослідження крові за стандарт-

ними методиками (загальний білок біуретовим методом, фракції білка - методом хроматографії, глюкози - глюкозооксидазним методом, електроліти - методом фотометрії полум'я, білірубін та його фракції колориметричним методом за Ендрасиком, холестерин за методом Рапопорта-Енгельгардта, тимолова проба - за Хуергом та Попером, АлТ та АсТ колориметричним динітрофенілбгдразиновим методом за Ратманом-Френкелем, коагулологічні тести) [Меньшиков, 1987].

Для діагностики уражень гепатобіліарної системи проводилась оцінка основних біохімічних синдромів: цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності та імунозапального. Для вивчення можливих ускладнень хіміотерапії зі сторони гепатобіліарної системи проводилась доплерографія даної зони з картуванням на апараті "Siemens-2000" з визначенням наступних параметрів: розміри та ехоструктура печінки, розміри печінкових вен, лінійна та об'ємна швидкості кровотоку у воротній вені, лінійна та об'ємна швидкості кровотоку в селезінковій вені, лінійна швидкість кровотоку в загальній печінковій та селезінковій артерії.

**Результати. Обговорення**

Розподіл обстежених дітей у відповідності до форми ГЛ показав, що 66 (84,6%) дітей було з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) і 12 (15,4%) - з гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ) (табл. 1). Група дітей дошкільного та переддошкільного віку з ГЛЛ складає 44 (66,6%) дітей і перевищує в 4 рази групи дітей віком 7-11 та 12-16 років.

Розділивши дітей, які хворіли на ГЛЛ за FAB типом на групи з L<sub>1</sub> та L<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub>, одержали дані, що вказують на переважання L<sub>1</sub> FAB типу ГЛЛ 30 (28,9%), яким найчастіше хворіють діти переддошкільного і дошкільного віку 23 (76,7%), що відповідає літературним даним (табл. 2).

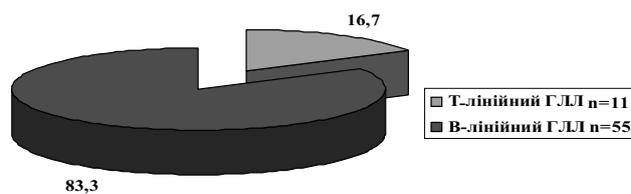
Комбінації різноманітних моноклональних маркерів дали основу для виділення 6 імунологічних підваріантів ГЛЛ: В-лінійні (BL) - про-В, пре-пре-В, пре-В, В; Т-лінійні (TL) - пре-Т, Т. BL- і TL-ГЛЛ у хворих були класифіковані як мієлоїдно-позитивні (МУ\*), якщо більше 20% бластних клітин були позитивні по одному і більше мієлоїдним антигенам. В залежності від експресії мієлоїдних антигенів було визначено

**Таблиця 1.** Розподіл обстежених дітей з гострим лейкозом в залежності від клінічної форми та віку.

Вік обстежених (роки)	ГЛЛ (n=66)		ГМЛ (n=12)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
0-6	44	66,6	3	25,0
7-11	11	16,7	5	41,7
12-16	11	16,7	4	33,3

**Таблиця 2.** Розподіл обстежених дітей хворих на гострий лейкоз в залежності від віку та FAB-типу.

Вік обстежених (роки)	L <sub>1</sub> (n=30)		L <sub>2</sub> (n=10)		L <sub>1</sub> /L <sub>2</sub> (n=24)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
0-6	23	76,7	7	70,0	15	62,5
7-11	4	13,3	2	20,0	3	12,5
12-16	3	10,0	1	10,0	6	25,0



**Рис. 1.** Розподіл обстежених дітей хворих на гострий лейкоз в залежності від лінійної форми ГЛЛ.

12 Му-позитивних хворих (18,2%) та 52 (81,8%) Му-негативних пацієнтів (рис. 1). Крім того, за належністю до певного ряду лінійних клітин, нами спостерігалось 43 дитини (67,2%), які були ВL-Му-негативні, 10 (15,6%) дітей ВL-Му-позитивні, 9 (14,1%) - ТL-Му-негативні та ТL-Му - позитивних було лише 2 (3,1%).

Враховуючи результати визначення диференційних антигенів на поверхні бластних клітин, виділено групу дітей 55 (83,3%), яка значно переважає і має ВL-ГЛЛ. Використовуючи дані методу імунологічного фенотипування у дітей при ГЛ з визначенням диференційних антигенів на поверхні бластних клітин у 55 (83,3%) хворих було виявлено В-лімфоїдно-асоційовані (CD19, CD22, CD23), у 11 (16,7%) хворих - Т-асоційовані (CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) та міелоїдно-асоційовані (CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33) моноклональні антитіла (рис. 2).

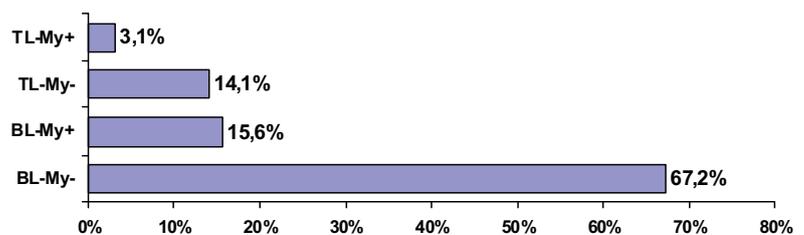
При  $L_1$  і  $L_2$  імунопідваріанти частіше спостерігається коекспресія міелоїдних антигенів, відповідно 41,7% при  $L_1$  імунопідваріанті і 33,3% при  $L_2$  імунопідваріанті. Комбінація різних диференційованих маркерів на поверхні бластних клітин за даними імунофенотипування дали основу для виділення наступних показників імунологічних підваріантів В-лінійних ГЛЛ: пре-пре-В - 49 (89,1%) дітей, пре-В імунопідваріант - 2 (3,6%), про-В - 4 (7,2%).

Аналіз анамнестичних даних показав, що від появи перших клінічних ознак захворювання до постановки діагнозу проходило в середньому від 2 тижнів до 2,5 місяців. Причому, у 36 (46%) дітей діагноз гострого лейкозу поставлений в терміні до 2 тижнів, у 4 (5,1%) від 3 до 6 міс, у 1 (1,2%) - до 12 міс. Частота діагностичних помилок спостерігалась у 22,1±4,7%. При цьому, частіше всього діагностувались інфекційні захворювання 35 (44,9%) дітей, 25 (32,1%) - анемії, 24 (30,8%) - лімфаденопатії, ревматичні захворювання - 14 (17,9%), гострий живіт 11 (14,1%), тромбоцитопенічна пурпура 9 (11,5%), геморагічний васкуліт 3 (3,8%) дітей. Вказана частина діагностичних помилок затрудняла своєчасну діагностику і сприяла пізньому початку лікування. У 2 хворих захворювання дебютувало під маскою інших захворювань (пухлина м'яких тканин лоба, апластична анемія). Подальший аналіз анамнезу показав, що у 32,1% матерів обстежених дітей відмічалась патологія вагітності (інфекції, гестози, загроза переривання вагітності). Так, гестози зустрічались у 35(44,8%) матерів, загроза переривання у 21 (26,9%), інфекції у 19 (24,4%), аборти - 25 (32,1%). Ускладнення під час пологів мали

місце у 12 (15,4%) дітей: обвиття пуповиною 9 (11,5%), асфіксія 11 (14,1%), гіпоксія в пологах 15 (19,2%), накладання щипців 10 (12,8%), шляхом Кесаревого розтину народилось 14 (17,9%) дітей. Масу при народженні меншу 2,5 кг мали 9 (11,5%) дітей, більшу 4 кг - 14 (17,9%).

У обстежених дітей визначались анамнестичні дані, що стосувались впливу шкідливих чинників на робочих місцях їхніх батьків. Так, дія хімічних речовин спостерігалась у 14 (17,9%) батьків, робота з електромагнітним випромінюванням 5 (6,4%) батьків, робота в умовах радіоактивного забруднення ЧАЕС 6 (7,6%). Аналіз шкідливих звичок у батьків показав, що 38 (48,7%) батьків та 11 (14,1%) матерів зловживали алкоголем та палінням. Вік матерів у 12 (15,4%) був більший 35 років до моменту народження дитини, у 11 (14,1%) - від 31 до 35 років.

При аналізі сімейного анамнезу виявлено його обтяження за онкологічною патологією. Так, у матерів спадковість була обтяжена частіше 21 (26,9%), ніж у батьків 13 (16,6%). Нами також показано, що 41 (52,6%) дитина з ГЛ належала до групи часто хворіючі, причому гострі респіраторні інфекції у них спостерігались 4-5 разів на рік. Вивчення алергологічного анамнезу вказує на наявність у дітей з ГЛ проявів алергічного дерматиту 18 (23,1%), харчової та медикаментозної алергії 16 (20,5%), респіраторного алергозу 8 (10,2%). Серед перенесених захворювань неінфекційного походження хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту зареєстровані у 22 (28,2%) дітей, дизбактеріоз кишечника у 39 (50%) дітей, гастродуоденіт у 20 (25,6%) дітей, дискінезія жовчно-видільних шляхів у 23 (29,4%) дітей, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки у 6 (7,6%) дітей. Хірургічні втручання (апендектомія, ущемлена кіла, інвагінація, тощо) були проведені в анамнезі у 5 (6,3%) дітей. Вроджена патологія центральної нервової системи (гідроцефальний синдром, дитячий церебральний параліч) зареєстровані у надто малій кількості дітей - 6 (7,6%). Серед станів, що передували виникненню клініки ГЛ слід відмітити вакцинацію - 13 (16,6%), вірусні інфекції - 34 (43,6%) дітей, аутоімунні захворювання у 12 (15,4%) дітей. Звертає на себе увагу наявність великого розмаїття стигм дизембріогенезу як фенотипових проявів сполучно-тканинної дисплазії. Так, множинні стигми дизембріогенезу (4 і більше) зафіксовані у 23 (29,5%) обстежених дітей. Серед них готичне піднебіння - у 26 (33,3%) дітей, деформація грудної клітки - у 24 (30,8%), неправильний ріст зубів - у 22 (28,2%) дітей, множинні невуси - у 10 (12,8%), зміна вушних раковин - у 18 (23,1%), коротка вуздечка - у 3



**Рис. 2.** Розподіл обстежених дітей хворих на ГЛЛ в залежності від лінійної форми ГЛЛ і коекспресії міелоїдних антигенів.

**Таблиця 3.** Розподіл обстежених дітей хворих на ГЛ за основними клінічними синдромами.

Синдроми	ГЛЛ (n=66)		ГМЛ (n=12)	
	абс.к-ть	%	абс.к-ть	%
Проліферативний	18	27,2	7	58,3
Інтоксикаційний	58	87,8	9	75,0
Анемічний	47	71,2	10	83,3
Геморагічний	46	69,6	8	66,7
Виразково-некротичний	3	4,5	4	33,3

(15,3%), епікант - у 12 (15,3%), сандалевидна щілина - у 7 (9%), мікроцефалія - у 8 (10,3%).

В клінічній синдромології ГЛЛ (табл. 3) у обстежених дітей переважали прояви інтоксикаційного синдрому - у 58 (87,8%) дітей, поряд з цим, більше, ніж у 2/3 пацієнтів зафіксовані проліферативний - 48 (72,7%), анемічний - 47 (71,2%) та геморагічний - 46 (69,6%) синдроми. При обстеженні дітей з мієлоїдними формами виявлено, що анемічний синдром був лідируючим - у 10 (83,3%) дітей. Ступінь ураження слизових оболонок виразково-некротичними змінами при ГМЛ значно більший, ніж при ГЛЛ, відповідно, у 6 (49,9%) і ГЛЛ - у 3 (4,5%).

Розподіл дітей за основними клінічними синдромами, статтю та віком, показав, що у віковій категорії дітей від 0-6 та 7-11 років клінічно переважали два синдроми: проліферативний та інтоксикаційний, тоді як у підлітків в дебюті захворювання переважали ознаки анемічного синдрому (виражена блідість шкірних покривів та слизових оболонок, явища анорексії, частий головний біль, головокружіння). Прояви проліферативного синдрому в однаковій мірі спостерігались як у хлопчиків, так і у дівчаток і знаходили свої клінічні прояви у вигляді переважаючого збільшення лімфатичних вузлів в ділянці шиї, пахових та підпахвинних областях, збільшення печінки та селезінки. Геморагічні прояви спосте-

**Таблиця 4.** Віковий розподіл дітей, хворих на ГЛ за основними показниками периферійної крові.

Вік обстеж. (роки)	Гемоглобін (г/л)							
	<69		70-89		90-110		>110	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
0-6 (n=47)	22	46,8	14	29,8	7	14,9	4	8,5
7-11 (n=16)	6	37,4	3	18,8	4	25	3	18,8
12-16 (n=15)	4	26,7	4	26,7	5	33,3	2	13,3
	Лейкоцити (*10 <sup>9</sup> )							
	<1		1-10		10-50		>50	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
0-6 (n=47)	2	4,3	22	46,8	14	29,8	9	19,1
7-11 (n=16)	0	0	8	50,0	6	37,5	2	12,5
12-16 (n=15)	0	0	8	53,4	5	33,3	2	13,3
	Тромбоцити							
	<30		30-140		>140			
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть		%	
0-6 (n=47)	30	63,8	8	17,0	9		19,2	
7-11 (n=16)	14	87,5	2	12,5	0		0	
12-16 (n=15)	7	46,7	5	33,3	3		20	

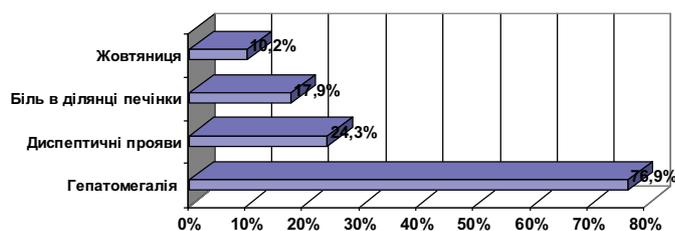
рігались більше, ніж у 60% усіх хворих на ГЛ з переважанням шкірних проявів 34 (43,5%), зрідка кровотечі зі слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, носова кровотеча (7 дітей, що складає 8,9%). У 48 (61,4%) пацієнтів, як прояв інтоксикації в дебюті захворювання, відмічалось підвищення температури до фебрильних та субфебрильних цифр. У 32 (41,0%) пацієнтів захворювання супроводжувалось болями в трубчатих кістках та хребті.

Клінічний перебіг ГЛ супроводжувався відповідними змінами показників крові (табл. 4). Так, глибока анемія, Hb<69г/л, спостерігалась у найбільшому відсотку дітей переддошкольного і дошкольного віку - 22 (46,8%), переважно у дівчаток 18 (48,7%). Анемія I ступеню (Hb 90-110 г/л) була характерна для дітей-підлітків. Проте, група дітей, що мала межові та нормальні показники Hb була малочисельною - 3 (18,8%). Анемія I та II ступенів була характерна для хлопчиків 7-11 років та підлітків. Розподіл дітей за показниками рівня лейкоцитів показав, що діти переддошкольного і дошкольного віку склали найбільш чисельну групу - 22 (46,8%), які мали рівень лейкоцитів від 1 до 10\*10<sup>9</sup>/л. Аналогічні показники рівня лейкоцитів мали більше половини підлітків, гіперлейкоцитоз (лейкоцити більше 50\*10<sup>9</sup>/л) переважав у дівчаток - 8 (21,6%) і більше був характерним для вікової групи від 0 до 6 років.

Ініціальні прояви геморагічного синдрому у дітей з гострим лейкозом супроводжувались різного ступеня зниженням рівня тромбоцитів. Так, група дітей від 7 до 11 років, переважно хлопчики, мали рівень тромбоцитів < 30 тис., що спричиняло появу геморагічних проявів на шкірі, кровотечі зі слизових оболонок. У частини пацієнтів - у 15 дітей, що становило 19,2%, мало місце помірне зниження тромбоцитів. Кількість хворих, які мали нормальний рівень тромбоцитів була найменшою - 12 (15,3%). Лейкоцитоз (рівень лейкоцитів від 10 до 50 тис.) спостерігався у 27 (34,6%) хворих, в той час як гіперлейкоцитоз - у 11 (14,1%) дітей з переважанням у дівчаток і супроводжувався вираженими проявами інтоксикації, значною проліферацією лімфоїдної тканини (конгломерати лімфатичних вузлів, пухлина середостіння, великі розміри печінки, селезінки), значною кількістю бластів у периферичній крові (від 52% до 98%).

Поряд із класичними синдромами, що характеризують клініку гострого лейкозу, при проведенні обстеження була виділена група дітей - 13 (16,7%), яка мала ознаки ураження центральної нервової системи у вигляді енцефаліту, менінго-енцефаліту, менінгіту, менінгомієліту, мієліту, полірадікуло-невриту. Причиною виникнення даної клініки було метастазування бластних клітин в оболонки головного та спинного мозку, ганглії вегетативної нервової системи. Віковий розподіл дітей за основними клінічними ознаками ураження нервової системи показав, що 5 пацієнтів (38,5%) склали діти переддошкольного віку, 4 (30,8%) - діти 7-11 років. У даній категорії дітей (8 (61,5%)) спостерігалась значна проліферація лімфоїдної тканини (лімфаденопатія та спленомегаля), у 2 (15,4%) - пов'язана з Т-клітинним варіантом ГЛЛ, у 4 (30,8%) - діагностовано на фоні мієлоїдної форми гострого лейкозу.

Серед інших позакістковомозкових уражень при ГЛ мож-



**Рис. 3.** Частота клінічних симптомів ураження гепатобіліарної системи у хворих на ГЛ.

на виділити ураження яєчок у хлопчиків - 2 (2,6%) та яєчників у дівчаток - 1 (1,3%). Кардіальний синдром маніфестувався у вигляді болю в ділянці серця, серцебиття, порушення ритму, недостатності кровообігу у 26 (33,3%) пацієнтів, частіше у дівчаток у віковій групі від 12 до 16 років. Нирковий синдром, що в дебюті захворювання проявлявся явищами гематурії, протеїнурії, лейкоцитурії, збільшенням розмірів нирок за даними ультразвукового дослідження спостерігався у 19 (24,4%) хворих. Ураження легень при ГЛ в дебюті захворювання зумовлено лейкозною інфільтрацією легень і клінічно проявлялось у 32 (41,0%) хворих альвеолітом, бронхітом, пневмонією, плевритом.

У 56 (71,8%) обстежених дітей, хворих на ГЛ спостерігалось ураження гепатобіліарної системи (рис. 3). Клінічні прояви подібного ушкодження включали наявність жовтяниці (10,2%), диспептичних проявів (24,3%), біль в ділянці печінки (17,9%), збільшення печінки (76,9%), гіркоту в порожнині рота (7,2%).

### Література

Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Склярєнко Л.М. Морфоцитохимическая и иммунофенотипическая характеристика лейкоза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Гематология и трансфузиология. - 2000. - №4. - С. 20-24.

Дубей Л.Я., Купчак О.І., Поліщук Р.С.

Деякі показники гуморального імунітету у дітей з гострою лімфобластною лейкемією під час проведення хіміотерапії та у період довготривалої ремісії // Онкологія. - 2005. - №3(7). - С. 30-35.

Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред.

проф. В.В. Меншикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.

Майданик В.Г., Чеботарьова В.Д. Пропагедвтична педіатрія. - Київ, 1999. - 578 с.

Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. - М.: Медицина, 1969. - 652 с.

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

**Дудник В.М., Фурман В.Г.**

**Резюме.** Изучены клинико-патогенетические особенности течения острого лейкоза у 78 детей в возрасте от 1 до 16 лет, находящихся на стационарном лечении в онкогематологическом отделении ВОДКЛ в течение 1999-2008 гг. Показано, что у 56 (71,8%) пациентов зарегистрировано поражение гепатобилиарной системы, зависящее от пола, возраста, FAB-типа лейкоза.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, гепатобилиарная система.

### CLINICAL-PATHOGENIC ASPECTS OF ACUTE LEUCOSIS OF THE CHILDREN

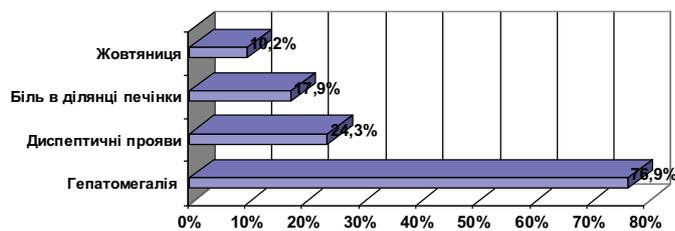
**Dudnik V.M., Furman V.G.**

**Summary.** Features of defeat of the hepatobiliary system were studied at 78 children with acute leucosis (AC) in age from 1 to 16 years, that were been on the stationary treatment in the oncohematology department of Vinnitsa Regional Children Clinical Hospital during 1999-2008. It is showed, that in 56 (71,8%) children with AC defeat of the hepatobiliary system take a place and it is depended on the sex, age, FAB-type of leucosis.

**Key words:** acute leucosis, children, hepatobiliary system.

УДК: 615.37.004.14:616.248-08

**ЗАСТОСУВАННЯ СІТ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**  
**Корицька І.В.**



**Рис. 3.** Частота клінічних симптомів ураження гепатобіліарної системи у хворих на ГЛ.

на виділити ураження яєчок у хлопчиків - 2 (2,6%) та яєчників у дівчаток - 1 (1,3%). Кардіальний синдром маніфестувався у вигляді болю в ділянці серця, серцебиття, порушення ритму, недостатності кровообігу у 26 (33,3%) пацієнтів, частіше у дівчаток у віковій групі від 12 до 16 років. Нирковий синдром, що в дебюті захворювання проявлявся явищами гематурії, протеїнурії, лейкоцитурії, збільшенням розмірів нирок за даними ультразвукового дослідження спостерігався у 19 (24,4%) хворих. Ураження легень при ГЛ в дебюті захворювання зумовлено лейкозною інфільтрацією легень і клінічно проявлялось у 32 (41,0%) хворих альвеолітом, бронхітом, пневмонією, плевритом.

У 56 (71,8%) обстежених дітей, хворих на ГЛ спостерігалось ураження гепатобіліарної системи (рис. 3). Клінічні прояви подібного ушкодження включали наявність жовтяниці (10,2%), диспептичних проявів (24,3%), біль в ділянці печінки (17,9%), збільшення печінки (76,9%), гіркоту в порожнині рота (7,2%).

### Література

Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Склярєнко Л.М. Морфоцитохимическая и иммунофенотипическая характеристика лейкоза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Гематология и трансфузиология. - 2000. - №4. - С. 20-24.

Дубей Л.Я., Купчак О.І., Поліщук Р.С.

Деякі показники гуморального імунітету у дітей з гострою лімфобластною лейкемією під час проведення хіміотерапії та у період довготривалої ремісії // Онкологія. - 2005. - №3(7). - С. 30-35.

Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред.

проф. В.В. Меншикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.

Майданик В.Г., Чеботарьова В.Д. Пропагедвтична педіатрія. - Київ, 1999. - 578 с.

Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. - М.: Медицина, 1969. - 652 с.

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

**Дудник В.М., Фурман В.Г.**

**Резюме.** Изучены клинико-патогенетические особенности течения острого лейкоза у 78 детей в возрасте от 1 до 16 лет, находящихся на стационарном лечении в онкогематологическом отделении ВОДКЛ в течение 1999-2008 гг. Показано, что у 56 (71,8%) пациентов зарегистрировано поражение гепатобилиарной системы, зависящее от пола, возраста, FAB-типа лейкоза.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, гепатобилиарная система.

### CLINICAL-PATHOGENIC ASPECTS OF ACUTE LEUCOSIS OF THE CHILDREN

**Dudnik V.M., Furman V.G.**

**Summary.** Features of defeat of the hepatobiliary system were studied at 78 children with acute leucosis (AC) in age from 1 to 16 years, that were been on the stationary treatment in the oncohematology department of Vinnitsa Regional Children Clinical Hospital during 1999-2008. It is showed, that in 56 (71,8%) children with AC defeat of the hepatobiliary system take a place and it is depended on the sex, age, FAB-type of leucosis.

**Key words:** acute leucosis, children, hepatobiliary system.

УДК: 615.37.004.14:616.248-08

### ЗАСТОСУВАННЯ СІТ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

**Корицька І.В.**

Кафедра фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У даній статті викладені попередні результати комбінованої терапії (поєднання специфічної імунотерапії та фармакотерапії) у хворих на алергічну бронхіальну астму персистуючого легкого перебігу. Аналіз отриманих результатів показав, що комбіноване лікування є більш ефективним, ніж використання виключно засобів фармакотерапії.

**Ключові слова:** специфічна імунотерапія, бронхіальна астма.

**Вступ**

Видатні вітчизняні та іноземні алергологи констатують, що проблема алергічних захворювань є однією з найбільш актуальних у сучасній медицині [Фещенко, 2003; Гуштин, 2001; 2001; Пухлик, 2007; 2008; Bousquet, Van Cauwenberge, 2004].

Це обумовлено високою частотою АЗ, зростаючою смертністю від них, труднощами в лікуванні та серйозними соціально-економічними наслідками [Пухлик, 2007; Мостовий, Бабійчук, 2000].

Велика кількість епідеміологічних досліджень в Європі та інших регіонах Західного Світу свідчить, що за останні 2-3 десятиріччя спостерігається стрімкий зріст розповсюдженості АЗ на 15-35% [Canonica, Bosquet, 2007].

Зокрема в Україні, за даними Б.М.Пухлика [2007] - щорічний приріст частоти АЗ складає 0,3%.

А якщо врахувати, що в останні роки також змінився і клінічний перебіг АЗ: все більше зустрічаються важкі, комбіновані форми алергії, часто резистентні до терапії, що застосовується, розширюється спектр "причинних" алергенів (АГ), АЗ стали зустрічатись частіше в більш молодій віковій категорії, то стає очевидним, що проблема своєчасного адекватного лікування є проблемою першочерговою [Ласиця та ін., 2004; Куприянов, Куприянова, 1999].

Алерген-специфічна імунотерапія (СІТ) є принципово особливим методом лікування АЗ і досить давно застосовується в практичній алергології [Горячкіна та ін., 1983; Гуштин, 2000; Чернушенко, Мина, 1997].

Різноманіття точок прикладання СІТ пояснює, що при її клінічно ефективних курсах вдається подіяти практично на всі патогенетичні ланки розвитку алергічного запалення і, відповідно, на клінічні прояви алергії [Berger, Schen-Kel, 2002; Rossi, Tosca, 2005].

А завдяки успішному поєднанню СІТ та фармакотерапії стало можливим суттєво розширити показання до проведення СІТ та підвищити ефективність її застосування.

**Мета роботи:** вивчення ефективності комбінованого лікування (поєднання СІТ та фармакотерапії) у хворих на алергічну

бронхіальну астму персистуючого легкого перебігу (БА).

**Матеріали та методи**

Дослідження проводилось в алергологічному кабінеті Вінницької дитячої поліклініки № 3. В дослідженні приймали участь 50 хворих на БА легкого персистуючого перебігу. Відбір хворих за ступенем важкості БА проводився відповідно критеріям наказу №499 МОЗ України від 28.10.2003р. "Про затвердження інструкції щодо надання фтизіопульмонологічної допомоги хворим".

**Критеріями включення** в дослідження також були: особи (чоловіки та жінки) віком від 15 до 35 років, у яких частота, важкість симптомів, наявність позитивних шкірних проб (прик-тест) з побутовими алергенами, функціональні показники дозволяли проведення СІТ. Перебіг захворювання у цієї групи хворих характеризувався легкими періодичними симптомами, які виникали не частіше п'яти разів на тиждень протягом дня та не більше одного разу на тиждень в нічні години. Напади ядухи, як правило, зникали після прийому  $\beta_2$ -агоністів короткої дії, функція зовнішнього дихання суттєво не порушувалась: відхилення ОФВ1 та ПШВ від нормативних показників в усіх пацієнтів не перевищували 20%. Обов'язковою умовою для включення в дослідження була також наявність письмової інформованої згоди на проведення процедури дослідження (табл. 1).

**Критеріями виключення** були: вагітні жінки, хворі різноманітними супутніми захворюваннями в стадії субкомпенсації та декомпенсації, хворі з гострими інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів, хворі, з якими виникали піробиєми при контакті під час проведення дослідження, за бажанням хворого.

До початку проведення СІТ всі пацієнти знаходились під наглядом протягом одного місяця ("вводний" період) і отримували стандартну базисну терапію (кромоглікат натрію в добовій дозі 80 мг. чи інгаляційні кортикостероїди: беклометазона діпропіонат, флутиказона пропіонат). Крім того, при необхідності, пацієнти отримували короткодіючі  $\beta_2$ -агоністи.

Пацієнти, відібрані для СІТ, були поділені на дві групи з відповідними статеві-віковими ознаками та клініко-алергологічними параметрами. В першу (основну) групу увійшло 25 чоловік, в другу (контрольну) - 25 чоловік. Їх клініко-алергологічна характеристика представлена в таблиці 2. Хворі першої групи отримували СІТ в поєднанні зі стандартною базисною терапією, дозований режим якої в подаль-

**Таблиця 1.** Критерії включення хворих бронхіальною астмою для проведення специфічної імунотерапії.

Групи хворих	Критерії включення
Вік Коефіцієнт бронходилатації в пробі з бронхолітиком Частота симптомів Нічні симптоми Відхилення ОФВ, ПШВ, % від належних	15-35 років більше 15% більше 1 р/тиждень, менше 1 р/ день більше/рівне 80% менше 20%
Алергія до дерматофагоїдних кліщів Супутня алергія	прик-тест більше 3 мм допускається епідермальна алергія (при умові елімінації алергену)

**Таблиця 2.** Клініко-функціональна та алергологічна характеристика хворих бронхіальною астмою перед початком СІТ.

Показники	Основна група (n = 25 чол.)	Контрольна група (n = 25 чол.)
Чоловіки жінки	11 14	12 13
Тривалість захворювання	від 2 до 7 років	від 2 до 7 років
Частота симптомів в тиждень	2 - 5	2 - 5
Потреба в $\beta_2$ -агоністах на тиждень	3-6	4-6
ОФВ <sub>1</sub> , % від належного	85-107 (91,3±15)	84-105 (88,7±1,2)
Індекс варіабельності ПШВ,%	6-15	7-18

шому змінювався. В контрольній групі хворим проводили стандартну фармакотерапію.

При проведенні СІТ використовували класичний цілорічний метод введення „винних“, алергенів. Початкова доза алергену (АГ) визначалась індивідуально з урахуванням алергометричного титрування на шкірі (зазвичай, це було розведення  $10^6$ ) та закінчували введенням цільного алергену. Підтримуючою дозою була максимально переносима кількість АГ (від 0,4 до 0,6 мл в розведенні  $10^{-1}$ ), яка вводилась пацієнтам цілорічно 1 раз на місяць протягом 36 місяців. У всіх пацієнтів після "вводного" періоду була продовжена стандартна медикаментозна терапія. Оптимальні дози інгаляційних кортикостероїдів визначали з урахуванням як клінічних симптомів, так і індексу варіабельності пікової швидкості видиху. Щомісяця добові дози протизапальних засобів переглядалися і, при позитивному контролі за перебігом БА, знижувались (сходінка вниз). Якщо протягом двох тижнів після зниження дози збільшувалась потреба у вентоліні, і/чи індекс варіабельності ПШВ перевищував 20%, терапію базисними препаратами повертали до початкової (сходінка вгору).

Критерії ефективності. Ефективність СІТ в поєднанні з фармакотерапією у хворих БА в порівняльних групах оцінювали через 1, 2 та 3 роки лікування, враховуючи динаміку симптомів захворювання, потребу в короткодійних  $\beta_2$ -агоністах, темп зниження дози протизапальних препаратів, можливості їх повної відміни, показники ОФВ<sub>1</sub>, варіабельності ПШВ. Динаміку клінічних симптомів оцінювали за щоденним самоспостереженням, який хворі вели протягом усього періоду дослідження. Оцінювали кількість днів з симптомами БА на місяць, частоту та важкість денних та нічних симптомів БА за 4-х бальною шкалою, потребу в короткодійних  $\beta_2$ -агоністах на тиждень. Результати спостереження лікаря-алерголога оцінювали за відомою в алергології чотирьохбальною шкалою. Відмінні результати (4) - відсутність симптомів захворювання, потреби в медикаментах, добрі (3) - значне зменшення симптомів та зниження доз лікарських препаратів більше, ніж на 50%; задовільні (2) - зменшення симптомів та зменшення потреби в лікарських препаратах менше, ніж на 50%; незадовільні (1) - відсутність ефекту.

Шкала бальних симптомів була наступною:

*Шкала денних симптомів:* 0 - відсутність симптомів; 1 -

напади ядухи чи задишка лише при фізичному навантаженні; 2 - напади ядухи, задишка виникає в більшу частину дня, утруднено виконання повсякденної роботи; 3 - через задишку хворий неспроможний виконувати повсякденну роботу.

*Шкала нічних симптомів:* 0 - відсутність симптомів; 1 - симптоми слугують причиною однократного чи раннього пробудження; 2 - пробудження 2-3 рази через напади ядухи (кашлю); 3 - більшу частину ночі турбують напади ядухи (кашлю).

На основі результатів щоденного моніторингу ПШВ з допомогою пікфлоуметра вранці (7.00-8.00) та ввечері (19.00-20.00) розраховувався індекс добової варіабельності ПШВ. Крім того, оцінювали цей показник за тиждень.

Крім аналізу ефективності лікування нами також оцінювалась частота та вираженість побічних ефектів в процесі проведення СІТ. Всі побічні ефекти поділялись на місцеві та загальні, згідно з позиційних документів ВООЗ щодо СІТ (2000). Оцінку проводили як під час нарощування дози, так і в період підтримуючої терапії.

В роботі використовувались загальноприйняті методи варіаційної статистики та кореляційного аналізу, які використовуються в медикобіологічних дослідженнях. Обробка статистичного матеріалу проводилась на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм.

### Результати. Обговорення

Перебіг захворювання у хворих основної та контрольної групи, які були включені в дослідження, відповідав критеріям легкої персистуючої БА. За два тижні до початку проведення СІТ медикаментозна терапія була стандартною в обох групах: хворі отримували протизапальну терапію (кромоглікат натрію, ІГКС), вентолін за потребою.

Через 2 місяці після початку комбінованої терапії була відмічена чітка позитивна динаміка, яка характеризувалась зниженням частоти симптомів БА та потреби в застосуванні короткодійних  $\beta_2$ -агоністів. При комбінованій терапії позитивна динаміка в перебігу БА розвивалась швидше і ставала статистично значущою через 12 місяців. Причому, в процесі СІТ контроль над БА прогресивно покращувався: через 36 місяців лікування симптоми БА відмічались в основній групі в 2,7 рази, а необхідність в застосуванні вентоліну - в 3,5 разів рідше, ніж в групі, яка не отримувала СІТ ( $p < 0,05$ ).

Динаміка клініко-функціональних показників у хворих БА в процесі лікування представлена в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, показник ефективності лікування у хворих БА, які отримували СІТ продовжує збільшуватись через 12, 24, 36 місяців, в той час як в групі, яка не отримувала СІТ, статистично достовірною динамікою ефективності через аналогічний проміжок часу відсутня. Така ж закономірність спостерігається і у відношенні динаміки частоти симптомів БА та потреби в  $\beta_2$ -агоністах короткої дії. Клінічне покращення стану хворих також супроводжується збільшенням показників прохідності бронхіального дерева, починаючи з 12-місячного спостереження і до кінця дослідження.

**Таблиця 3.** Динаміка клініко-функціональних показників у хворих БА в процесі лікування.

Показники	Початкові	через 12 міс.	через 24 міс.	через 36 міс.
Симптоми/тиждень (в балах)				
1 гр.	3,75±0,16	2,31±0,4	1,17±0,18	0,71±0,19
2 гр.	3,67±0,31	2,89±0,29	2,78±0,21	2,76±0,11
p<	0,1	0,1	0,001	0,001
Потреба в β <sub>2</sub> -агоністах / на тиждень				
1 гр.	5,17±0,14	3,78±0,33	2,01±0,35	1,21±0,15
2 гр.	5,03±0,27	4,03±0,21	3,97±0,26	3,72±0,07
p<	0,1	0,1	0,05	0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % від належного				
1 гр.	81,3±1,7	89,5±1,6	96,3±1,3	96,67±0,5
2 гр.	83,9±1,4	89,7±1,5	90,1±1,4	89,6±0,8
p<	0,1	0,1	0,001	0,001



**Рис. 1.** Показники ефективності проведення СІТ у хворих на БА персистоючого легкого перебігу через 36 місяці спостереження.

Тенденція позитивної динаміки ОФВ<sub>1</sub> спостерігається і в групі, яка не отримувала СІТ, але різниця в порівнянні з початковим рівнем статистично не значуща (p > 0,05).

Клінічна ефективність СІТ у хворих БА підтверджується темпами зниження потреби в базисній протизапальній терапії в порівнювальних групах. В групі хворих, які отримували СІТ відміна протизапальних препаратів починається уже на ранніх етапах лікування (через 4 місяці спостереження), в групі контрольній - лише через 8 місяців. Через 12 місяців проведення СІТ у 45,3% хворих не виникло потреби в застосуванні фармакопрепаратів, тоді, як в групі, яка не отримувала СІТ, потреба в застосуванні препаратів зберігалась у 91,7% хворих (p<0,05). Через 24 місяці проведення СІТ 76,2% пацієнтів обходились без фармакопрепаратів, в контрольній групі у 37,7% пацієнтів було відмічено підвищення дози протизапальних препаратів в зв'язку з погіршенням контролю над БА (збільшення в потребі β<sub>2</sub>-агоністів, збільшення індексу варіабельності ПШВ (p<0,05). Через 36 місяців спостереження 80,5% хворих, що отримували підтримуючі дози алергенів не потребували додаткового призначення фармакопрепаратів, в контрольній групі - лише 11,7% хворих (p<0,05).

Крім того, в процесі проведення СІТ знижувалась специфічна гіперчутливість до „винних„ алергенів. В

основній групі діаметр пухиря, в порівнянні з початковим, зменшився з 11,7±0,36 мм до 2,56±0,37 мм (p<0,01), в той час в контрольній групі такої тенденції не спостерігалось (p>0,05).

Показники ефективності проведення СІТ у хворих на БА персистоючого легкого перебігу через 36 місяці спостереження наведена в рисунку № 1.

Місцеві реакції (гіперемія, інфільтрат в місці введення алергену, діаметром не більше 15 мм, свербіж) були зареєстровані у 4,5% хворих. При виникненні місцевих реакцій не виникало потреби у відміні СІТ: пацієнтам при наступних введеннях корегувалась доза АГ. Системні реакції (у вигляді легкого загострення БА, з позитивною відповіддю на бронхолітик) були зареєстровані у 1,7% хворих. При виникненні системних реакцій, в подальшому, доза алергену, що вводиться, зменшувалась на один порядок та вводилась за більш „пологими“ схемами.

*Практичні рекомендації:*

1. Рекомендовано застосовувати СІТ в поєднанні з інгаляційними кортикостероїдами для лікування хворих на алергічну бронхіальну астму легкого персистоючого перебігу.

2. Комбіноване лікування доцільно проводити на ранніх стадіях захворювання.

3. Для досягнення ефекту й безпеки СІТ перед кожним наступним введенням АГ слід оцінювати стан контролю БА, включаючи дані ПШВ за попередній період, виразність симптомів і/чи потребу в β<sub>2</sub>-агоністах.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Комбінована терапія хворих на бронхіальну астму з включенням специфічної імунотерапії є високоефективним методом лікування хворих з персистоючим легким перебігом цього захворювання. Її результати переважають лікування хворих з подібним перебігом БА виключно засобами фармакотерапії.

2. Позитивна динаміка в перебігу бронхіальної астми розвивалась швидше в групі, що отримувала СІТ і ставала статистично значущою в порівнянні з контрольною групою через 12 місяців спостереження.

3. Клінічне покращення стану хворих супроводжувалося статистично значущим збільшенням показників прохідності бронхіального дерева в групі, що отримувала СІТ в порівнянні з контрольною групою.

4. Визначається виражена тенденція до зменшення потреби в бронхолітиках для зняття гострих симптомів в групі, що отримувала СІТ. В контрольній групі достовірної тенденції в зменшенні потреби короткодіючих β<sub>2</sub>-агоністах відмічено не було.

5. Специфічна імунотерапія є безпечним методом лікування алергічних захворювань (місцеві реакції були зареєстровані у 4-5% випадків, легкі системні реакції - у 1,7% випадків).

В подальшому вважаємо за необхідне продовжити вивчення впливу комбінованої терапії (поєднання специфічної

імунотерапії та фармакотерапії) у хворих на алергічну бронхіальну астму персистуючого перебігу середньої важкості.

### Література

- Горячкина Л.А., Поспелова Р.А., Хромцова Н.Н. Сравнительная оценка специфической гипосенсибилизации больных атопической аллергией в условиях аллергологического кабинета и стационара //Тез.докл. Республиканская научная конференция по аллергологии "Коррекция нарушений иммунологической реактивности". - Киев-Ивано-Франковск: Здоров'я, 1983. - С. 56-57.
- Гущин И.С. Атигистаминные препараты : Пособие для врачей. - М., 2000. - 64 с.
- Гущин И.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) //Леч. врач. - 2001. - №3. - С. 7-12.
- Гущин И.С. Обзор материалов II Межд. Симпозиума по лечению аллергии (9 декабря 2000 года, Канни, Франция) //Аллергология. - №1. - 2001. - С. 45-48.
- Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Алергический ринит: пособие для врачей. - М., 2005. - 68 с.
- Ласица О.Л., Ласица Т.С., Недельска С.М. Алергологія дитячого віку: навчально-методичний посібник. - К.: Книга плюс, 2004. - 367 с.
- Мостовий Ю.М., Бабийчук Ю.В. Фактори риска ранней инвалидизации при бронхиальной астме //9 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. - М., 2000. - С. 34.
- Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Минск.: Выш. школа, 2002. - 54 с.
- Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хвороб пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001-2002р.р. //Під ред. акад. АМН України Ю.І.Фещенко. - Київ. - 2003. - 47 с.
- Пухлик Б. М. Алергологія в Україні: актуальні проблеми //Укр. мед. газета. - 2007. - №7-8. - С. 24-25.
- Пухлик Б.М. Стан алергологічної служби України за 2007 рік //Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - №3. - С. 5-10.
- Куприянов С. Н., Куприянова Е.С. Методы и средства иммунодиагностики и иммунотерапии при атопической бронхиальной астме и бронхите //Европ. Конгресс по астме. - 1999. - Том 2. - №1. - С. 212.
- Чернушенко Е. Ф., Минина Н.В. Специфическая иммунизация у больных бронхиальной астмой с поливалентной сенсibilизацией //Int. Immunorehabil.-1997.- №7.-С. 105.
- Berger W.E., Schenkel E.J. Present concepts of mechanisms of hyposensitization //Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin. - 2002. - Vol.36, №7. - P. 782-790.
- Bousquet S., Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). - Pocket Guide. - WHO, 2004. - 23 p.
- Rossi G.A., Tosca M.A. Safety of sublingual immunotherapy //Paediatr. Drugs. - 2005. - №5. --P. 777-781.
- Canonica G.W., Bousquet S. Standards for practical Allergen-Specific Immunotherapy //Allergy., suppl. 82. - 2007. - P. 61.

### ПРИМЕНЕНИЕ СИТ И ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Корицкая И.В.**

**Резюме.** В данной статье изложены предварительные результаты комбинированной терапии (сочетание специфической иммунотерапии и фармакотерапии) у больных аллергической бронхиальной астмой персистирующего легкого течения. Анализ полученных результатов показал, что комбинированное лечение более эффективно, чем использование только фармакотерапии.

**Ключевые слова:** специфическая иммунотерапия, бронхиальная астма.

### ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AND PHARMACOTHERAPY FOR TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA Koritskaya I.V.

**Summary.** During induction of allergen-specific immunotherapy it possible should be attained the steady clinical efficacy, the decrease and the absolute abolition of the basic medications in patients with persistent asthma of easy current. Allergen-specific immunotherapy is a safety method of treatment of the allergic disease.

**Key words:** allergen-specific immunotherapy, bronchial asthma.

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

### КАРДИО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ АТ<sub>1</sub>-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТНОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ибрагим Муса Маник, Горбач Т.В.**

Харьковский национальный медицинский университет (просп. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61022)

**Резюме.** В результате лечения кандесартаном больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической сердечной недостаточностью установлена активация системы антиоксидантной защиты, торможение избыточного перекисного окисления липидов и белков, увеличение активности плазменной каталазы и снижение активности супероксиддисмутазы вследствие увеличения потребления фермента субстратом. Под воздействием терапии наблюдалось улучшение показателей сократительной способности миокарда в сочетании с мягким вазодилатирующим эффектом, что обуславливает эффективность кандесартана при лечении больных гипертонической болезнью, в частности, в сочетании с хронической сердечной недостаточностью как средства патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, кандесартан, свободно-радикальное окисление, антиоксидантная система.

В подальшому вважаємо за необхідне продовжити вивчення впливу комбінованої терапії (поєднання специфічної

імунотерапії та фармакотерапії) у хворих на алергічну бронхіальну астму персистуючого перебігу середньої важкості.

### Література

- Горячкина Л.А., Поселова Р.А., Хромцова Н.Н. Сравнительная оценка специфической гипосенсибилизации больных атопической аллергией в условиях аллергологического кабинета и стационара //Тез.докл. Республиканская научная конференция по аллергологии "Коррекция нарушений иммунологической реактивности". - Киев-Ивано-Франковск: Здоров'я, 1983. - С. 56-57.
- Гущин И.С. Атигистаминные препараты : Пособие для врачей. - М., 2000. - 64 с.
- Гущин И.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) //Леч. врач. - 2001. - №3. - С. 7-12.
- Гущин И.С. Обзор материалов II Межд. Симпозиума по лечению аллергии (9 декабря 2000 года, Канни, Франция) //Аллергология. - №1. - 2001. - С. 45-48.
- Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит: пособие для врачей. - М., 2005. - 68 с.
- Ласица О.Л., Ласица Т.С., Недельска С.М. Алергологія дитячого віку: навчально-методичний посібник. - К.: Книга плюс, 2004. - 367 с.
- Мостовий Ю.М., Бабийчук Ю.В. Фактори риска ранней инвалидизации при бронхиальной астме //9 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. - М., 2000. - С. 34.
- Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Минск.: Выш. школа, 2002. - 54 с.
- Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хвороб пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001-2002р.р. //Під ред. акад. АМН України Ю.І.Фещенко. - Київ. - 2003. - 47 с.
- Пухлик Б. М. Алергологія в Україні: актуальні проблеми //Укр. мед. газета. - 2007. - №7-8. - С. 24-25.
- Пухлик Б.М. Стан алергологічної служби України за 2007 рік //Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - №3. - С. 5-10.
- Куприянов С. Н., Куприянова Е.С. Методы и средства иммунодиагностики и иммунотерапии при атопической бронхиальной астме и бронхите //Европ. Конгресс по астме. - 1999. - Том 2. - №1. - С. 212.
- Чернушенко Е. Ф., Минина Н.В. Специфическая иммунизация у больных бронхиальной астмой с поливалентной сенсibilizацией //Int. Immunorehabil.-1997.- №7.-С. 105.
- Berger W.E., Schenkel E.J. Present concepts of mechanisms of hyposensitization //Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin. - 2002. - Vol.36, №7. - P. 782-790.
- Bousquet S., Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). - Pocket Guide. - WHO, 2004. - 23 p.
- Rossi G.A., Tosca M.A. Safety of sublingual immunotherapy //Paediatr. Drugs. - 2005. - №5. --P. 777-781.
- Canonica G.W., Bousquet S. Standards for practical Allergen-Specific Immunotherapy //Allergy., suppl. 82. - 2007. - P. 61.

### ПРИМЕНЕНИЕ СИТ И ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Корицкая И.В.**

**Резюме.** В данной статье изложены предварительные результаты комбинированной терапии (сочетание специфической иммунотерапии и фармакотерапии) у больных аллергической бронхиальной астмой персистирующего легкого течения. Анализ полученных результатов показал, что комбинированное лечение более эффективно, чем использование только фармакотерапии.

**Ключевые слова:** специфическая иммунотерапия, бронхиальная астма.

### ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AND PHARMACOTHERAPY FOR TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA Koritskaya I.V.

**Summary.** During induction of allergen-specific immunotherapy it possible should be attained the steady clinical efficacy, the decrease and the absolute abolition of the basic medications in patients with persistent asthma of easy current. Allergen-specific immunotherapy is a safety method of treatment of the allergic disease.

**Key words:** allergen-specific immunotherapy, bronchial asthma.

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

### КАРДИО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ АТ<sub>1</sub>-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТНОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ибрагим Муса Маник, Горбач Т.В.**

Харьковский национальный медицинский университет (просп. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61022)

**Резюме.** В результате лечения кандесартаном больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической сердечной недостаточностью установлена активация системы антиоксидантной защиты, торможение избыточного перекисного окисления липидов и белков, увеличение активности плазменной каталазы и снижение активности супероксиддисмутазы вследствие увеличения потребления фермента субстратом. Под воздействием терапии наблюдалось улучшение показателей сократительной способности миокарда в сочетании с мягким вазодилатирующим эффектом, что обуславливает эффективность кандесартана при лечении больных гипертонической болезнью, в частности, в сочетании с хронической сердечной недостаточностью как средства патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, кандесартан, свободно-радикальное окисление, антиоксидантная система.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний, с которым сталкиваются кардиологи и врачи других специальностей. Например, на Украине АГ выявляется у 22,6% взрослого населения [Сіренко, 2002]. Гипертоническая болезнь (ГБ) ассоциируется со сложной картиной структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии левого желудочка, ремоделировании сердца и резистивных артерий [Беленков, 2002; Васюк и др., 2003; Жаринов, 2003; Сіренко, 2002; Сидоренко, 2001].

Особенностью течения артериальной гипертензии (АГ) является поражение органов-мишеней, ведущее к осложнениям, одним из которых является хроническая сердечная недостаточность (СН). Эта закономерность названа "сердечно-сосудистым континуумом" и представляет собой цепь событий, начиная от факторов риска (включающих и АГ) и заканчивающихся СН [Беленков, 2002, Мареев, 2003]. Факторами, ведущими к поступательному движению в цепи сердечно-сосудистого континуума, являются расстройства нейрон-гормональной регуляции, нарушение метаболизма кардиомиоцитов, развитие оксидативного стресса, заключающегося в дисбалансе равновесия между прооксидантной и антиоксидантной системой (АОС), который ведет к разрушению клеточных мембран избыточным количеством продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков (ПОБ) [Абакумова, 1996; Визир и др., 1995; Владимиров, 1998; Ярема, Рудык, 1995; Dominiczak et al., 2001; Kumar, Das, 1993; Parker et al., 1999]. Разрыв любого звена в этой системе может значительно ослабить ее отрицательное влияние на развитие и прогрессирование ГБ [Беленков, 2002]. Результатом исследований роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе АГ и СН стало создание блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (АТ<sub>1</sub>-блокаторов), препятствующих реализации эффектов ангиотензина II [Жаринов, 2003; Мареев, 2003; Сіренко, 2002; Kumar, Das, 1993].

Целью работы является изучение влияния АТ<sub>1</sub>-блокатора кандесартана на показатели центральной и периферической гемодинамики, свободно-радикальное окисление, антиоксидантную систему у больных ГБ, осложненной хронической СН вследствие ИБС.

## Материалы и методы

В исследование включены 45 больных гипертонической болезнью (ГБ), в возрасте от 42 до 64 лет (средний возраст - 53±4 года), проходивших обследование и лечение в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 27. Группу контроля составила 11 здоровых лиц. По уровню АД все обследованные больные были отнесены в группу с умеренной АГ, длительность заболевания составила 15,4±2,6 лет. Снижение работоспособности отметили 57,8% больных (26 чел.); ухудшение самочувствия - 97,5% больных (44 чел.).

При поступлении головные боли различной локализации в 24% случаев (11 чел.) были незначительными, в 35,6% (16 чел.) носили умеренный характер, в 22,2% (10 чел.) были выраженными, в 18% (8 чел.) были частыми и сильными.

На периодически возникающие головокружения жаловались 58% больных (26 чел.). Боли в области сердца наблюдались у 88,9% больных (40 чел.), у 75% (30 чел.) боли были незначительными, у 12,5% (15 чел.) - умеренные, одышку при физической нагрузке отмечали 100% больных (45 чел.). ИБС наблюдалась у 91,1% больных (41 чел.). Среди них у 61% больных (25 чел.) диагностирована стабильная стенокардия напряжения I ф. кл.; у 39% (16 чел.) стабильная стенокардия напряжения II ф. кл. У остальных больных кардиалгический синдром носил нестенокардитический характер. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 4,3% больных (2 чел.). Явления хронической СН I ф. кл. по классификации NYHA наблюдалась в 49,2% случаев (22 чел.), II ф. кл. - в 50,6% (23 чел.).

Назначению лекарственных препаратов обследованным больным на амбулаторном этапе предшествовал 7 дневный период плацебо. В последующем больные АГ были включены в группу сравнения (n = 45), которым назначалась терапия блокатором АТ<sub>1</sub>-рецепторов кандесартаном в дозе 8 мг/сут. В случае недостаточного клинического эффекта на 3-й неделе лечения дополнительно назначался диуретик индапамид в дозе 2,5 мг/сут. В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии. У всех обследованных больных зарегистрирован полный антигипертензивный эффект, заключающийся в снижении систолического АД ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД - ниже 90 мм рт. ст. к концу третьей недели терапии.

Оценку показателей клинического состояния больных АГ, таких как работоспособность и самочувствие проводили до назначения препаратов и в конце 3-недельного лечения. Исследование показателей центральной гемодинамики проводили методом двумерной ЭХО-кардиографии с помощью ультразвукового диагностического комплекса "Радмир" (Украина) с использованием стандартных формул [Абдуллаев и др., 1998].

Об активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили на основании изучения концентрации в сыворотке крови первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления. Определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) [Гаврилов, Мишкорудная, 1983; Федорова и др., 1983]. Об активности перекисного окисления белков (ПОБ) судили по концентрации альдегид- и кетон-фенилгидразона в сыворотке крови [Дубинина и др., 1995]. В качестве показателей свободно-радикального окисления липидов и белков использовали показатели общей антиоксидантной активности (ОАО) [Клебанов, Бабенкова, 1998; Чевари и др., 1991], активности супероксиддисмутазы (СОД) [Костюк и др., 1990] и каталазы в сыворотке крови [Королюк и др., 1988]. Биохимические показатели определяли спектро-фотометрическим методом на фотометре СФ-46.

Гемодинамические и метаболические показатели определяли в базальных условиях в первые сутки после поступления больных в клинику и в конце курса терапии. Получен-

ные данные анализировали методами вариационной статистики, для выявления различий между средними величинами использовался t-критерий Стьюдента [Лапач и др., 2000], расчеты осуществляли с использованием программы для статистической обработки данных Excel.

### Результаты. Обсуждение

Гипотензивный эффект кандесартана у больных умеренной АГ развивался постепенно в течение 2-х недель и достигал максимума в конце 2-й недели лечения. САД и ДАД в группе до лечения составили (165±5) мм рт. ст. и (106±3) мм рт. ст., к концу 3-й недели - соответственно (131±4) мм рт. ст., (p<0,005) и (88±2) мм рт. ст. (p<0,005).

Уменьшение или прекращение головных болей в процессе терапии отметили 66,7% больных (10 чел.), прекращение головокружений наблюдалось у 80% больных (12 чел.), уменьшение или прекращение болей в сердце отметили 69% больных (9 чел.), уменьшение или прекращение одышки при физической нагрузке отметили 60% больных (9 чел.). Сниженная работоспособность в конце лечебного периода сохранилась у 20% больных (3 чел.); на ухудшение самочувствия жаловались 26% больных (4 чел.) (рис. 1).

Результаты изучения показателей системной гемодинамики у больных АГ в процессе терапии кандесартаном представлены в таблице 1. Для больных АГ в сочетании с хронической СН в отличие от здоровых лиц было характерно увеличение КСО, КДО, снижение ФВ, скорости и времени циркуляторного укорочения миокарда, утолщение задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, увеличение ОПСС (p<0,05).

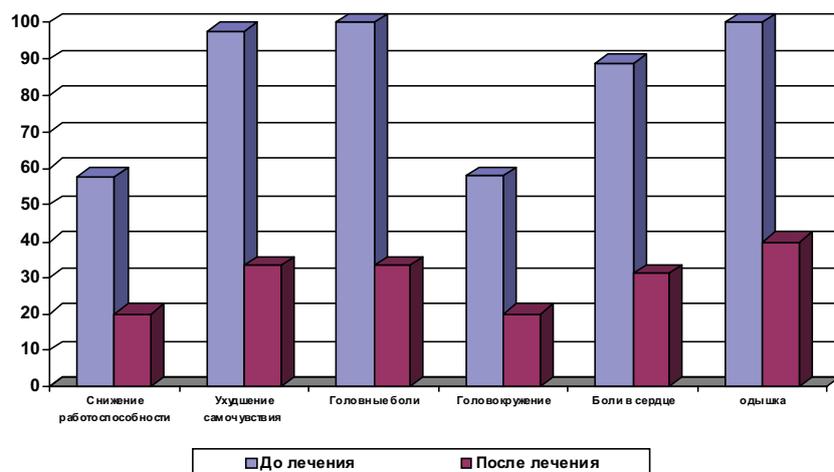


Рис. 1. Динамика клинических показателей у больных умеренной АГ с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности в период терапии кандесартаном (+ индапамид).

Таблица 1. Динамика гемодинамических и морфо-функциональных показателей левого желудочка у больных умеренной артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием терапии кандесартаном.

Показатель	Контрольная группа n=11 M±m	Группа сравнения	
		Кандесартан (+ индапамид) n=45 M±m	
		До лечения	После лечения
Минутный объем крови (МО), л/мин	6,78±0,31	5,89±0,28	7,42±0,24**
Конечно-систолический объем (КСО),мл	54,21±1,08	75,84±0,82*	71,12±0,78
Конечно-диастолический объем (КДО),мл	136,74±1,85	155,43±2,11*	167,26±2,18**
Ударный объем (УО), мл	82,53±1,64	79,59±1,25	96,14±1,42**
Фракция выброса (ФВ), %	76,18±0,96	50,48±0,39*	63,55±0,53**
Степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу (ΔS), %	36,57±0,75	36,13±0,31	39,68±0,45
Скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда (Vcf),окр/сек	1,85±0,04	1,04±0,03*	1,12±0,06**
Время укорочения миокарда, Δt, с	0,20±0,01	0,28±0,02*	0,25±0,02
Толщина задней стенки левого желудочка сердца в систолу (Тзс),см	0,88±0,01	1,18±0,01*	1,18±0,01
Толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп), см	0,84±0,01	1,15±0,01*	1,15±0,02
Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), Н с дм <sup>-5</sup>	998±75	1632±38*	1219±34**

Примечание: \* - различия средних величин достоверны (p<0,05) при сравнении таковых между группой больных АГ и контролем; \*\* - различия средних величин достоверны (p<0,005) в сравнении с показателями до лечения.

К концу 3-й недели терапии наблюдалось достоверное увеличение МО, КДО, УО, ФВ, скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда, уменьшение ОПСС (p<0,005). Прием кандесартана у больных АГ с начальными проявлениями хронической СН обеспечивал достаточный для нормализации АД уровень вазодилатации, что проявилось в достоверном (p<0,005) снижении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на 25,4%.

У больных АГ с начальными проявлениями хронической СН по сравнению с контролем были обнаружены исходная активация ПОЛ, ПОБ, супероксиддисмутазы и снижение общей антиоксидантной активности (p<0,05).

В ходе лечения больных умеренной АГ с начальными проявлениями хронической СН кандесартаном отмечено снижение уровня продуктов ПОЛ - концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови снизилась на 27,2%, а диеновых конъюгатов на 17,2% (p<0,005), активности ПОБ - концентрация альдегид-фенилгидразона в сыворотке крови снизилась на 25,7%, а кетон-фенилгидразона на 40,6% (p<0,005). Об активации ферментов антиоксидантной защиты в период проводимой терапии свидетельствовало увеличение активности каталазы на 23,9% и снижение активности (увеличение потребления суб-

**Таблица 2.** Динамика метаболических показателей у больных умеренной артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием терапии кандесартаном.

Показатель	Контрольная группа n=11 M±m	Группа сравнения	
		Кандесартан (+ индапамид) n=45 M±m	
		До лечения	После лечения
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	9,73±0,56	14,98±0,54*	10,82±0,48**
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	61,47±3,14	91,82±2,39*	75,99±2,51**
Альдегид-фенилгидразон, мкмоль/л	0,052±0,021	0,109±0,016*	0,081±0,007
Кетон-фенилгидразон, мкмоль/л	0,048±0,012	0,069±0,006*	0,041±0,004**
Каталаза, мкатал/л	2,50±0,22	2,56±0,22	3,36±0,35**
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	2,36±0,41	5,24±0,69*	3,99±0,69
Общая антиоксидантная активность, ЕД	58,3±1,8	33,7±1,4*	44,3±1,5**

**Примечание:** \* - различия средних величин достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении таковых между группой больных АГ и контролем; \*\* - различия средних величин достоверны ( $p < 0,005$ ) в сравнении с показателями до лечения.

стратом) СОД на 23,8% ( $p < 0,005$ ) (табл. 2). Общая антиоксидантная активность в конце лечения увеличилась на 24%.

Подобная динамика показателей активности перекисных и антиоксидантных процессов свидетельствует о том, что влияние терапии кандесартаном на состояние процессов перекисидации заключается в активации собственных защитных систем, а именно, в стимулировании ферментов антиоксидантной защиты, что способствует снижению содержания продуктов ПОЛ и ПОБ у больных АГ.

Обсуждение результатов исследования свободно-радикальное окисление (СРО) необходимо для нормального функционирования организма [Абакумова, 1996]. СРО способствует уничтожению отживших клеток, предупреждает злокачественную трансформацию клеток, модулирует энергетические процессы за счет активности дыхательной цепи в митохондриях, пролиферацию и дифференциацию клеток, транспорт ионов, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в разрушении поврежденных хромосом [Владимиров, 1998]. Регулирующие функции активного кислорода у здорового человека могут трансформироваться в их повреждающее влияние. Оно существенно при воздействии свободных радикалов на конформацию структурных и функциональных белков, на процессы образования биологически активных соединений, в том числе гормонов, обмен липидов [Чевари и др., 1991].

При ГБ и ИБС, в частности, при хронической СН, установлена причинно-следственная связь между активацией процессов СРО, происходящих в органах и тканях, и характером тканевых повреждений, нарушений биохимических процессов [Визир и др., 1995; Ярема, Рудык, 1995]. Показано, что активация СРО оказывают повреждающее действие на нормальное течение биохимических процессов и функцию тканевых структур органов сердечно-сосудистой системы. Патологическое СРО нарушает синтез простагландинов, окисление катехоламинов, способствует нарушению регуляции АД и прогрессированию ГБ [Kumar, Das, 1993].

Повреждение сосудистого эндотелия на этапах атерогенеза являются следствием патогенного влияния гидроксильных

радикалов и пероксинитрита с образованием окисленных форм липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Патогенность СРО будет тем значительнее, чем меньше будет выработка липопротеидов высокой плотности как антиоксидантного соединения [Давиденкова, Шафран, 1998]. Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота - NO (либо недостаточная его продукция, либо его инактивация). При АГ к дефициту NO может вести ряд факторов: образование избыточного количества свободных радикалов, деградация брадикинина, сниженная активность NO-синтазы [Сиренко, 2002; Сидоренко, Преображенский, 2001; Dominiczak et al., 2001].

Основной механизм действия АТ<sub>1</sub>-блокаторов заключается в блокировании рецепторов ангиотензина II, через которые осуществляются основные отрицательные эффекты этого гормона. При этом в отличие от ингибиторов АПФ образование ангиотензина II не нарушается. К отрицательным эффектам ангиотензина II относятся вазоконстрикция, увеличение секреции эндотелина, стимуляция образования перекисных радикалов, гипертрофия гладкомышечных клеток, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа. Эти эффекты обеспечивают прогрессивное повреждение сосудов при ГБ и потенцируют атерогенез. В то же время стимуляция ангиотензином II незаблокированных рецепторов 2-го типа вызывает вазодилатацию, увеличение продукции NO, стимуляцию антипролиферативных процессов [Сидоренко, Преображенский, 2001; Dominiczak et al., 2001]. Dominiczak и соавторы в 2001 г. впервые в клинко-биохимическом исследовании показали, что при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II уменьшает образование перекисных радикалов в артериальной стенке. Данное исследование явилось обоснованием изучения влияния АТ<sub>1</sub>-блокатора кандесартана на показатели антиоксидантной защиты у больных ГБ в сочетании с ХСН, обсуждаемого в данной работе.

Назначение терапии, включавшей АТ<sub>1</sub>-блокатор (кандесартан) и, в случае недостаточного клинического эффекта монотерапии, диуретик индапамид у обследованных больных ГБ в сочетании с ХСН приводило к уменьшению количества и выраженности субъективных проявлений, улучшению самочувствия и работоспособности, снижению уровня АД (рис. 1).

При анализе динамики АД в ходе терапии кандесартаном, установлено достоверное стойкое снижение САД и ДАД. Изменения состояния центральной гемодинамики и кинетики левого желудочка через 3 недели терапии характеризовались отчетливой позитивной направленностью (табл. 1). Было отмечено увеличение ударного объема, фракции выброса левого желудочка, скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда, уменьшение времени укорочения миокарда. В целом эффект терапии кандесартаном на гемодинамические показатели левого желудочка сердца был направлен на

предотвращение дилатации полости левого желудочка и улучшение насосной функции миокарда. Близкие к полученным нами тенденции в изменениях морфо-функциональных показателей левого желудочка под влиянием терапии телмисартаном получены Parker и соавторами (1999) у больных хронической СН. Кроме того, изучаемая схема терапии больных ГБ в сочетании с ХСН обладала вазодилатирующими свойствами, проявившимися в уменьшении ОПСС.

Клиническая симптоматика СН у обследованных больных АГ сопровождалась развитием оксидативного стресса с активацией свободно-радикального окисления липидов и белков, срывом компенсаторных возможностей системы антиоксидантной защиты, что, по мере усугубления функциональных расстройств, способствовало прогрессирующему накоплению в органах и тканях токсичных продуктов ПОЛ и ПОБ на фоне истощения активности антиоксидантных ферментов.

В процессе терапии кандесартаном больных ГБ в сочетании с хронической СН установлена активация ферментов антиоксидантной защиты. Под воздействием терапии наблюдалось снижения содержания продуктов ПОЛ (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов), ПОБ (альдегид- и кетон-фенилгидразона), увеличение активности плазменной каталазы, снижение активности супероксиддисмутазы (увеличение потребления субстратом) и повышение общей антиоксидантной активности плазмы крови, свидетельствующие об улучшении баланса оксидантно-антиоксидантных систем у больных ГБ в сочетании с хронической СН. Антиоксидантные свойства антигипертензивной терапии кандесартаном можно объяснить ее прямым и непрямым действием, которое реализуется как через активацию антиоксидантных систем, так и путем нормализации функции эндотелия, спо-

собствующим уменьшению свободно-радикального окисления в тканях сердечно-сосудистой системы [Ярема, Рудык, 1995; Dominiczak et al., 2001; Kumar, Das, 1993].

Таким образом, антигипертензивная терапия кандесартаном у больных ГБ в сочетании с хронической СН способствовала значительному улучшению качества жизни, субъективного состояния, стойкой нормализации уровня АД, улучшению насосной функции миокарда левого желудочка и периферической вазодилатации вследствие уменьшения активности процессов свободно-радикального окисления липидов и белков, увеличения антиоксидантной активности плазмы, улучшении соотношения оксидантно-антиоксидантных процессов в целом.

### Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. В результате терапии АТ<sub>1</sub>-блокатором кандесартаном больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической сердечной недостаточностью установлена активация системы антиоксидантной защиты, торможение избыточного перекисного окисления липидов и белков, увеличение активности плазменной каталазы и уменьшение активности супероксиддисмутазы вследствие увеличения потребления фермента субстратом.

2. Под влиянием проводимой терапии наблюдалось улучшение показателей сократительной функции миокарда в сочетании с мягким вазодилатирующим эффектом.

Дальнейшие наблюдения перспективны для разработки дифференцированных подходов к группам больных, сочетающих гипертоническую болезнь с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### Литература

- Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение /Врачевание и его методология. - Саратов, 1996. - 33 с.
- Беленков Ю.Н. Сердечно сосудистый континуум //Серд. недостат. - 2002. - №1. - С. 5-11.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты //Вестник Российской медицинской академии. - 1998. - №7. - С. 43-47.
- Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.Н. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови //Лабораторное дело. - 1983. - №3. - С. 33-36.
- Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов //Вестн АМН СССР. - 1998. - №3. - С. 10-13.
- Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Перекисное окисление белков /Вопросы медицинской химии. - 1995. - №1. - С. 24-26.
- Жаринов О.И. Эволюция лечения артериальной гипертензии: место антагонистов рецепторов ангиотензина II //“Здоров’я України”: Медична газета. - 2003. - №11(72). - С. 21-23.
- Клебанов Г.И., Бабенкова Н.В. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов //Лабораторное дело. - 1998. - №5. - С. 59-72.
- Костюк В.А., Потапович А.Н., Ковалева Т.В. Спектрофотометрический метод определения активности супероксид-дисмутазы по степени ингибирования активности кверцетина // Вопросы медицинской химии. - 1990. - №2. - С. 88-91.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - М.: Морион, 2000. - 320 с.
- Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности //Серд. недостат. - 2003. - №3. - С. 109-114.
- Метод определения активности каталазы /Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. //Лабораторное дело. - 1988. - №1. - С. 16-19.
- Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца /Васюк Ю.Ф., Козина А.А., Ющук Ю.Н. и др. //Серд. недостат. - 2003. - №2. - С. 79-81.
- Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. - Київ: Здоров’я, 2002. - 210 с.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (монография). - М.: Морион, 2001. - 200 с.
- Современная эхокардиография /Р.Я.Абдуллаев, Р.С.Соболь, Н.Б.Шиллер, Э.Фостер. - Х.: Формула-Пресс, 1998. - С. 41-45.
- Состояние свободнорадикального окисления у больных гипертонической болезнью II стадии /А.Д.Визир, Н.Ф.Башкина, И.Ф.Беленичев, Д.А.-Тараненко //Терапевтический архив. - 1995. - №12. - С. 18-19.
- Федорова Т.А., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с тиобарбитуровой

- кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии //Лабораторное дело. - 1983. - №3. - С. 25-28.
- Чевари С., Андел Т., Шпрингер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение //Лабораторное дело. - 1991. - №10. - С. 9-13.
- Ярема Н.И., Рудык Б.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гипертонической болезнью //Украинский кардиологический журнал. - 1995. - №1. - С. 54-58.
- Dominiczak A.F., Berry C., Brosnan M.J. Angiotensin II and superoxide formation in human arteries // International Forum on Angiogenesis II Receptor Antagonism, 2-nd. Abstract Book. - Monte-Carlo, 2001. - P. 5-6.
- Kumar K.V., Das U.N. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? //Free radic. Res. Commun. - 1993. - №19. - P. 59-66.
- Parker A.B., Azevedo E.R., Baird M.G. Assessment of haemodynamic response in patients with congestive heart failure to telmisartan //Am. Heart J. - 1999. - №138. - P. 843-848.

### КАРДІО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ТЕРАПІЇ АТ<sub>1</sub>-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ У ХВОРИХ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ібрагим Муса Манік, Горбач Т.В.

**Резюме.** В результаті терапії кандесартаном хворих гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю встановлена активація системи антиоксидантного захисту, гальмування надмірного перекисного окислення ліпідів та білків, збільшення активності плазмової каталази і зниження активності супероксид-дисмутази внаслідок підвищення споживання фермента субстратом. Під впливом терапії спостерігалось поліпшення показників скоротливої функції міокарда у поєднанні з м'яким вазодилатуючим ефектом, що обумовлює ефективність кандесартану при лікуванні хворих гіпертонічною хворобою, зокрема у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю, як засобу патогенетичної терапії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, кандесартан, вільно-радикальне окислення, антиоксидантна система.

### CARDIO-HEMODYNAMIC AND METABOLIC EFFECTS OF THERAPY WITH AT<sub>1</sub>-BLOCKER CANDESARTAN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ібрагим Муса Манік, Горбач Т.В.

**Summary.** The use of therapy with candesartan for patients with arterial hypertension and chronic heart failure resulted in activating of the antioxidant defense system, braking of surplus lipids and proteins peroxide oxidization, multiplying catalase and superoxyddismutase activity in plasma. There was an improvement of myocardial contractile functional indexes, soft vasodilated effects that stipulates their effectiveness for treatment of patients with arterial hypertension and chronic heart failure as facility of pathogenic therapy.

**Key words:** arterial hypertension, candesartan, freely-radical oxidization, antioxidant system.

УДК: 616.12-008;331.1;616.71-007

### ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ЖІНОК З ОСТЕОАРТРОЗАМИ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Купновицька І.Г., Кутинська І.П.

Івано-Франківський державний медичний університет (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

**Резюме.** У роботі наводяться особливості показників кісткового метаболізму, значення денситометрії щодо ранньої діагностики остеопорозу у 60 пацієнток менопаузального віку, хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозами. Виявлено, що зниження МЩКТ у жінок менопаузального віку починається із поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>) з подальшим прогресуванням і поширенням патологічного процесу на сусідні ділянки - L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, а також достовірно низьке значення показника BMD у пацієнток з больовим синдромом в поперековому відділі хребта. Паралельно з кістковими встановлені фазові зміни кальціє-фосфорного співвідношення і активності лужної фосфатази у сироватці крові.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, остеоартроз, остеопороз, менопауза.

#### Вступ

Кардіоваскулярна патологія і зниження мінеральної щільності скелету - взаємопов'язані процеси, остеопенія та остеопороз прогресують паралельно з атеросклеротичними змінами при визначеній віковій тенденції [Самойлова, 2002]. У жінок з остеопорозом в період менопаузи відзначають достовірно вищий ризик серцево-судинної патології в порівнянні з особами того ж віку без явищ зниження мінеральної щільності кістки [Recke, 1999]. Кісткова тканина і стінки судин мають схожі властивості на клітинному і молекулярному рівні. Принципово важливо те, що одні й ті ж окислені ліпіди ініціюють атеросклероз та індукують мінералізацію й диференціювання остеобластів у стінці судин [Parhami, 1997]. Застосування антиліпідемічних засобів сповільнює прогресування ате-

росклерозу й кальцифікації судин, а також знижує ризик остеопоротичних переломів [Самойлова, 2002]. Виникаючи, як правило, після 40 років, артеріальна гіпертензія (АГ) часто поєднується з іншою патологією, зокрема у 80% випадків з остеоартрозами (ОА) та остеохондрозом хребта [Князева, 2001]. У жінок менопаузального віку рівень холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності відповідно прямо і обернено корелює з показниками мінеральної щільності скелету як поперекових хребців (L-BMD), так і дистальної частини променевої кістки (R-BMD) [Yamaguchi, 2002]. Оскільки серед пацієнтів з даною патологією переважає саме працездатне населення, це не лише погіршує якість і зменшує тривалість життя таких хворих, але й приносить значні економічні втра-

- кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии //Лабораторное дело. - 1983. - №3. - С. 25-28.
- Чевари С., Андел Т., Шпрингер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение //Лабораторное дело. - 1991. - №10. - С. 9-13.
- Ярема Н.И., Рудык Б.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гипертонической болезнью //Украинский кардиологический журнал. - 1995. - №1. - С. 54-58.
- Dominiczak A.F., Berry C., Brosnan M.J. Angiotensin II and superoxide formation in human arteries // International Forum on Angiogenesis II Receptor Antagonism, 2-nd. Abstract Book. - Monte-Carlo, 2001. - P. 5-6.
- Kumar K.V., Das U.N. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? //Free radic. Res. Commun. - 1993. - №19. - P. 59-66.
- Parker A.B., Azevedo E.R., Baird M.G. Assessment of haemodynamic response in patients with congestive heart failure to telmisartan //Am. Heart J. - 1999. - №138. - P. 843-848.

### КАРДІО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ТЕРАПІЇ АТ<sub>1</sub>-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ У ХВОРИХ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ібрагим Муса Манік, Горбач Т.В.

**Резюме.** В результаті терапії кандесартаном хворих гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю встановлена активація системи антиоксидантного захисту, гальмування надмірного перекисного окислення ліпідів та білків, збільшення активності плазмової каталази і зниження активності супероксид-дисмутази внаслідок підвищення споживання фермента субстратом. Під впливом терапії спостерігалось поліпшення показників скоротливої функції міокарда у поєднанні з м'яким вазодилатуючим ефектом, що обумовлює ефективність кандесартану при лікуванні хворих гіпертонічною хворобою, зокрема у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю, як засобу патогенетичної терапії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, кандесартан, вільно-радикальне окислення, антиоксидантна система.

### CARDIO-HEMODYNAMIC AND METABOLIC EFFECTS OF THERAPY WITH AT<sub>1</sub>-BLOCKER CANDESARTAN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ібрагим Муса Манік, Горбач Т.В.

**Summary.** The use of the therapy with candesartan for patients with arterial hypertension and chronic heart failure resulted in activating of the antioxidant defense system, braking of surplus lipids and proteins peroxide oxidization, multiplying catalase and superoxyddismutase activity in plasma. There was an improvement of myocardial contractile functional indexes, soft vasodilated effects that stipulates their effectiveness for treatment of patients with arterial hypertension and chronic heart failure as facility of pathogenic therapy.

**Key words:** arterial hypertension, candesartan, freely-radical oxidization, antioxidant system.

УДК: 616.12-008;331.1;616.71-007

### ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ЖІНОК З ОСТЕОАРТРОЗАМИ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Купновицька І.Г., Кутинська І.П.

Івано-Франківський державний медичний університет (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

**Резюме.** У роботі наводяться особливості показників кісткового метаболізму, значення денситометрії щодо ранньої діагностики остеопорозу у 60 пацієнток менопаузального віку, хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозами. Виявлено, що зниження МЩКТ у жінок менопаузального віку починається із поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>) з подальшим прогресуванням і поширенням патологічного процесу на сусідні ділянки - L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, а також достовірно низьке значення показника BMD у пацієнток з больовим синдромом в поперековому відділі хребта. Паралельно з кістковими встановлені фазові зміни кальціє-фосфорного співвідношення і активності лужної фосфатази у сироватці крові.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, остеоартроз, остеопороз, менопауза.

#### Вступ

Кардіоваскулярна патологія і зниження мінеральної щільності скелету - взаємопов'язані процеси, остеопенія та остеопороз прогресують паралельно з атеросклеротичними змінами при визначеній віковій тенденції [Самойлова, 2002]. У жінок з остеопорозом в період менопаузи відзначають достовірно вищий ризик серцево-судинної патології в порівнянні з особами того ж віку без явищ зниження мінеральної щільності кістки [Recke, 1999]. Кісткова тканина і стінки судин мають схожі властивості на клітинному і молекулярному рівні. Принципово важливо те, що одні й ті ж окислені ліпіди ініціюють атеросклероз та індукують мінералізацію й диференціювання остеобластів у стінці судин [Parhami, 1997]. Застосування антиліпідемічних середників сповільнює прогресування ате-

росклерозу й кальцифікації судин, а також знижує ризик остеопоротичних переломів [Самойлова, 2002]. Виникаючи, як правило, після 40 років, артеріальна гіпертензія (АГ) часто поєднується з іншою патологією, зокрема у 80% випадків з остеоартрозами (ОА) та остеохондрозом хребта [Князева, 2001]. У жінок менопаузального віку рівень холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності відповідно прямо і обернено корелює з показниками мінеральної щільності скелету як поперекових хребців (L-BMD), так і дистальної частини променевої кістки (R-BMD) [Yamaguchi, 2002]. Оскільки серед пацієнтів з даною патологією переважає саме працездатне населення, це не лише погіршує якість і зменшує тривалість життя таких хворих, але й приносить значні економічні втра-

ти державі. Значна розповсюдженість АГ та остеопорозу та часте їх поєднання, особливо у жінок менопаузального віку, неоднозначність патогенетичних обґрунтувань у дослідженнях впливу АГ на метаболізм кісткової тканини і визначають актуальність даного дослідження.

Метою роботи є визначення особливостей перебігу АГ у жінок після 50-ти років, поєднаної з ОА, на основі вивчення впливу на клініко-патогенетичні ланки АГ та показники кісткового метаболізму.

### Матеріали та методи

За темою роботи проведено обстеження та лікування 60 жінок, хворих на АГ II ступеня, поєднану з ОА, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері у відділенні артеріальної гіпертензії. При дослідженні використовували рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування і профілактики АГ та Української асоціації ревматологів, а також рекомендації Європейського товариства з гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства з лікування артеріальної гіпертензії (2007). У дослідження були відібрані жінки, віком від 43 до 65 років (середній вік  $49 \pm 2,58$  року), з середнім індексом маси тіла  $28,76 \pm 1,04$  кг/м<sup>2</sup>, що на період обстеження перебували в менопаузі; з них 6 мали хірургічно індукований клімакс у віці до 45 років (6,7%), а решта знаходились у фізіологічній менопаузі. Розподіл хворих за віком здійснено згідно робочої класифікації Міжнародного симпозиуму з геронтології. Найбільша частка пацієнток була у віці 46-59 років - 63 жінок (70%) і 27 жінок (30%) мали 60 років і більше. У більшості пацієнтів була поєднана патологія серцево-судинної і кісткової систем, тобто, крім АГ, відзначались ознаки ОА чи остеопорозу. Дослідження проводили до лікування і через 1 та 6 місяців після нього. Для верифікації діагнозу АГ користувались сукупністю анамнестичних даних, проводили клініко-лабораторне дослідження, анкетування хворих, добуве моніторування артеріального тиску, ЕКГ й ЕхоКГ.

З метою виявлення патології кісткової системи пацієнтам проводили рентгенографію уражених суглобів, визначали вміст кальцію (іонізованого та загального), фосфору й активність лужної фосфатази в сироватці крові за допомогою наборів фірми "SIMKO Ltd" (Україна) та "Філісіт-Діагностика" (Україна). Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) оцінювали за допомогою комп'ютерного двофотонного рентгенівського денситометра "Challenger" (DMS, Франція) з алюмінієвим еталон-клином. Аналізували показники денситометрії хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, великого вертлюга, трикутника Варда та шийки стегнової кістки, показники співставляли з сучасною класифікацією остеопенії та остеопорозу, згідно критеріїв остеопорозу ВООЗ (1999). Вираженість суглобового синдрому оцінювали: за больовим індексом в балах (0 - біль відсутній, 1 бал - незначний при рухах, 2 - помірний, 3 - різко болючий); болючості при пальпації, за величиною суглобового індексу (0 - суглоб не чутливий при пальпації, 1 - чутливий, 2 - помірно болючий, 3 - різко болючий); набряку суглобів, що оцінюється за запальним індексом в балах (0 - відсутність ексудації, 1 - незначна ексудація збільшення об'єму суглобу до 1-2 см, 2

- помірна ексудація, збільшення об'єму на 2-4 см, 3 - значні прояви ексудації і збільшення об'єму суглобу більше 4 [Малишкіна, 1999; Поворознюк, 1999].

У залежності від присутності запальних і больових змін у суглобах і остеопенії всі пацієнти були поділені на 3 групи по 20 жінок. Хворі I групи мали АГ II ст., остеопенія і знаходились в менопаузі. Вони не мали шкідливих звичок, в анамнезі відсутні переломи будь-яких відділів кісткової системи, у 4-ох з них була хірургічно індукована менопауза і, відповідно, яскраво виражений клімактеричний синдром. До II групи ввійшли хворі на АГ II ст. менопаузального віку з відповідно легким і помірно вираженим больовим суглобовим синдромом без наявних переломів в анамнезі та ознак остеопенії. У хворих III групи наявна АГ II ст., ознаки остеопорозу і легкий або помірно виражений больовий суглобовий синдром. Тривалість основного і супутнього захворювань становила від 1-го до 20-ти років.

### Результати. Обговорення

Встановлено, що АГ у кожної з пацієнток перебігала з перевагою певної симптоматики, у пацієнток I групи поряд із підвищенням АТ найчастіше відмічався головний біль у 66,7% хворих, запаморочення (у 40%), а у хворих II і III груп - гіпертрофія ЛШ (відповідно у 100% і 93,3% пацієнток) та екстрасистоля (у 26,7% і 20%). Причому вираженість суб'єктивних і об'єктивних ознак в жінок з хірургічно індукованим клімаксом була інтенсивнішою не лише за "кардіальним типом" (різкі стрибки АТ, особливо у ранішній період, виражений біль голови та кардіалгії), але й за "суглобовим" (наявні осалгії, обмеження рухомості хребта). Больовий синдром різного ступеня вираженості, зумовлений патологічними процесами в кістковій тканині, відмічали 33,3% пацієнток I групи. Вираженість больового синдрому в балах за системою ВАШ на початок лікування становила для пацієнтів II групи -  $7,8 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) і для III групи  $9,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ). На біль скаржилися 66,7% хворих II групи і 80% III групи відповідно. Біль локалізувався, як правило в кульшових, колінних суглобах та різних відділах хребта, посилювався після фізичного навантаження та супроводжувався обмеженням активних рухів. Деформація суглобів і обмеження рухомості найвиразнішими були у пацієнтів II групи (46,7%). Ознаки активного запального процесу (набряк навколо суглобу та бо-

**Таблиця 1.** Середні показники маркерів кісткового метаболізму у жінок з остеоартрозом до лікування.

Клінічна група	Кальцій загальний (ммоль/л)	Кальцій іонізований (ммоль/л)	Фосфор (мкг/мл)	Лужна фосфатаза (нмоль/с*л)
I група	$1,2 \pm 0,15^*$	$0,46 \pm 0,053^*$	$48,4 \pm 3,12$	$1915 \pm 178^*$
II група	$1,71 \pm 0,32$	$0,35 \pm 0,037^*$	$32,1 \pm 2,86^*$	$1562 \pm 115^*$
III група	$1,82 \pm 0,36$	$0,35 \pm 0,042^*$	$32,6 \pm 3,45^*$	$1415 \pm 125$
Здорові	$2,25 \pm 0,18$	$1,02 \pm 0,091$	$42,3 \pm 3,25$	$1200 \pm 118$

**Примітка:** \* - достовірність результатів дослідження між показниками обстежуваних груп та здоровими особами складає  $p < 0,05$ .

лючість при пальпації) найчастіше відзначали у 46,7% пацієнтів III групи. У всіх обстежених виявлено підвищення рівнів загального холестерину до  $5,64 \pm 0,15$  ммоль/л ТГ - до  $2,3 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Рівень концентрації кальцію (іонізованого та загального), фосфору, активності лужної фосфатази у сироватці крові у жінок клімактеричного періоду, хворих на АГ і обтяжуючу кістково-суглобову патологію поданий в табл. 1. У всіх пацієнок до початку лікування відзначався низький рівень іонізованого кальцію ( $p < 0,05$ ), при чому найнижчі показники зареєстровані в хворих П і Ш груп (зниження в 3 рази). Саме у них був больовий синдром різного ступеня вираженості. З іншої сторони, рівень загального кальцію був найнижчим у хворих I групи - зниження в 1,87 разу ( $p < 0,05$ ). Вибірковий аналіз біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хворих з штучно індукованим клімаксом показав, що у такої категорії жінок зміни були максимально вираженими, а АГ перебігала тяжче. Паралельно зі змінами вмісту в сироватці крові іонізованого кальцію відзначені рівні фосфору - вищий від рівня здорових на 14,4% ( $p > 0,05$ ) у хворих I групи, де була найнижчою концентрація загального кальцію, і нижче рівня здорових у пацієнтів П і Ш груп на 31,7% ( $p < 0,05$ ), де рівень іонізованого кальцію був найнижчим. Активність лужної фосфатази зростала у хворих I групи на 59,6%, у пацієнок П групи - на 30% ( $p < 0,05$ ). У хворих Ш групи ці зміни були недостовірними.

Проведений аналіз денситограм пацієнтів показав, що у більшості хворих у поперековому відділі хребта відмічається порушення МЩКТ. Для підтвердження достовірності отриманих результатів, а також з метою виявлення додаткових осередків ураження кісткової тканини було проведено денситометрію в проекції шийки стегнової кістки. При оцінюванні результатів дослідження пацієнок I групи у 80% було виявлено остеопенію I ст., при чому ступінь порушення кісткового метаболізму прямо пропорційно залежав від важкості клінічного перебігу АГ. У пацієнтів II групи в однаковій мірі реєструвались остеопенія у 30% випадків, остеосклероз у 40% і нормальна щільність кісткової тканини у 30% хворих. При аналізі денситограм пацієнтів III групи у 40% з них діагностовано остеопенію II ст., у 30% - остеопенію I ст., у 13,3% - остеопороз, в 6,7% - остеосклероз і в 10% - нормальну МЩКТ. Слід відзначити, що в деяких пацієнок в поперековому відділі хребта одночасно діагностовано остеопенію та остеосклероз.

Враховуючи велику кількість пацієнок з діагностованою остеопенією у проксимальному відділі стегна, був проведений аналіз даних стосовно ступеня остеопенії та переважної його локалізації. Так, серед всіх обстежених виявлено остеопенію I ст. в ділянці шийки стегна у 45,5% хворих, у трикутнику Варда - у 35,5% випадків, великого вертлюга - 9,5% пацієнтів, і в загальному проксимальному відділі стегна - у 9,5% хворих. Остеопенія II ст. виявлена в ділянці шийки у 25% хворих, тоді як в трикутнику Варда у 75%. У пацієнтів з початковою остеопенією МЩКТ в шийці становила -

$0,86 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, у трикутнику Варда -  $0,76 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>, в зоні великого вертлюга -  $0,67 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Проведений аналіз даних за показником Т вказує про найсуттєвіші зміни в трикутнику Варда ( $-1,34 \pm 0,10$ ) ум. од. порівняно з величиною в шийці ( $-1,12 \pm 0,02$ ) ум. од., трохантері ( $-1,06 \pm 0,05$ ) ум. од. і загальним показником (Total) у проксимальній ділянці стегна - ( $-1,16 \pm 0,07$ ) ум. од. ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що вимивання кальцію з перших трьох хребців поперекового відділу відбувається практично однаково, лише МЩКТ в L<sub>4</sub> достовірно перевищує дані L<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ) у 1,6 разу. Розгляд отриманих даних денситограм проксимального відділу правої стегнової кістки в хворих на АГ II ст. показав наявність остеопенії різних ступеней, остеопорозу, нормальної і підвищеної МЩКТ. Згідно показника ВМД, мінералізація кістки зменшувалася при прогресуванні остеопенії. Потрібно зазначити, що у пацієнок II групи найповільніше вимивання кальцію відбувалося в тілі стегнової кістки, і ця ділянка була найменш ушкодженою.

Співставляючи клініко-лабораторні дані пацієнок з АГ й ОА, дійшли висновку, що взаємообтяжуюча патологія змінює клінічний перебіг АГ (супроводжуючись змінами характеру добових профілів АГ, вираженими болями голови, кризовим перебігом) та ОА (обмеження рухомості, осалгії) і біохімічний склад крові, що характеризує мінералізацію кісток. На початках вимивання мінералів з кісток спостерігається зниження рівня загального кальцію в сироватці крові й порушується кальцієво-фосфорна рівновага в сторону фосфору, кількість якого в сироватці крові збільшується, що супроводжується також підвищенням активності лужної фосфатази. З прогресуванням патології в кістках різко знижується концентрація іонізованого кальцію, що свідчить про зниження резервних кальцієвих запасів, в той час як рівень загального кальцію в сироватці крові має тенденції до нормалізації. Вміст фосфору й активність лужної фосфатази компенсаторно збільшуються.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Взаємообтяжуюча патологія АГ й ОА у жінок менопаузального віку ускладнюють клінічний перебіг одна одною.
2. У жінок після 50-и років, хворих на АГ й ОА, порушується мінералізація кісток, змінюється кальцієво-фосфорна рівновага й активність лужної фосфатази.
3. Оскільки зниження МЩКТ починається із поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>) з подальшим прогресуванням і поширенням патологічного процесу на сусідні ділянки - L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, доцільна рання діагностика остеопатичних змін у таких пацієнок саме в цій проекції.

Перспективним є подальше вивчення клініко-патогенетичних особливостей АГ у жінок з ОА, а також розробка диференційованого лікування артеріальної гіпертензії з супутнім ОА у жінок в менопаузі та вдосконалення профілактики остеопенічних станів у хворих на АГ.

### Література

Князева М.В. Перспективи изучения проблемы сочетания остеохондроза позвоночника с другими заболева-

ниями //Ортопедия, травматология и протезирование. - 2001. - №2. - С. 127-139.

Малишкіна С.В. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини //Проблеми остеології. - 1999. - Т.2, №4. -

С. 4-14.  
Поворознюк В.В. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // Проблеми остеології. - 1999. - Т.2, №4. - С. 4-14.  
Самойлова А.А. Медико-соціальні проблеми хронічних захворювань

ний сугавов и позвоночника // Терапевт. архив. - 2002. - №5. - С. 5-8.  
Parhami F. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation // Arterioscler.Thromb.Vasc.Bid. - 1997. - №4. - P. 680-687.

Recke P. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality // Arm. J. Med. - 1999. - №106. - P. 273-278.  
Yamaguchi T.. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women // Endocr. j. - 2002. - №2. - P. 211-217.

### ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАТРОЗАМИ, БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Купновицкая И.Г., Кутинская И.П.

**Резюме.** В работе приводятся особенности костного метаболизма, значение денситометрии в ранней диагностике остеопороза у 60 пациенток климактерического возраста, больных артериальной гипертонией и остеоартрозами. Обнаружено, что снижение МПКТ у женщин менопаузального возраста начинается с лумбального отдела позвоночника (L<sub>1</sub>) с дальнейшим прогрессирующим процессом и распространением его на L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, а также низкое значение показателя BMD у пациенток с болевым синдромом в пояснице. Параллельно с костным восстановлением фазовые изменения кальций-фосфорного соотношения и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, остеоартроз, остеопороз, менопауза.

### PECULIARITIES OF A BONE METABOLISM IN WOMEN WITH OSTEOARTHRISIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Kupnovytska I.G., Kutynska I.P.

**Summary.** In the work we show peculiarities of a bone metabolism and the role of densitometry in the early diagnostic of osteoporosis in 60 women of postmenopausal age with arterial hypertension and osteoarthritis. It is revealed that decrease of the bone's mineral substance in the women begins from L<sub>1</sub> and grows progressively worse to L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>. Also we found out the BMD decrease in the patients with back pain. Accept these alterations phase changes of the calcium-phosphorus ratio and activity of the phosphatase in the blood serum were revealed in the women.

**Key words:** arterial hypertension, osteoarthritis, osteoporosis, menopause.

УДК: 577.001.11:616,12-008.331.1

## ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кушнірук Н.В.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У хворих з м'якою та помірною гіпертонічною хворобою (ГХ) вивчена якість життя (ЯЖ) з використанням "Опитувальника оцінки статусу здоров'я" (SF-36). Встановлено значне зниження всіх показників ЯЖ в цих хворих, в порівнянні зі здоровими. До показників здорових осіб наближались тільки показники психічного здоров'я, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності та життєздатності. Фізичний стан хворих на ГХ обмежує їх повсякденну діяльність, значної інтенсивності досягає больовий синдром, підвищена стомлюваність, знижена активність. Обмеження соціального функціонування зумовлене зниженням фізичної активності. Використання показників ЯЖ рекомендовано для обґрунтування методик лікування хворих на ГХ.

**Ключові слова:** гіпертензія, якість життя, психічне здоров'я.

### Вступ

ВООЗ визначає якість життя (ЯЖ), як індивідуальне співвідношення свого стану в житті суспільства із завданнями (бажаннями) даного індивідуума з його планами, можливостями та ступенем загального не влаштування [Корнацький, 2001]. Таким чином, ЯЖ можна визначити як багатогранне системне поняття, яке характеризує оцінку людьми власного добробуту.

Прийнято вважати, що ЯЖ охоплює фізичне і соціальне благополуччя так, як його сприймає сам пацієнт, дозволяє якісно та кількісно визначити вплив на перераховані чинники таких факторів, як захворювання і методика лікування. У більшості випадків оцінюють не стільки ЯЖ, скільки його компоненти [Новик и др., 2000]: задоволення рівнем свого фізичного, психологічного, соціального і духовного життя; за-

гальне сприйняття свого стану здоров'я; характеристика захворювання (скарги, об'єктивні ознаки ураження, дані лабораторних досліджень, ускладнення основного захворювання) [Новик и др., 2000; Колпакова, 2000; Чучалин и др., 1999].

При вивченні ЯЖ особливо важливо уникати типових помилок, які призводять до спотворення цього поняття: часто як індикатор рівня ЯЖ використовують функціональний статус хворого, при цьому зовсім не враховуються психоемоційні особливості індивідуума, рівень його незалежності, суспільне становище та інші аспекти, що складають повну картину життя людини. Функціональний статус є тільки одним із аспектів комплексного поняття ЯЖ [Фещенко та ін., 2002].

Ще однією помилкою вважають відношення до ЯЖ як до критерію ступеня важкості захворювання, але показники ЯЖ

С. 4-14.  
Поворознюк В.В. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // Проблеми остеології. - 1999. - Т.2, №4. - С. 4-14.  
Самойлова А.А. Медико-соціальні проблеми хронічних захворювань

ний сугавов и позвоночника // Терапевт. архив. - 2002. - №5. - С. 5-8.  
Parhami F. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation // Arterioscler.Thromb.Vasc.Bid. - 1997. - №4. - P. 680-687.

Recke P. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality // Arm. J. Med. - 1999. - №106. - P. 273-278.  
Yamaguchi T.. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women // Endocr. j. - 2002. - №2. - P. 211-217.

### ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАТРОЗАМИ, БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Купновицкая И.Г., Кутинская И.П.

**Резюме.** В работе приводятся особенности костного метаболизма, значение денситометрии в ранней диагностике остеопороза у 60 пациенток климактерического возраста, больных артериальной гипертонией и остеоартрозами. Обнаружено, что снижение МПКТ у женщин менопаузального возраста начинается с лумбального отдела позвоночника (L<sub>1</sub>) с дальнейшим прогрессирующим процессом и распространением его на L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, а также низкое значение показателя BMD у пациенток с болевым синдромом в пояснице. Параллельно с костным восстановлением фазовые изменения кальций-фосфорного соотношения и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, остеоартроз, остеопороз, менопауза.

### PECULIARITIES OF A BONE METABOLISM IN WOMEN WITH OSTEOARTHRISIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Kupnovytska I.G., Kutynska I.P.

**Summary.** In the work we show peculiarities of a bone metabolism and the role of densitometry in the early diagnostic of osteoporosis in 60 women of postmenopausal age with arterial hypertension and osteoarthritis. It is revealed that decrease of the bone's mineral substance in the women begins from L<sub>1</sub> and grows progressively worse to L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>. Also we found out the BMD decrease in the patients with back pain. Accept these alterations phase changes of the calcium-phosphorus ratio and activity of the phosphatase in the blood serum were revealed in the women.

**Key words:** arterial hypertension, osteoarthritis, osteoporosis, menopause.

УДК: 577.001.11:616,12-008.331.1

## ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кушнірук Н.В.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У хворих з м'якою та помірною гіпертонічною хворобою (ГХ) вивчена якість життя (ЯЖ) з використанням "Опитувальника оцінки статусу здоров'я" (SF-36). Встановлено значне зниження всіх показників ЯЖ в цих хворих, в порівнянні зі здоровими. До показників здорових осіб наближались тільки показники психічного здоров'я, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності та життєздатності. Фізичний стан хворих на ГХ обмежує їх повсякденну діяльність, значної інтенсивності досягає больовий синдром, підвищена стомлюваність, знижена активність. Обмеження соціального функціонування зумовлене зниженням фізичної активності. Використання показників ЯЖ рекомендовано для обґрунтування методик лікування хворих на ГХ.

**Ключові слова:** гіпертензія, якість життя, психічне здоров'я.

### Вступ

ВООЗ визначає якість життя (ЯЖ), як індивідуальне співвідношення свого стану в житті суспільства із завданнями (бажаннями) даного індивідуума з його планами, можливостями та ступенем загального не влаштування [Корнацький, 2001]. Таким чином, ЯЖ можна визначити як багатогранне системне поняття, яке характеризує оцінку людьми власного добробуту.

Прийнято вважати, що ЯЖ охоплює фізичне і соціальне благополуччя так, як його сприймає сам пацієнт, дозволяє якісно та кількісно визначити вплив на перераховані чинники таких факторів, як захворювання і методика лікування. У більшості випадків оцінюють не стільки ЯЖ, скільки його компоненти [Новик и др., 2000]: задоволення рівнем свого фізичного, психологічного, соціального і духовного життя; за-

гальне сприйняття свого стану здоров'я; характеристика захворювання (скарги, об'єктивні ознаки ураження, дані лабораторних досліджень, ускладнення основного захворювання) [Новик и др., 2000; Колпакова, 2000; Чучалин и др., 1999].

При вивченні ЯЖ особливо важливо уникати типових помилок, які призводять до спотворення цього поняття: часто як індикатор рівня ЯЖ використовують функціональний статус хворого, при цьому зовсім не враховуються психоемоційні особливості індивідуума, рівень його незалежності, суспільне становище та інші аспекти, що складають повну картину життя людини. Функціональний статус є тільки одним із аспектів комплексного поняття ЯЖ [Фещенко та ін., 2002].

Ще однією помилкою вважають відношення до ЯЖ як до критерію ступеня важкості захворювання, але показники ЯЖ

хворих оцінюють не важкість процесу, а те, як хворий переносить своє захворювання. Так, при тривалому перебігу деяких захворювань люди перестають звертати на нього увагу, що не буде свідчити про регресію захворювання [Фещенко та ін., 2002].

В медичній практиці аналіз показників ЯЖ використовують з різною метою: для визначення ефективності препарату чи методу лікування в медичних дослідженнях, для визначення прогнозування перебігу захворювання, для аналізу співвідношення витрат та ефективності медичної допомоги у фармакоeкономії, в медичному аудиті, для визначення психологічних проблем і спостереження за хворими в системі загальної практики, під час оцінки ефективності нових лікарських препаратів [Сидоров и др., 1999; Новик и др., 2000]. Для оцінки ЯЖ часто використовується один з найбільш популярних загальних опитувальників Medical Outcomes Study Form 36 (MOS SF-36). Популярність його пояснюється тим, що опитувальник SF-36 є загальним, дозволяє оцінити ЯЖ респондентів з різними нозологіями і порівнювати цей показник з здоровими, по-друге, SF-36, має досить високу чутливість, є коротким, та складається всього з 36 питань, відповіді на питання може збирати дослідник, заповнюватися самим респондентом, заповнюватися по телефону [Корнацький, 2001]. В Україні опитувальник SF-36 адаптовано Ю.І.Фещенко, Ю.М.Мостовим, Ю.В.Бабійчуком [2002]. Досягнення науки про ЯЖ ще не використовувалась для потреб медичної практики та організації охорони здоров'я. Напрацювання матеріалу в цій області медичного знання дасть змогу впроваджувати гуманістичні принципи медицини, підвищити якість лікування, провести ряд фармакоeкономічних досліджень, проводити в життя сучасні досягнення науково-технічного прогресу.

Було проведено багатоцентрове дослідження, в якому оцінювалися фізична, психологічна і соціальна сфери життєдіяльності хворих на АГ [Ищенко и др., 1999; Колпакова, 2000]. В останні роки проводилось чимало досліджень щодо оцінки впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту на ЯЖ хворих на АГ, антагоністів кальцію першого і другого покоління, діуретиків і  $\beta$ -блокаторів [Ищенко и др., 1999; Колпакова, 2000]. Втім, для оцінки динаміки ЯЖ хворих на тлі довгострокової терапії необхідно оцінювати ЯЖ у вихідних умовах.

Особливе значення має вивчення ЯЖ у хворих на м'яку та помірну АГ [Корнацький, 2001; Новик и др., 2000]. Це пояснюється декількома причинами: 1) хворі на м'яку та помірну АГ за чисельністю посідають одне з провідних місць; 2) здебільшого - це люди працездатного віку; 3) перебіг захворювання найчастіше є безсимптомним, хворих важко переконати постійно приймати антигіпертензивні препарати, особливо якщо вони впливають на ЯЖ.

Нашою метою було оцінити ЯЖ хворих на есенціальну гіпертензію (за класифікацією ВООЗ - МОАГ, 1999 р.).

### Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі міської станції "швидкої допомоги" (ШД) та міської клінічної лікарні м. Вінниця за 2005-2006рр. Критерії включення до якого становили: наявність кризового перебігу захворювання та звертання за

невідкладною допомогою частіше 1 разу на тиждень. До I групи увійшло 32 хворих на м'яку АГ, середній вік яких був  $47,5 \pm 3,3$  роки; тривалість захворювання -  $10 \pm 1,1$  роки. Решта 30 хворих склали II групу, які мали помірну АГ, середній вік яких складав  $52,3 \pm 4,2$  роки; тривалість захворювання -  $8,4 \pm 1,6$  роки. До контрольної групи (III) увійшло 30 здорових осіб відповідного віку і статі. Хворі на АГ самостійно протягом 15 хвилин заповнювали опитувальник SF-36. Статистична обробка проводилася після створення комп'ютерної бази даних у системі Microsoft Excel та Access за допомогою персональної ЕОМ із обчисленням t-критерію Стьюдента для порівняння середніх величин та критерію  $\chi^2$  для порівняння відносних величин.

У хворих на АГ кількісно оцінювалися наступні показники ЯЖ: фізична активність (ФА), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ), біль (Б), загальне здоров'я (ЗЗ), життєздатність (ЖЗ), соціальна активність (СА), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ), психічне здоров'я (ПЗ), здоров'я порівняно до минулого року (ЗР) - додатковий критерій, що характеризує динаміку змін загального самопочуття протягом року. Впродовж дослідження порівнювали показники ЯЖ у хворих на м'яку й помірну АГ та у здорових осіб.

### Результати. Обговорення

Порівняльний аналіз показників ЯЖ у пацієнтів з м'якою та помірною АГ дозволяє виявити особливості, які характеризують їх суб'єктивне задоволення життям.

Фізичний статус (ФС) хворих на АГ характеризується трьома параметрами: ФА, РФіБ. Порівняно зі здоровими обстеженими у хворих на м'яку АГ вірогідно знижуються ФА - на 14,5%; РФ - на 29,0%; Б - на 20,4%; у хворих на помірну АГ: ФА - на 26,6%; РФ - на 34,2%; Б - на 26,8%. У хворих на помірну АГ порівняно з хворими на м'яку АГ вірогідно знижується ФА - на 14,1%; мають тенденцію до зниження РФ - на 7,4%; Б - на 8,0%. Зниженню показників ФА і РФ відповідають обмеження можливості виконання пацієнтами з м'якою і помірною АГ значних фізичних навантажень та активності в буденній життєдіяльності. Навпаки, зниження показника Б свідчить про вагомий вплив больових відчуттів на щоденну діяльність хворих.

Психічний статус (ПС) оцінюється за трьома параметрами: СА, ПЗ та РЕ. Порівняно до здорових обстежених у хворих на м'яку АГ вірогідно знижується лише СА на 22,2%, мають тенденцію до зниження ПЗ на 0,6% і РЕ - на 6,0%; у хворих на помірну АГ також вірогідно знижується лише СА на 24,9%, мають тенденцію до зниження ПЗ на 6,3 і РЕ - на 12,8%. У хворих на помірну АГ порівняно з хворими на м'яку АГ знижується СА на 3,5%; РЕ на 7,2%; ПЗ - на 5,7%, але ці зрушення не є статистично значущими.

Зниження показників СА і ПЗ свідчить про обмеження соціальної взаємодії, погіршення настрою і неспокій хворих на м'яку і помірну АГ впродовж чотирьох тижнів перед обстеженням, а зниження показника РЕ свідчить про значну питому вагу впливу емоційного стану на буденну діяльність хворих.

Загальний стан (ЗС) здоров'я характеризується двома

показниками: ЖЗ та ЗР. Існує ще один показник - погіршення стану здоров'я порівняно із ЗР, який характеризує суб'єктивну оцінку хворих свого здоров'я та змін, що сталися протягом року. Порівняно із здоровими обстеженими у хворих на м'яку АГ вірогідно знижується ЗЗ на 17,8%, ЗР - на 28,6%, при тенденції до зниження ЖЗ на 2,1%; у пацієнтів з помірною АГ вірогідно знижується ЗЗ на 32,7 і ЗР - на 35,2% та наявна тенденція до зниження ЖЗ на 2,9%. У хворих на помірну АГ порівняно із хворими на м'яку АГ вірогідно знижується ЗЗ на 18,0%, а зниження ЗР на 9,3 і ЖЗ на 0,8% не є статистично значущими. Зниження показників ЗЗ і ЗР свідчить про погіршення соматичного здоров'я пацієнтів з м'якою і помірною АГ, незважаючи на практично мінімальні зміни ЖЗ, що підтверджують наявність життєвого тону (енергії, жвавості) у цих хворих.

Таким чином, проведене дослідження виявило погіршення ЯЖ у хворих на м'яку і помірну АГ за рахунок обмеження у фізичному, психологічному і соціальному аспектах, що співпадає з даними літератури. Отримані результати свідчать про те, що усім пацієнтам з АГ притаманні внутрішня напруженість, стійке занепокоєння за своє життя та долю, постійний аналіз вегетативних проявів захворювання, що значною мірою відбивається на оцінці ЯЖ та психологічних показниках. Суб'єктивний чинник пацієнта відіграє провідну роль в оцінці самого захворювання і наслідків лікування, оскільки стан здоров'я, задоволення життям та щастя мають суб'єктивний характер і залежать від того, що пацієнт вважає найголовнішим у своїй особистій системі оцінок.

Поряд із визначенням узагальнюючих показників (ФС, ПС, ЗС) у дослідженнях багатьох авторів використовується кількісна оцінка причин, що впливають на ЯЖ. Використання їх у хворих на АГ досить адекватно відображує саме поняття ЯЖ, дає можливість вказати ті обставини і обмеження, яких зазнав пацієнт у зв'язку з хворобою, дає характеристику ставлення хворого до причин, що погіршують ЯЖ, вказує за якими параметрами і якою мірою порушується ЯЖ. Зокрема, визначення ЯЖ в оцінці ефективності лікування у хворих на АГ похилого віку свідчить про те, що найбільш частими причинами занепокоєння хворих на АГ є необхідність уникати ситуацій, які призводять до психоемоційного перенапруження (66,8%), обмеження фізичних зусиль (65,1%), не-

обхідності постійного лікування (54,9%). Багато хворих відзначають необхідність обмеження контактів з друзями та близькими, відсутність можливості продовжувати виробничу діяльність зважаючи на захворювання.

При вивченні впливу антагоністів кальцію на ЯЖ хворих на АГ встановлено, що відсутність специфічних для гіпер- і гіпотензії скарг супроводжувалась зниженням ЯЖ. Такі компоненти ЯЖ як больові відчуття і енергійність значною мірою залежать від особливостей антигіпертензивної терапії. Вважається, що інші компоненти ЯЖ перебувають переважно під впливом таких чинників, як психологічні особливості та супутні захворювання.

Психологічні особливості хворих на АГ пов'язані здебільшого з суб'єктивною оцінкою ЯЖ. В цілому для хворих на АГ характерні підвищені рівні стресогенності й цейтнотності, пов'язані між собою, а також зниження показників тону організму.

Існуючі розбіжності в оцінці ЯЖ у хворих на АГ, різноманіття висновків про вплив деяких препаратів на ЯЖ пов'язані з тим, що не існує єдиної методики з оцінки ЯЖ у осіб з різними захворюваннями. Необхідно створити універсальну методику і визначити деякі середньопопуляційні показники, що характерні для складових ЯЖ.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у хворих на м'яку і помірну АГ характерних для означеної патології причин соціальної дезадаптації, що погіршують якість їхнього життя. Виявлення цих причин дає можливість розробити цілеспрямовані заходи щодо покращення адаптації хворих до умов соціального оточення.

2. Суб'єктивна оцінка ЯЖ хворих на АГ поряд з даними об'єктивного дослідження (оцінкою функціонального стану, психологічного та соціально-психологічного статусу, ефективності медикаментозного та немедикаментозного лікування) повинні слугувати обґрунтуванню методик лікування та реабілітації хворих на АГ.

В подальшому постає питання щодо вивчення показників якості життя у пацієнтів, що мають кризовий перебіг артеріальної гіпертензії.

### **Література**

- Ищенко Э.Н., Добровольский А.В., Бевз И.А. Клинические особенности соматического заболевания и внутренняя картина болезни (на модели ишемической болезни сердца и бронхиальной астмы) //Клин. медицина. - 1999. - №2. - С. 17-23.
- Колпакова Е.В. Качество жизни и артериальная гипертензия: роль оценки качества жизни в клинических исследованиях и практической деятельности врача //Терапевт. арх. - 2000. - №4. - С. 71-74.
- Корнацкий В.М. Проблемы stanu здоров'я населення України в сучасних економічних умовах //Укр. медичний часопис. - 2001. - №3. - С. 45-47.
- Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. Оценка качества жизни больного в медицине //Клин. геронтология. - 2000. - №2. - С. 10-14.
- Сидоров П.И., Коробицын А.А., Ушничкова Г.И. Формирование инвалидности вследствие ишемической болезни сердца на Европейском Севере России //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 1999. - №2. - С. 20-23.
- Фещенко Ю.І., Мостовий Ю.М., Бабійчук Ю.В. Методика оцінки показників якості життя //Укр. пульмон. журн. - 2002. - №3. - С. 9-11.
- Чучалин А.Г., Сенкевич Н. Ю., Белевський А.С. Методика оценки качества жизни больных хроническими obstructивными заболеваниями легких. - М., 1999. - 30 с.

**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**  
**Кушнирук Н.В.**

**Резюме.** У больных с гипертонической болезнью (ГБ) изучено качество жизни (КЖ) с использованием "Опросника оценки статуса здоровья" (SF-36). Установлено значительное понижение всех показателей КЖ у этих больных по сравнению со здоровыми. К показателям здоровых лиц приблизились только показатели психического здоровья, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и жизнеспособности. Физическое состояние больных ГБ ограничивает их повседневную деятельность. Значительной интенсивности достигают болевой синдром, повышенная усталость, пониженная активность. Ограничение социального функционирования обусловлено понижением физической активности. Использование показателей КЖ рекомендуется для подтверждения методик лечения больных ГБ.

**Ключевые слова:** гипертония, качество жизни, психическое здоровье.

#### ESTIMATION OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ATRIAL HYPERTENSION

**Kushniruk N.V.**

**Summary.** Patients with mild and moderate arterial hypertension (AH) were examined for their quality of life (QL) using the 36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36). It has been found that there is a considerable decrease of QL-indexes in these patients' groups as compared to the healthy persons. Only the indexes of mental health, the role of emotional problems in their restricted life activity and viability attained nearly the same data as for the healthy persons. The physical condition of AH patients restricts their every-day activity. The pain syndrome is intensified considerable. Their activity diminishes, and they have higher fatigability. The lower physical activity is the more restricted in their social functioning. The paper gives recommendations as to the use of QL- indexes in giving grounds for treatment methods in cases of AH patients.

**Key words:** hypertension, quality of life, mental health.

УДК: 616.346.2-002-071:615.844.4

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ АПЕНДЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ З ІНШИМИ СПОСОБАМИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ АПЕНДЕКТОМІЙ

**Мельник І.П., Шапринський В.О.**

Кафедра госпітальної хірургії, кафедра гістології та ембріології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону ЗС України (вул. Свердлова, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)

**Резюме.** Проаналізовані результати комплексного обстеження та лікування 135 пацієнтів з гострим апендицитом із застосуванням традиційних лапароскопічних способів апендектомії та удосконаленого лапароскопічного лігатурного способу апендектомії з використанням технології електрозварювання біологічних тканин в порівняльному аспекті.

**Ключові слова:** електрозварювання м'яких біологічних тканин, апендектомія.

### Вступ

Основними причинами, які обмежують поширення лапароскопічної апендектомії, є характерні інтраопераційні ускладнення у вигляді кровотечі з інфільтрованої брижі відростка, що спостерігаються за даними А.К.Сороки та А.Н.Курицина [2005] в 4-6%, в 3,4% за тими ж авторами - ампутації відростка при кліпації його основи та перфорації стінки відростка, післяопераційний тифліт, абсцеси черевної порожнини та запальні інфільтрати в зоні ілеоцекального кута в 4,5-5% випадків [Дербенев, Иудин, 2005; Дронов, Котлобовский, 1996].

Зарубіжні автори [Callery et al., 1996] теж відмічають, що абсцеси після лапароскопічної апендектомії лігатурним способом спостерігаються у 5% випадках.

Зазначені ускладнення та недоліки існуючих незанурюючих способів лапароскопічної апендектомії і стали поштовхом для пошуку нових способів обробки кукси апендикса та метою виконаної роботи.

### Матеріали та методи

Нами запропонований удосконалений лігатурний спосіб лапароскопічної апендектомії з використанням методу електрозварювання біологічних тканин.

В роботі використовувався апарат височастотної елект-

рокоагуляції для з'єднання м'яких біологічних тканин (ЕК-300М1), розроблений в Інституті електрозварювання ім. Є.О.Патона НАН України (свідоцтво про державну реєстрацію та дозвіл на застосування в медичній практиці від 28.10.2004).

Сутність способу полягає в формуванні зварювального шва основи апендикса, після чого по останньому відросток перетинається, а на межі зварювального шва та інтактного апендикса накладається ендолігатура з шовного матеріалу, що розсмоктується (вікріл, кетгут).

На протязі 2003-2008 років нами прооперовано 135 хворих. Вік хворих складав від 17 до 54 років. Середній вік складав 36 років. Чоловіків було 108 (80%±3,44%), жінок - 27 (20%±3,44%). Гострий катаральний апендицит спостерігався у 32 випадках (23,7%±3,66), гострий флегмонозний апендицит - у 93 випадках (68,2%±4,01%), гострий гангренозний - в 11 випадках (8,1%±2,35%).

Всі хворі були розподілені на наступні групи: I - основна група (n=93); II - група порівняння (n=42). Основну групу склали пацієнти, яким виконувалась лапароскопічна апендектомія запропонованим нами способом з використанням методу електрозварювання біологічних тканин (зварювання

**Резюме.** У больных с гипертонической болезнью (ГБ) изучено качество жизни (КЖ) с использованием "Опросника оценки статуса здоровья" (SF-36). Установлено значительное понижение всех показателей КЖ у этих больных по сравнению со здоровыми. К показателям здоровых лиц приблизились только показатели психического здоровья, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и жизнеспособности. Физическое состояние больных ГБ ограничивает их повседневную деятельность. Значительной интенсивности достигают болевой синдром, повышенная усталость, пониженная активность. Ограничение социального функционирования обусловлено понижением физической активности. Использование показателей КЖ рекомендуется для подтверждения методик лечения больных ГБ.

**Ключевые слова:** гипертония, качество жизни, психическое здоровье.

#### ESTIMATION OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ATRIAL HYPERTENSION

**Kushniruk N.V.**

**Summary.** Patients with mild and moderate arterial hypertension (AH) were examined for their quality of life (QL) using the 36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36). It has been found that there is a considerable decrease of QL-indexes in these patients' groups as compared to the healthy persons. Only the indexes of mental health, the role of emotional problems in their restricted life activity and viability attained nearly the same data as for the healthy persons. The physical condition of AH patients restricts their every-day activity. The pain syndrome is intensified considerable. Their activity diminishes, and they have higher fatigability. The lower physical activity is the more restricted in their social functioning. The paper gives recommendations as to the use of QL- indexes in giving grounds for treatment methods in cases of AH patients.

**Key words:** hypertension, quality of life, mental health.

УДК: 616.346.2-002-071:615.844.4

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ АПЕНДЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ З ІНШИМИ СПОСОБАМИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ АПЕНДЕКТОМІЙ

**Мельник І.П., Шапринський В.О.**

Кафедра госпітальної хірургії, кафедра гістології та ембріології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону ЗС України (вул. Свердлова, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)

**Резюме.** Проаналізовані результати комплексного обстеження та лікування 135 пацієнтів з гострим апендицитом із застосуванням традиційних лапароскопічних способів апендектомії та удосконаленого лапароскопічного лігатурного способу апендектомії з використанням технології електрозварювання біологічних тканин в порівняльному аспекті.

**Ключові слова:** електрозварювання м'яких біологічних тканин, апендектомія.

### Вступ

Основними причинами, які обмежують поширення лапароскопічної апендектомії, є характерні інтраопераційні ускладнення у вигляді кровотечі з інфільтрованої брижі відростка, що спостерігаються за даними А.К.Сороки та А.Н.Курицина [2005] в 4-6%, в 3,4% за тими ж авторами - ампутації відростка при кліпації його основи та перфорації стінки відростка, післяопераційний тифліт, абсцеси черевної порожнини та запальні інфільтрати в зоні ілеоцекального кута в 4,5-5% випадків [Дербенев, Иудин, 2005; Дронов, Котлобовский, 1996].

Зарубіжні автори [Callery et al., 1996] теж відмічають, що абсцеси після лапароскопічної апендектомії лігатурним способом спостерігаються у 5% випадках.

Зазначені ускладнення та недоліки існуючих незанурюючих способів лапароскопічної апендектомії і стали поштовхом для пошуку нових способів обробки кукси апендикса та метою виконаної роботи.

### Матеріали та методи

Нами запропонований удосконалений лігатурний спосіб лапароскопічної апендектомії з використанням методу електрозварювання біологічних тканин.

В роботі використовувався апарат височастотної елект-

рокоагуляції для з'єднання м'яких біологічних тканин (ЕК-300М1), розроблений в Інституті електрозварювання ім. Є.О.Патона НАН України (свідоцтво про державну реєстрацію та дозвіл на застосування в медичній практиці від 28.10.2004).

Сутність способу полягає в формуванні зварювального шва основи апендикса, після чого по останньому відросток перетинається, а на межі зварювального шва та інтактного апендикса накладається ендолігатура з шовного матеріалу, що розсмоктується (вікріл, кетгут).

На протязі 2003-2008 років нами прооперовано 135 хворих. Вік хворих складав від 17 до 54 років. Середній вік складав 36 років. Чоловіків було 108 (80%±3,44%), жінок - 27 (20%±3,44%). Гострий катаральний апендицит спостерігався у 32 випадках (23,7%±3,66), гострий флегмонозний апендицит - у 93 випадках (68,2%±4,01%), гострий гангренозний - в 11 випадках (8,1%±2,35%).

Всі хворі були розподілені на наступні групи: I - основна група (n=93); II - група порівняння (n=42). Основну групу склали пацієнти, яким виконувалась лапароскопічна апендектомія запропонованим нами способом з використанням методу електрозварювання біологічних тканин (зварювання

основи апендикса проводили в режимі роботи "зварювання", параметрів тривалості - "8", параметрів напруги - "7"; зварювання тканин брижі апендикса проводили в режимі роботи "зварювання", параметрів тривалості - "8", параметрів напруги - "8". До групи порівняння увійшли пацієнти, яким виконувалась лапароскопічна апендектомія лігатурним способом, а також шляхом кліпації основи та брижі апендикса.

### **Результати. Обговорення**

Слід зазначити, що після лапароскопічної апендектомії лігатурним способом та після лапароскопічної апендектомії, під час якої кука та брижа апендикса оброблялись шляхом кліпації, в порівняльній групі хворих знаходили типові інтраопераційні та післяопераційні ускладнення, що відмічались багатьма авторами [Дербенев, Иудин, 2005]. Частота виникнення серед інтраопераційних ускладнень у 7,1%±3,96% - це кровотечі, у 7,1%±3,96% - часткова або повна ампутація відростка, що також співпадає з даними літератури [Некрасов, Касумьян, 2006]. Щодо післяопераційних ускладнень, серед них переважали інфекційні та запальні ускладнення черевної порожнини, які спостерігались в 9,6%±4,52%, а саме в 4,8%±3,23% - післяопераційний тифліт, в 4,8%±3,23% - інфільтрат правої здухвинної ділянки. Кількість післяопераційних ускладнень співпадали як по характеру, так і по частоті їх виникнення з даними літератури [Дербенев, Иудин, 2005; Федоров и др., 2001]. Релапароскопії в порівняльній групі обумовлені післяопераційними ускладненнями у вигляді запальних інфільтратів, які відмічались в 4,8%±3,23%. Конверсії в порівняльній групі обумовлені інтраопераційними ускладненнями у вигляді часткової чи повної ампутації відростка та склали 7,1%±3,96%. Середній ліжко-день у даній групі склав 8±1,2 дб. Віддалені результати в порівняльній групі в цілому були добрими.

Серед пацієнтів основної групи інтраопераційних та післяопераційних ускладнень не відмічалось. Середній ліжко-день склав 5,5±0,8 дб. Конверсії в основній групі були обумовлені об'єктивними причинами (явища тифліту), що склали 2,1%±1,49%. Віддалені результати в основній групі були кращими, ніж в порівняльній групі.

Хворі основної та порівняльних груп вибірково обстежувались через 3, 6 та 12 місяців. Пацієнти оглядалися клінічно, виконувались загальні аналізи крові та сечі, виконувалось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, жінки оглядалися гінекологом. Патології з боку черевної порожнини

та жіночої сфери не виявлено. У 1 хворого порівняльної групи, якому виконувалась релапароскопія, через рік після операції визначались явища періодичного абдомінального болювого синдрому, який локалізується в правій здухвинній ділянці та гіпогастрії. При клінічному, ультразвуковому та лабораторному обстеженні патології не виявлено. За даними ентерографії - пасаж контрасту задовільний.

Таким чином, підсумувавши вищевикладене, можна стверджувати, що в порівняльній групі пацієнтів після лапароскопічної апендектомії лігатурним способом та лапароскопічної апендектомії, під час якої брижа та основа відростка обробляються шляхом кліпації, відмічались характерні інтраопераційні та післяопераційні ускладнення. Серед інтраопераційних ускладнень на перший план виходять кровотечі з брижі відростка - 7,1%±3,96%, прорізання основи відростка - 7,1%±3,96%, післяопераційних ускладнень - це післяопераційний тифліт (4,8%±3,30%), інфільтрат правої здухвинної ділянки - 4,8%±3,30%. Конверсії в порівняльній групі склали 7,1%±3,96%. Інтраопераційних ускладнень в основній групі не відмічалось, а рівень конверсій (2,1%±1,49%) обумовлений явищами тифліту та деструктивними змінами основи апендикса.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. В цілому, після запропонованого нами удосконаленого лігатурного способу лапароскопічної апендектомії з використанням методу електрозварювання біологічних тканин не виникають характерні для лігатурного способу лапароскопічної апендектомії та методом кліпації інтраопераційні, а також післяопераційні ускладнення.

2. Впровадження лапароскопічної апендектомії з використанням методу електрозварювання дає змогу знизити рівень конверсій з 7,1%±3,96% до 2,1%±1,49%,  $t=1,18$ , уникнути післяопераційних ускладнень, характерних для лігатурного способу лапароскопічної апендектомії та лапароскопічної апендектомії способом кліпації (післяопераційний тифліт - 4,8%±3,30%, запальні інфільтрати правої клубової ділянки - 4,8%±3,30%), а також скоротити середній ліжко-день з 8±1,2 до 5,5±0,8 днів,  $t=1,73$   $p<0,05$  та в цілому покращити результати лікування хворих.

Використання технології електрозварювання біологічних тканин є перспективним і в інших галузях хірургії, гінекології, торакальної хірургії.

### **Література**

- Дербенев В.В., Иудин А.А. Осложнения лапароскопической аппендэктомии у детей //Эндоскопическая хирургия. - 2005. - №1. - С. 40-41.
- Дронов А. Ф., Котловский В.И. Лапароскопические операции при осложненных формах острого аппендицита у детей //Эндоскопическая хирургия. - Москва, 1996. - №4. - С. 8-9.
- Некрасов А.Ю., Касумьян С.А. Варианты видеолапароскопической аппендэктомии // Эндоскопическая хирургия. - 2006. - №1. - С. 42-43.
- Сорока А.К., Курицина А.Н. Лапароскопическая аппендэктомия //Эндоскопическая хирургия. - 2005. - №1. - С. 184.
- Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. - Москва, 2001. - С. 209-218.
- Callery M.P., Super N.G., Stransberg S.M. Complications of laparoscopic general surgery //Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. - 1996. - Vol.6, №2. - P. 423-444.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АППЕНДЭКТОМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОСВАРКИ С ДРУГИМИ СПОСОБАМИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АППЕНДЭКТОМИИ**  
**Мельник И.П., Шапринский В.А.**

**Резюме.** Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 135 пациентов с острым аппендицитом с использованием традиционных способов лапароскопической аппендэктомии и усовершенствованного лигатурного способа с использованием электросварки биологических тканей в сравнительном аспекте.

**Ключевые слова:** электросварка биологических тканей, аппендэктомия.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE WELDING METHOD OF LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY WITH OTHER METHODS OF LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY**

**Melnyk I.P., Shaprynskiy V.O.**

**Summary.** Was have observed 135 patients with acute appendicitis treated by the traditional method of laparoscopic appendectomy and by the modern welding method, and comparative characteristic of results of the research's has been made.

**Key words:** welding of biological tissues, appendectomy.

УДК: 616.36-089:616.36-008.5-089

**МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕТАПІВ ХІРУРГІЧНОЇ КУРАЦІЇ ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНОЮ ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ**

**Саволюк С.І.**

Кафедра факультетської хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; вул. 40-річчя Перемоги, 45, м. Вінниця, Україна, 21036)

**Резюме.** Робота висвітлює питання динаміки змін маркерів ендотоксемії, системного запалення та оксидативно-нітрозативного статусу в 272 хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею в післяопераційному періоді в залежності від застосування традиційної та оптимізованої програми періопераційного лікування. В ході проведеного спостереження доведена висока ефективність запропонованої періопераційної лікувальної програми у хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею.

**Ключові слова:** доброякісна обтураційна жовтяниця, медикаментозне періопераційне забезпечення, ендогенна токсемія, системне запалення, оксидативно-нітрозативний статус.

**Вступ**

Незважаючи на досягнення сучасної інтенсивної терапії та впровадження малоінвазивних та ендоскопічних хірургічних технологій, проблема лікування хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею (ДОЖ), особливо її ускладнених та критичних форм, залишається дотепер актуальною [Грубник, Ткаченко, 2007; Кондратенко, Стукало, 2007; Семенов, Вівсяник, 2007]. Прогресування ендотоксемії на тлі біліарної гіпертензії спричинює функціональні, а згодом морфологічні зміни в гепатоцитах з подальшим настанням гострої печінкової дисфункції [Дзюбановський, Смачило, 2007]. Провідне значення в терапії структурно-метаболических порушень печінки відіграє адекватне за операційною травмою та етапне оперативне лікування з інтенсивною періопераційною терапією, основні напрямки якої окреслені в клінічному протоколі надання медичної допомоги та затверджені наказом МОЗ України № 430 від 03.07.2006р., проте в ньому висвітлено основні підходи до післяопераційної курації без деталізації лікувальних програм в залежності від тривалості холестаза та важкості вихідного стану хворих, без акцентування уваги на критичний та ускладнений характер ДОЖ [Дашенко та ін., 2007; Мунтян та ін., 2007; Ничитайло та ін., 2007]. В зв'язку з цим, розробка ефективних методів періопераційної інтенсивної терапії печінкової дисфункції у хворих з ДОЖ для її профілактики є вкрай необхідною.

**Мета дослідження:** на основі порівняльного аналізу післяопераційної динаміки маркерів синдрому ендотоксемії, системного запалення та оксидативно-нітрозативного статусу визначити ефективність запропонованої програми медика-

ментозного періопераційного забезпечення хворих з ДОЖ.

**Матеріали та методи**

В клініці факультетської хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, на базі якої функціонує міський центр хірургії печінки та позапечінкових жовчних протоків, протягом 2000-2007рр. з приводу ДОЖ оперовано 272 хворих. Середній вік хворих становив  $60,1 \pm 0,84$  років, з них пацієнтами жіночої статі були 159 хворих (середній вік  $61,4 \pm 1,16$  років), чоловічої - 113 ( $58,2 \pm 1,18$ ).

Причинами ДОЖ були холедохолітіаз (в т. ч. мікрохолелітіаз) (199 хворих - 73,2%), хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит (25-9,2%), симптомні постнекротичні кісти головки та тіла підшлункової залози (16-5,9%), тубулярний стеноз холедоха (7-2,6%), рубцеві стриктури холедоха за Bismuth II (2) та III (2) (4-1,4%) та патологія позапечінкових жовчних протоків внаслідок постхолецистектомічного синдрому (217,7%) у вигляді резидуального холедохолітіазу (12-4,4%), рубцевих стриктур холедоха за Bismuth I (1), II (2), III (2) (5-1,84%), стенозуючого папіліту в комбінації з резидуальним холедохолітіазом (2-0,73%) та хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту (2-0,73%).

В 127 (46,7%) хворих перебіг ДОЖ ускладнився розвитком холангіту. Пацієнтів жіночої статі було 63, які становлять 39,6% серед пацієнтів жіночої статі з ДОЖ, пацієнтів чоловічої статі - 64 (59,6%). Розвиток холангіту на тлі хронічного холециститу спостерігався в 63 (49,6%), гострого холециститу - 58 (45,7%) (флегмонозна форма - 52 (40,9%), флегмонозно-

**Резюме.** Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 135 пациентов с острым аппендицитом с использованием традиционных способов лапароскопической аппендэктомии и усовершенствованного лигатурного способа с использованием электросварки биологических тканей в сравнительном аспекте.

**Ключевые слова:** электросварка биологических тканей, аппендэктомия.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE WELDING METHOD OF LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY WITH OTHER METHODS OF LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY**

**Melnyk I.P., Shaprynskiy V.O.**

**Summary.** Was have observed 135 patients with acute appendicitis treated by the traditional method of laparoscopic appendectomy and by the modern welding method, and comparative characteristic of results of the research's has been made.

**Key words:** welding of biological tissues, appendectomy.

УДК: 616.36-089:616.36-008.5-089

**МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕТАПІВ ХІРУРГІЧНОЇ КУРАЦІЇ ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНОЮ ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ**

**Саволюк С.І.**

Кафедра факультетської хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; вул. 40-річчя Перемоги, 45, м. Вінниця, Україна, 21036)

**Резюме.** Робота висвітлює питання динаміки змін маркерів ендотоксемії, системного запалення та оксидативно-нітрозативного статусу в 272 хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею в післяопераційному періоді в залежності від застосування традиційної та оптимізованої програми періопераційного лікування. В ході проведеного спостереження доведена висока ефективність запропонованої періопераційної лікувальної програми у хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею.

**Ключові слова:** доброякісна обтураційна жовтяниця, медикаментозне періопераційне забезпечення, ендогенна токсемія, системне запалення, оксидативно-нітрозативний статус.

**Вступ**

Незважаючи на досягнення сучасної інтенсивної терапії та впровадження малоінвазивних та ендоскопічних хірургічних технологій, проблема лікування хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею (ДОЖ), особливо її ускладнених та критичних форм, залишається дотепер актуальною [Грубник, Ткаченко, 2007; Кондратенко, Стукало, 2007; Семенюк, Вівсяник, 2007]. Прогресування ендотоксемії на тлі біліарної гіпертензії спричинює функціональні, а згодом морфологічні зміни в гепатоцитах з подальшим настанням гострої печінкової дисфункції [Дзюбановський, Смачило, 2007]. Провідне значення в терапії структурно-метаболических порушень печінки відіграє адекватне за операційною травмою та етапне оперативне лікування з інтенсивною періопераційною терапією, основні напрямки якої окреслені в клінічному протоколі надання медичної допомоги та затверджені наказом МОЗ України № 430 від 03.07.2006р., проте в ньому висвітлено основні підходи до післяопераційної курації без деталізації лікувальних програм в залежності від тривалості холестаза та важкості вихідного стану хворих, без акцентування уваги на критичний та ускладнений характер ДОЖ [Дашенко та ін., 2007; Мунтян та ін., 2007; Ничитайло та ін., 2007]. В зв'язку з цим, розробка ефективних методів періопераційної інтенсивної терапії печінкової дисфункції у хворих з ДОЖ для її профілактики є вкрай необхідною.

**Мета дослідження:** на основі порівняльного аналізу післяопераційної динаміки маркерів синдрому ендотоксемії, системного запалення та оксидативно-нітрозативного статусу визначити ефективність запропонованої програми медика-

ментозного періопераційного забезпечення хворих з ДОЖ.

**Матеріали та методи**

В клініці факультетської хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, на базі якої функціонує міський центр хірургії печінки та позапечінкових жовчних протоків, протягом 2000-2007рр. з приводу ДОЖ оперовано 272 хворих. Середній вік хворих становив  $60,1 \pm 0,84$  років, з них пацієнтами жіночої статі були 159 хворих (середній вік  $61,4 \pm 1,16$  років), чоловічої - 113 ( $58,2 \pm 1,18$ ).

Причинами ДОЖ були холедохолітіаз (в т. ч. мікрохолелітіаз) (199 хворих - 73,2%), хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит (25-9,2%), симптомні постнекротичні кісти головки та тіла підшлункової залози (16-5,9%), тубулярний стеноз холедоха (7-2,6%), рубцеві стриктури холедоха за Bismuth II (2) та III (2) (4-1,4%) та патологія позапечінкових жовчних протоків внаслідок постхолецистектомічного синдрому (217,7%) у вигляді резидуального холедохолітіазу (12-4,4%), рубцевих стриктур холедоха за Bismuth I (1), II (2), III (2) (5-1,84%), стенозуючого папіліту в комбінації з резидуальним холедохолітіазом (2-0,73%) та хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту (2-0,73%).

В 127 (46,7%) хворих перебіг ДОЖ ускладнився розвитком холангіту. Пацієнтів жіночої статі було 63, які становлять 39,6% серед пацієнтів жіночої статі з ДОЖ, пацієнтів чоловічої статі - 64 (59,6%). Розвиток холангіту на тлі хронічного холециститу спостерігався в 63 (49,6%), гострого холециститу - 58 (45,7%) (флегмонозна форма - 52 (40,9%), флегмонозно-

гангренозна - 3 (2,4%), гангренозна - 3 (2,4%), постхолестеци-  
тектомічного синдрому - 6 (4,7%).

З метою виконання поставлених завдань сформовано репре-  
зентативні за гендерно-віковими та нозологічними крите-  
ріями контрольну (149 хворих, з них 71 з холангітом) та ос-  
новну (123 хворих, з них 56 - з холангітом) групи.

У відповідності до розробленої математичної моделі про-  
гнозування результатів лікування хворих DOJ, що створе-  
на на основі виявлення об'єктивних прогностичних пре-  
дикторів розвитку ускладнень в періопераційному періоді,  
що сформували шкалу об'єктивної індивідуалізованої пере-  
операційної оцінки ризику виникнення періопераційних  
ускладнень, комплексне лікування хворих з DOJ основної  
групи здійснювалося з метаболічною корекцією на всіх ета-  
пах періопераційного періоду з урахуванням супутньої сис-  
темної патології, термінів холестази та вихідного морфофунк-  
ціонального стану печінки.

З метою метаболічної корекції предикторів печінкової  
дисфункції (кисневий режим, гепатоспланхнічний кровоплин)  
та виникаючої при холестазі ентеральної недостатності, що є  
джерелом мікробної транслокації та ендотоксемії, лікування  
в передопераційний та післяопераційний терміни доповнено  
етапними гастроентеросорбцією та колоносацією 0,1% вод-  
ним розчином "Сілікс" та інсуфляцією озонованого фізіологіч-  
ного розчину (2 мг/л) ("Озон УМ-80", Харків) через назога-  
стральний та колоректальний зонди протягом всього передо-  
пераційного терміну та 7 післяопераційних днів.

В комплексі післяопераційної терапії основної групи зас-  
тосована методика комбінованого вегетативного блоку шля-  
хом перидуральної блокади (Т<sub>6</sub>-Т<sub>10</sub>) 0,25% розчином  
бупівакаїну по 8 мл кожні 8 годин протягом 5 днів та методи  
регіонарного лікувального впливу, а саме: черездренажна  
холесорбція 0,1% водним розчином "Сілікс", черездренажна  
перфузія озонованого фізіологічного розчину (2 мг/л) ("Озон  
УМ-80", Харків), дозована інтрахолодохеальна антибактері-  
йна перфузія з наступним їх інтраорганним електрофорезом  
через розроблений модифікований декомпресійний дренаж.  
Комбінацію процедур холесорбції та озонованої біліарної пер-  
фузії, пролонгованої інтрахолодохеальної антибактеріальної  
перфузії та інтраорганного електрофорезу виконували двічі  
на добу протягом 7 днів.

З метою оптимізації метаболічної корекції морфофунк-  
ціонального стану печінки застосовували препарати "Тіоце-  
там" та "L-лізину есцинат" (виробник АТ "Галичфарм", Ук-  
раїна) у вигляді почергових інфузій (по 10 мл в 200 мл  
фізіологічного розчину 2 рази на добу) та препарат комплекс-  
ної дії "Мексідол" (ООО НПК "Фармасофт", Росія) по 200  
мг (4 мл) тричі на добу внутрішньовенно протягом передо-  
пераційного терміну та 7-10 післяопераційних днів, поєдну-  
ючи системний фармакологічний вплив з регіонарним  
впливом внутрішньотканинного електрофорезу на проекцію  
печінки (Патент на корисну модель № 21603 "Спосіб періо-  
пераційної корекції морфофункціонального стану печінки у  
хворих з обтураційною жовтяницею" /А.І.Годлевський, С.І.Са-  
волюк) та сеансами локальної магнітотерапії на проекцію  
печінки (Патент на корисну модель № 21604 "Спосіб віднов-

лення функціональної здатності печінки у хворих з добро-  
якісною обтураційною жовтяницею в післяопераційному пе-  
ріоді" /А.І.Годлевський, С.І.Саволук) з наступним призна-  
ченням комплексного багатовекторного мембраностабіліза-  
тора "Урсохол" ("Дарниця") (по 750 мг 1 раз на добу) в ком-  
бінації з препаратом поліненасичених жирних кислот "Те-  
ком" (по 1 капсулі 3 рази на день), прийом яких продов-  
жується в ранньому та пізньому післяопераційному термі-  
нах з метою підвищення якості життя оперованих хворих та  
ефективності їх медико-соціальної реабілітації.

Обсяг оперативного втручання визначався умовами до  
виконання радикальної корекції (ускладнена та критична  
форма DOJ, супутня соматична патологія) з метою індивіду-  
алізації хірургічної тактики і включав ревізію та корекцію  
біліарної патології з застосуванням принципів раціональної  
декомпресії для радикальної ліквідації обструкції, а тому у 45  
хворих основної групи застосована етапна тактика декомпресії  
(на 1 етапі 24 із них виконано формування мікрохолести-  
стостомії та 21 - після ендоскопічної папілосфінктеротомії та  
біліарної експлорації).

Для оцінки оксидативно-нітрозативного статусу визна-  
чали церулоплазмін (у.о.), каталазу (мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл), малоновий  
діальдегід (МДА) (мкмоль/л), дієнові кон'югати (ДК) (од.-  
опт.щільн.), аргінін (ммоль/л), нітрати та нітриди (ммоль/л),  
карбонільні групи (од.опт.щільн./мг білку), ксантиноксида-  
зу (мкмоль/хв/л), гіпоксантин та ксантин (мкмоль/л), аде-  
нозиндезаміназу (мкмоль/хв/л), аргіназу (мкмоль/0,1мл)  
[Меншиков и др., 1987].

Оцінка системної запальної відповіді здійснювалася іму-  
ноферментним визначенням С-реактивного протеїну (СРП)  
(мг/л) (ИМТЕК, Росія), фактора некрозу пухлин (ФНП) (нг/л)  
та інтерлейкіну-1, 2, 6, 8, 10 (ІЛ-1) (пг/л), ІЛ-2 (пкг/мл), (ІЛ-  
6) (нг/л), (ІЛ-8) (пг/л), (ІЛ-10) (пкг/мл) (IMMUNOTEST, Фран-  
ція.), 1-антитрипсину ( $\alpha$ -1-АТ) (мкмоль/л), 2-макроглобу-  
ліну ( $\alpha$ -2-МГ) (г/л) та неорганічного фосфору (ммоль/л) [Мен-  
шиков и др., 1987].

Ендотоксемія оцінювалася у відповідності до методич-  
них рекомендацій [Андрейчин та ін., 1998] шляхом аналізу  
розрахункових лейкоцитарних індексів (лейкоцитарний  
індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом (ЛІІ) та в модифікації  
О.Я.Фіщенко та С.Д.Хіміча (ЛІІ мод.), гематологічний показ-  
ник інтоксикації Васильєва (ГПІ)), молекул середньої маси за  
Габрієлянном (МСМ), імунорегуляторного індексу (ІРІ)  
(співвідношення Т-хелпери / Т-супресори), гліколізованого  
гемоглобіну (HbA1c) [Королев та ін., 2003], загальної концен-  
трації альбуміну (ЗКА, г/л), ефективної концентрації альбу-  
міну (ЕКА, г/л) (флуоресцентний метод, аналізатор АКЛ-01  
"Зонд") та резерву зв'язку альбуміну (РЗА, ум. од.), індексів  
ендотоксемії (ІЕ) [Іванов, 2001] (співвідношення рівня ДК до  
МСМ) та ризику ліпопероксидації (ІРЛ) (співвідношення МДА  
до холестерину крові [Строїв и др., 1996]).

Формування та редагування первинної бази даних прове-  
дено на "Pentium4PC" в середовищі "Windows XP Professional  
Second Edition" програмою "Microsoft Excel" з обчисленням  
показників та параметрів розподілу в цілому та в групах  
пакетом "Descriptive Statistics" "Statistica for Windows 6.0".

**Результати. Обговорення**

У хворих основної групи на фоні застосування оптимізованої програми періопераційної терапії порівняно з показниками контрольної групи спостерігалось зменшення МСМ протягом спостереження (5 доба:  $0,44 \pm 0,028$ ,  $0,32 \pm 0,027$ , ( $p < 0,01$ ); 9 доба:  $0,363 \pm 0,0336$ ,  $0,27 \pm 0,011$ , ( $p < 0,01$ )), ДК (5,  $22 \pm 0,270$ ,  $3,0 \pm 0,20$ , ( $p < 0,001$ ); 4,  $15 \pm 0,240$ ,  $2,36 \pm 0,170$ , ( $p < 0,001$ )), МДА (9,  $7 \pm 1,14$ ,  $5,2 \pm 1,17$ , ( $p < 0,01$ ); 7,  $1 \pm 1,12$ ,  $3,6 \pm 0,86$ , ( $p < 0,05$ )) та очікуване зменшення рівня холестерину після виконання біліарної декомпресії, яке в основній групі було суттєвим (5 доба:  $13,4 \pm 1,24$ ,  $9,4 \pm 0,64$ , ( $p < 0,01$ ); 9 доба:  $10,5 \pm 0,76$ ,  $6,8 \pm 0,46$ , ( $p < 0,001$ )). Спостереження за динамікою індексу ендотоксемії (ІЕ) (співвідношення ДК до МСМ) та індексу ризику ліпопероксидації (ІПЛ) (співвідношення МДА до холестерину) засвідчило зниження цих інтегральних показників, що поєднують значення ендогенної токсемії та антиоксидантного статусу, у хворих основної групи (ІЕ - 5 доба:  $11,86 \pm 0,324$ ,  $9,37 \pm 0,268$ , ( $p < 0,001$ ); 9 доба:  $11,43 \pm 0,286$ ,  $8,7 \pm 0,242$ , ( $p < 0,001$ ); ІПЛ - 0,  $72 \pm 0,030$ ,  $0,55 \pm 0,020$ , ( $p < 0,001$ );  $0,68 \pm 0,027$ ,  $0,53 \pm 0,018$ , ( $p < 0,001$ )). Післяопераційна динаміка розрахункових індексів ендотоксемії лейкоцитарної формули засвідчила позитивну динаміку зниження досліджуваних маркерів в основній групі порівняно зі значеннями хворих контрольної групи (ЛІІ - 5 доба:  $6,11 \pm 0,873$ ,  $4,06 \pm 0,46$ , ( $p < 0,05$ ); 9 доба:  $4,76 \pm 0,592$ ,  $2,36 \pm 0,30$ , ( $p < 0,001$ ); ЛІІ мод. -  $5,0 \pm 0,18$ ,  $4,1 \pm 0,32$ , ( $p < 0,05$ );  $4,7 \pm 0,27$ ,  $3,81 \pm 0,22$ , ( $p < 0,05$ ); ГПІ -  $14,58 \pm 1,879$ ,  $6,57 \pm 1,219$ , ( $p < 0,001$ );  $10,73 \pm 1,53$ ,  $5,93 \pm 1,820$ , ( $p < 0,05$ )). Аналіз значень ефективної концентрації альбуміну (ЕКА) в післяопераційному періоді в основній групі засвідчив суттєве збільшення цього показника порівняно зі значенням контрольної групи (ЕКА - 5 доба:  $33,0 \pm 0,59$ ,  $28,36 \pm 0,46$ , ( $p < 0,001$ ); 9 доба:  $38,25 \pm 0,45$ ,  $34,25 \pm 0,3$ , ( $p < 0,001$ )). Протягом терміну спостереження відзначалося збільшення імунорегуляторного індексу в основній групі порівняно зі значеннями контрольної групи (ІРІ - 5 доба:  $1,14 \pm 0,11$ ,  $1,56 \pm 0,18$ , ( $p < 0,01$ ); 9 доба:  $1,24 \pm 0,11$ ,  $1,64 \pm 0,16$ , ( $p < 0,01$ )). Динаміка рівня гліколізованого гемоглобіну свідчила про його зменшення протягом післяопераційного періоду в основній групі порівняно з контрольною групою (HbA1c - 5 доба:  $7,8 \pm 0,12$ ,  $5,8 \pm 0,1$ , ( $p < 0,001$ ); 9 доба:  $6,8 \pm 0,11$ ,  $5,1 \pm 0,08$ , ( $p < 0,001$ )).

У хворих основної групи на фоні застосування оптимізованої програми періопераційної терапії порівняно з показниками контрольної групи спостерігалось зменшення СРП протягом терміну спостереження (5 доба:  $47,8 \pm 2,39$ ,  $34,1 \pm 2,66$ , ( $p < 0,001$ ); 9 доба:  $30,3 \pm 0,07$ ,  $15,5 \pm 0,09$ , ( $p < 0,001$ )), ФНП ( $250,0 \pm 0,71$ ,  $189,2 \pm 0,86$ , ( $p < 0,001$ );  $175,6 \pm 0,50$ ,  $105,3 \pm 8,53$ , ( $p < 0,001$ )), Іл-1 ( $98,7 \pm 3,42$ ,  $80,5 \pm 2,53$ , ( $p < 0,001$ );  $78,3 \pm 2,34$ ,  $63,6 \pm 1,24$ , ( $p < 0,001$ )), Іл-2 ( $358,1 \pm 38,31$ ,  $186,7 \pm 24,28$ , ( $p < 0,001$ );  $288,4 \pm 28,62$ ,  $168,4 \pm 23,19$ , ( $p < 0,01$ )), Іл-6 ( $22,5 \pm 1,24$ ,  $17,9 \pm 0,04$ , ( $p < 0,001$ );  $16,2 \pm 0,97$ ,  $13,2 \pm 0,03$ , ( $p < 0,01$ )), Іл-8 ( $97,0 \pm 2,2$ ,  $82,1 \pm 1,8$ , ( $p < 0,001$ );  $54,2 \pm 1,34$ ,  $38,2 \pm 1,11$ , ( $p < 0,001$ )), Іл-10 ( $158,2 \pm 15,23$ ,  $118,4 \pm 12,62$ , ( $p < 0,05$ );  $134,5 \pm 13,81$ ,  $86,4 \pm 9,76$ , ( $p < 0,01$ )),  $\alpha 1$ -антитрипси-ну ( $134,2 \pm 7,42$ ,  $101,7 \pm 8,43$ , ( $p < 0,01$ );  $112,0 \pm 5,81$ ,  $86,4 \pm 4,24$ ,

( $p < 0,001$ )),  $\alpha 2$ -макроглобуліну ( $2,7 \pm 0,23$ ,  $2,1 \pm 0,15$ , ( $p < 0,05$ );  $2,2 \pm 0,15$ ,  $1,7 \pm 0,08$ , ( $p < 0,01$ )), а концентрація неорганічного фосфору в основній групі збільшувалась протягом терміну спостереження порівняно з показником контрольної групи (5 доба:  $0,78 \pm 0,034$ ,  $0,98 \pm 0,040$ , ( $p < 0,001$ ); 9 доба:  $0,86 \pm 0,060$ ,  $1,13 \pm 0,076$ , ( $p < 0,01$ )).

Динаміка ДК основної групи полягала у вірогідному зменшенні значень порівняно з контрольною групою (ДК - 5 доба:  $5,22 \pm 0,27$ ,  $3,0 \pm 0,21$ , ( $p < 0,001$ ); 9 доба:  $4,15 \pm 0,24$ ,  $2,36 \pm 0,17$ , ( $p < 0,001$ )). Подібна ситуація в основній групі спостерігалась з показником МДА (9,  $7 \pm 1,14$ ,  $5,2 \pm 1,17$ , ( $p < 0,01$ ); 7,  $1 \pm 1,12$ ,  $3,6 \pm 0,86$ , ( $p < 0,05$ )). Визначення вмісту аргініну констатувало вірогідно більші значення в основній групі порівняно з показниками контрольної групи протягом післяопераційного періоду: на 5 ( $43,1 \pm 1,04$ ,  $53,0 \pm 3,42$ ;  $p < 0,01$ ) та 9 добу ( $51,49 \pm 1,094$ ,  $63,0 \pm 3,48$ ;  $p < 0,01$ ). Дослідження вмісту нітратів та нітритів і карбонільних груп в контрольній та дослідній групах на 5 та 9 добу після декомпресії вірогідної різниці значень не виявило ( $p > 0,05$ ). Визначення вмісту ксантиноксидази в основній групі констатувало вірогідно менші ( $p < 0,001$ ) значення порівняно з контрольною групою, починаючи з 5 ( $5,29 \pm 0,253$ ,  $3,5 \pm 0,34$ ) та на 9 ( $6,66 \pm 0,374$ ,  $4,2 \pm 0,43$ ) доби. Вміст гіпоксантину та ксантину ( $18,3 \pm 0,92$ ,  $24,5 \pm 1,45$ ,  $p < 0,01$ ;  $24,6 \pm 1,47$ ,  $32,7 \pm 1,49$ ,  $p < 0,001$ ) та аденозиндезамінази ( $24,9 \pm 1,22$ ,  $36,7 \pm 1,98$ ,  $p < 0,001$ ;  $34,6 \pm 1,72$ ,  $47,7 \pm 1,96$ ,  $p < 0,001$ ) характеризувався меншими значеннями показників в основній групі порівняно з контрольною до 5 післяопераційної доби. Починаючи з 5 доби та протягом наступного спостереження констатована вірогідна різниця значень каталази ( $3,9 \pm 1,1$ ,  $7,4 \pm 1,1$ ;  $p < 0,01$ ) основної та контрольної груп. Спостереження за динамікою церулоплазміну виявило вірогідну різницю значень до 7 післяопераційної доби ( $23,5 \pm 3,4$ ,  $13,6 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ )).

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Застосування у хворих з ДОЖ програми медикаментозного періопераційного забезпечення, спрямоване на метаболічну корекцію предикторів печінкової дисфункції та відновлення структурно-функціонального стану печінки, є ефективним, що підтверджено позитивною динамікою маркерів ендотоксемії, системного запалення та оксидативно-нітрозативного статусу.

Представлені результати є фрагментом роботи по розробці комплексної програми та оптимальних алгоритмів періопераційної курації хворих з ускладненими та критичними формами ДОЖ, що буде розроблена на основі моделі прогнозування результатів лікування через виявлення об'єктивних прогностичних предикторів розвитку періопераційних ускладнень та розробкою шкали об'єктивної індивідуалізованої передопераційної оцінки ризику виникнення періопераційних ускладнень з відповідною їх адекватною метаболічною корекцією на всіх етапах періопераційного періоду з урахуванням супутньої системної патології, терміну холестази та морфологічного та структурно-метаболічного стану печінки.

### Література

- Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації. - К.: Здоров'я, 1998. - 31 с.
- Грубник В.В., Ткаченко А.И. Возможности лапароскопических вмешательств на желчных протоках по поводу холедохолитиаза //Клінічна хірургія. - 2007. - № 5-6. - С. 25-26.
- Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Шемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційна жовтяниця. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція //Харківська хірургічна школа. - 2007. - №4(27). - С. 77-81.
- Диагностическая и прогностическая значимость мембранодеструктивных процессов при механической желтухе и флегмонозном холецистите у больных сахарным диабетом / Е.А.Строев, А.Л.Гуца, С.В.Тарасенко, О.Д.Песков //Клин. медицина. - 2000. - №7. - С. 42-45.
- Ендоскопічні транспапільярні втручання у хворих на гострий холангіт, спричинений холедохолітіазом /Ничитайло М.Ю., Огородник П.В., Скумс А.В., та ін. //Клінічна хірургія. - 2007. - №2-3. - С. 78.
- Иванов Ю.В. Поиск новых лекарственных средств лечения острого панкреатита: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Купавна, 2001. - 39 с.
- Кондратенко П.Г., Стукало А.А. Комплексное лечение обтурационной желтухи и гнойного холангита при желчнокаменной болезни //Клінічна хірургія. - 2007. - № 2-3. - С. 73.
- Королев В.А., Зінченко О.В., Головская Г.Г. Модификация метода изоэлектрического фокусирования гемоглобина А1с //Лабораторная диагностика. - 2003. - №1. - С. 44-47.
- Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник /Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
- Мунтян С.О., Чабан О.П., Бондаренко Ю.В. Клінічний аналіз результатів хірургічного лікування обтураційною жовтяницею непухлинного генеза //Клінічна хірургія. - 2007. - №2-3. - С. 77-78.
- Оцінка клінічної ефективності поєднання ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу післяопераційної інтенсивної терапії при гострій печінковій недостатності у хворих з механічними жовтяницями /Дашенко Ю.О., Тітов І.І., Волошинський О.В. та ін. //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2007. - №3 (д). - С. 47-49.
- Семенюк Ю.С., Вівсяник О.М. Лікування обтураційної жовтяниці доброякісного генеза із використанням мініінвазивних технологій у пацієнтів похилого і старечого віку //Шпитальна хірургія. - 2007. - №3. - С. 68-69.

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭТАПОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КУРАЦИИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХОЙ

**Саволюк С.И.**

**Резюме.** Работа посвящена проблеме изменений маркеров синдрома эндогенной интоксикации, системного воспалительного ответа и оксидативно-нитрозативного статуса в послеоперационном периоде в зависимости от применения традиционной и оптимизированной программы периоперационного лечения в 272 больных с доброкачественной обтурационной желтухой. В ходе выполненных наблюдений доказана высокая эффективность предложенной периоперационной лечебной программы у больных с доброкачественной обтурационной желтухой.

**Ключевые слова:** неопухлевая обтурационная желтуха, медикаментозное периоперационное обеспечение, эндогенная интоксикация, системный воспалительный ответ, оксидативно-нитрозативный статус.

### MEDICAL PERIOPERATIVE INSURANCE OF SURGICAL STAGE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NONCANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE

**Savolyuk S.I.**

**Summary.** The work is dedicated to the problems of changes of endotoxemia markers, system inflammatory response and markers of oxidative and nitrosative status in 272 patients with noncancer obstructive jaundice in the postoperative period after using perioperative traditional and optimizing medical perioperative treatment. As a result of our investigation we proved high effectiveness of the optimizing perioperative program of treatment in patients with noncancer obstructive jaundice.

**Key words:** noncancer obstructive jaundice, medical perioperative insurance, endotoxemia, system inflammatory response, oxidative and nitrosative status.

УДК: 617.713-089

### ДИНАМІКА ОПТИЧНОГО РЕЗУЛЬТАТУ І БІОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОПІЧНОГО ОКА ПІСЛЯ ПОШАРОВОЇ РЕФРАКЦІЙНОЇ КЕРАТОПЛАСТИКИ

**Усов В.Я.**

ДУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України (Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна, 65061)

**Резюме.** Автор, аналізуючи зміни біометричних показників і гостроти зору без корекції у пацієнтів міопією середнього і високого ступеня після пошарової рефракційної кератопластики (ПРК) показав, що збільшення товщини рогівки, фізичної (заломлюючої сили рогівки) і клінічної (залишкової) рефракції відбувається протягом 1 року після операції. Ці зміни не супроводжуються зниженням досягнутої після операції гостроти зору без корекції.

**Ключові слова:** міопія, рефракційна кератопластика.

### Література

- Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації. - К.: Здоров'я, 1998. - 31 с.
- Грубник В.В., Ткаченко А.И. Возможности лапароскопических вмешательств на желчных протоках по поводу холедохолитиаза //Клінічна хірургія. - 2007. - № 5-6. - С. 25-26.
- Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Шемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційна жовтяниця. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція //Харківська хірургічна школа. - 2007. - №4(27). - С. 77-81.
- Диагностическая и прогностическая значимость мембранодеструктивных процессов при механической желтухе и флегмонозном холецистите у больных сахарным диабетом / Е.А.Строев, А.Л.Гуца, С.В.Тарасенко, О.Д.Песков //Клин. медицина. - 2000. - №7. - С. 42-45.
- Ендоскопічні транспапільярні втручання у хворих на гострий холангіт, спричинений холедохолітіазом /Ничитайло М.Ю., Огородник П.В., Скумс А.В., та ін. //Клінічна хірургія. - 2007. - №2-3. - С. 78.
- Иванов Ю.В. Поиск новых лекарственных средств лечения острого панкреатита: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Купавна, 2001. - 39 с.
- Кондратенко П.Г., Стукало А.А. Комплексное лечение обтурационной желтухи и гнойного холангита при желчнокаменной болезни //Клінічна хірургія. - 2007. - № 2-3. - С. 73.
- Королев В.А., Зінченко О.В., Головская Г.Г. Модификация метода изоэлектрического фокусирования гемоглобина А1с //Лабораторная диагностика. - 2003. - №1. - С. 44-47.
- Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник /Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
- Мунтян С.О., Чабан О.П., Бондаренко Ю.В. Клінічний аналіз результатів хірургічного лікування обтураційною жовтяницею непухлинного генеза //Клінічна хірургія. - 2007. - №2-3. - С. 77-78.
- Оцінка клінічної ефективності поєднання ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу післяопераційної інтенсивної терапії при гострій печінковій недостатності у хворих з механічними жовтяницями /Дашенко Ю.О., Тітов І.І., Волошинський О.В. та ін. //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2007. - №3 (д). - С. 47-49.
- Семенюк Ю.С., Вівсяник О.М. Лікування обтураційної жовтяниці доброякісного генеза із використанням мініінвазивних технологій у пацієнтів похилого і старечого віку //Шпитальна хірургія. - 2007. - №3. - С. 68-69.

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭТАПОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КУРАЦИИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХОЙ

**Саволук С.И.**

**Резюме.** Работа посвящена проблеме изменений маркеров синдрома эндогенной интоксикации, системного воспалительного ответа и оксидативно-нитрозативного статуса в послеоперационном периоде в зависимости от применения традиционной и оптимизированной программы периоперационного лечения в 272 больных с доброкачественной обтурационной желтухой. В ходе выполненных наблюдений доказана высокая эффективность предложенной периоперационной лечебной программы у больных с доброкачественной обтурационной желтухой.

**Ключевые слова:** неопухлевая обтурационная желтуха, медикаментозное периоперационное обеспечение, эндогенная интоксикация, системный воспалительный ответ, оксидативно-нитрозативный статус.

### MEDICAL PERIOPERATIVE INSURANCE OF SURGICAL STAGE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NONCANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE

**Savolyuk S.I.**

**Summary.** The work is dedicated to the problems of changes of endotoxemia markers, system inflammatory response and markers of oxidative and nitrosative status in 272 patients with noncancer obstructive jaundice in the postoperative period after using perioperative traditional and optimizing medical perioperative treatment. As a result of our investigation we proved high effectiveness of the optimizing perioperative program of treatment in patients with noncancer obstructive jaundice.

**Key words:** noncancer obstructive jaundice, medical perioperative insurance, endotoxemia, system inflammatory response, oxidative and nitrosative status.

УДК: 617.713-089

### ДИНАМІКА ОПТИЧНОГО РЕЗУЛЬТАТУ І БІОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОПІЧНОГО ОКА ПІСЛЯ ПОШАРОВОЇ РЕФРАКЦІЙНОЇ КЕРАТОПЛАСТИКИ

**Усов В.Я.**

ДУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України (Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна, 65061)

**Резюме.** Автор, аналізуючи зміни біометричних показників і гостроти зору без корекції у пацієнтів міопією середнього і високого ступеня після поширової рефракційної кератопластики (ПРК) показав, що збільшення товщини рогівки, фізичної (заломлюючої сили рогівки) і клінічної (залишкової) рефракції відбувається протягом 1 року після операції. Ці зміни не супроводжуються зниженням досягнутої після операції гостроти зору без корекції.

**Ключові слова:** міопія, рефракційна кератопластика.

**Вступ**

З початку 90-х років ХХ й по теперішній час найбільш поширеними операціями рефракцій з приводу міопії є АЛК, ФРК, ЛАСІК [Балашевич, 1999]. Одним із параметрів, за якими оцінюються результати операцій рефракцій є стабільність досягнутих в ході операції результатів. Після кераторефракційних втручань спостерігається механічна нестабільність рогівки через її витончення в ході формування мікрокератомом рогівкового поверхневого клаптя та подальшого витончення рогівкового ложа в центрі на величину корекції міопії [Першин та ін., 2003]. R.E.Domiano (1999) відзначає, що у всіх випадках міопічного кератомільоза при міопії більше 8,0 дптр, які виконувалися протягом 15 років, відзначався повільний регрес міопії, що пояснюється екстазією, пов'язаною з відстроченим послабленням рогівки.

*Мета роботи:* аналіз динаміки оптичного результату та біометричних параметрів міопічного ока після пошарової кератопластики рефракції.

**Матеріали та методи**

З приводу міопії середнього та високого ступеня виконано 539 операцій пошарової рефракційної кератопластики (ПРК) [Усов, 2002]. Повні дані обстеження в динаміці першого року для 495 випадків. Обстеження пацієнтів та реєстрація даних здійснювалися на 30, 90, 180 день після операції, 1 рік, 2 роки і 5 років. На термін спостереження 2 роки після ПРК проаналізовані результати 248 операцій, а через 5 років - 133 операцій.

У кожному терміні спостереження враховувалася динаміка зміни наступних параметрів ока: гострота зору удалину без корекції; товщина рогівки в центрі; заломлююча сила рогівки (фізична рефракція) (ЗСР); залишкова клінічна рефракція ока (сферичний еквівалент) (СЕ).

Представлені нами результати розглядалися в рамках розробленої раніше класифікації і, з використанням автоматичного угруповання пацієнтів, що піддалися операції ПРК неускладненим середнім і високим ступенем міопії за основними характеристиками міопічного ока, були виділені в три окремі класи, що характеризуються різними біофізичними параметрами.

1 клас: *довговіслова міопія*, довжина передньо-задньої вісі ока складає в середньому 29,8 мм (95% ДІ 29,5ч 30,5мм) і поєднується із середнім значенням сферичного еквівалента рефракції 16,2 (95% ДІ 15,5ч16,9дптр) і заломлюючою силою рогівки 42,3дптр (95% ДІ 42,0ч42,5дптр).

2 клас: *рефракційна міопія*, що характеризується меншим середнім значенням довжини вісі ока 26,3 мм (95% ДІ 26,3ч 26,4мм) і відповідно меншим значення СЕР 8,1 (95% ДІ 7,8ч 8,4дптр), максимальної ПСР 43,30 дптр (95% ДІ 43,15ч 43,40дптр), що супроводжується найменшою різницею заломлюючої сили рогівки по осях.

3 клас характеризується *найбільш вираженим рогівковим астигматизмом*, в середньому ПСР по меридіанах розрізняється більш, ніж на 1дптр (1,1±0,6 дптр). При цьому спостерігається довжина осі 27,2 мм (95% ДІ 27,0ч 27,4мм), середнє значення СЕР 8,4 дптр (95% ДІ 8,1ч 8,8дптр), ПСР -

мінімальна і складає в середньому 41,10 дптр (95% ДІ 41,0ч 41,3дптр).

Аналіз даних в терміні спостереження 2 роки та 5 років показав, що у пацієнтів 2 і 3 класів динаміка зміни гостроти зору і біометричних параметрів міопічного ока після ПРК аналогічна, тому надалі ці пацієнти об'єднані в один клас.

Автор висловлює подяку за неоціненну допомогу у виконанні статистичного аналізу та інтерпретації даних науковому співробітнику ДУІОХІТТ ім. В.П.Філатова Е.И.Драгомирецькій.

**Результати. Обговорення**

Оцінка гостроти зору проводилась методом дисперсійного аналізу для повторних спостережень, тобто для аналізу використані дані л тих пацієнтів, які були обстежені в усі терміни спостереження (безпосередньо після операції, через 30, 90 і 180 днів і 1 рік). Гострота зору до операції у пацієнтів, що мають дані на кожен етап спостережень до року, в середньому для першого класифікаційного класу складала 0,03±0,02, другого - 0,06±0,04, третього класу також 0,06±0,04.

Як впливає з даних спостережень до 1 року, у пацієнтів 2 (n=246) і 3 класів (n=149) оптичний результат клінічно і статистично не розрізняється і залишається стабільним в період, що вивчається. На термін спостереження 1 рік у пацієнтів 2 і 3 класів (n=395) середня гострота зору склала 0,87±0,19SD. О, у пацієнтів 1 класу (n=100) (*довговіслова міопія*) оптичний результат операції значно нижчий однак і він залишається стабільним протягом року спостереження. Гострота зору без корекції у пацієнтів цього класу в середньому складає 0,60±0,25SD.

Як видно з проаналізованих даних, безпосередній результат і подальша динаміка гостроти зору без корекції залежать від стану міопічного ока та безпосередньо пов'язані з особливостями виділених класів. На термін спостереження 2 роки і 5 років дані обстеження після ПРК представлені в таблиці 1. Аналіз даних свідчить, що досягнутий нами оптичний результат протягом першого року після операції ПРК зберігається й у віддалені терміни спостереження як у пацієнтів 2 і 3 класів, так і при вищій міопії - 1 класу.

Динаміка зміни товщини рогівки після рефракційної кератопластики у пацієнтів міопією середнього і високого ступеня показала наступне: товщина рогівки до операції у пацієнтів, що мають дані на кожен етап річного спостереження, в середньому для 1 класу склала 530±31 мкм, для 2 -

**Таблиця 1.** Гострота зору без корекції у віддалені строки спостережень до 5 років.

Класи за видами міопії	Гострота зору	Кількість спостережень	SD
2 роки			
1 клас	0,59	45	0,27
2 і 3 клас	0,87	203	0,21
5 років			
1 клас	0,60	22	0,25
2 і 3 клас	0,85	111	0,19

**Таблиця 2.** Товщина рогівки в центрі у віддалені строки спостережень до 5 років.

Класи за видами міопії	Товщина рогівки	Кількість спостережень	SD
2 роки			
1 клас	426	45	31
2 і 3 клас	463	203	38
5 років			
1 клас	425	22	35
2 і 3 клас	465	111	39

527±28 мкм і для 3 класу - 537±38 мкм.

Суть операції ПРК при міопії полягає у зменшенні товщини рогівки в центрі. При високій міопії у пацієнтів 1 класу втручання (товщина рефракційного зрізання рогівки) вищий, ніж у пацієнтів 2 і 3 класів. Безпосередньо після операції товщина рогівки у таких хворих значно менша, ніж у пацієнтів з іншим видом міопії за розробленою нами класифікацією.

Протягом першого року після ПРК відбувається деяке збільшення товщини рогівки у пацієнтів всіх трьох класів міопії. Протягом року таке збільшення товщини рогівки в центрі відбулося в середньому на 8, 6 і 5 мкм відповідно у пацієнтів 1, 2 і 3 класів післяопераційного значення. Незначне збільшення товщини рогівки відбувається у всіх хворих, що статистично значимо за критерієм Ньюмана-Кейлса для зв'язаних вибірок ( $p=0,00002$  для всіх класів).

У більш віддалені терміни спостереження, через 2 роки після ПРК товщина рогівки в центрі склала у пацієнтів 1 класу в середньому  $426\pm 31$  мкм ( $n=45$ ). Надалі, в термін на 5 років спостереження, товщина рогівки в центрі не зазнала значних змін і знаходилася на рівні в середньому  $425\pm 35$  мкм ( $n=22$ ). У пацієнтів 2 і 3 класів товщина рогівки в термін 2 роки спостереження була вища, ніж в 1 класі, проте її значення залишалося таким же, що й на 1 рік після ПРК, та склала в середньому  $463\pm 38$  мкм. Як впливає з наведених в таблиці 2 даних, на термін спостереження 5 років товщина рогівки також не збільшилася відносно 2-х річного спостереження ( $n=111$ ).

Таким чином, аналіз динаміки біометричних показників міопічних очей під впливом перенесеної операції ПРК в термін спостереження до 1 року показав збільшення товщини рогівки в центрі в середньому на 8, 6 і 5 мкм відповідно у пацієнтів 1, 2 і 3 класів відносно післяопераційного значення. Більш віддалені спостереження через 2 роки і 5 років після ПРК свідчать про те, що до цих термінів товщина рогівки перестає збільшуватися.

Дані по дослідженню змін заломлюючої сили рогівки у пацієнтів міопією після ПРК показують, що в результаті рефракційної кератопластики відбувається її значне зменшення.

У пацієнтів 1 класу безпосередньо після операції ЗСР знижується в середньому з  $(42,3\pm 1,4)$  дптр до  $(35,1\pm 1,65)$  дптр; у 2 класі - з  $(43,3\pm 1,0)$  дптр до  $(37,4\pm 1,4)$  дптр; у 3 класі - з  $(41,1\pm 1,2)$  дптр до  $(36,6\pm 1,7)$  дптр.

Протягом року в пацієнтів міопією середнього і високого ступеня після рефракційної кератопластики відзначалося незначне збільшення заломлюючої сили рогівки в порівнянні з

післяопераційним значенням. А саме, у пацієнтів 1 класу в середньому на 0,7 дптр, в другому класі - на 0,5 дптр і в 3 класі - на 0,6 дптр.

Порівнюючи середні значення ЗСР, було в, що в термін спостереження 2 роки середнє значення ЗСР статистично достовірно не змінилося в порівнянні із значеннями в термін спостереження 1 рік. У 45 випадках високої міопії - 1 клас, середня заломлююча сила рогівки в термін 2 роки була такою ж, як і в термін спостереження 1 рік при більшому числі спостережень ( $n=100$ ). У пацієнтів з іншими класами міопії в термін спостереження 2 роки також не відбулося статистично достовірних змін ЗСР, в порівнянні із значеннями, відміченими в термін 1 рік після ПРК. Аналогічні результати спостерігалися й у більш віддалені терміни спостереження до 5 років.

Таким чином, у терміни спостереження до 1 року було відмічено збільшення заломлюючої сили рогівки відносно післяопераційного значення: у пацієнтів 1 класу в середньому на 0,7 дптр, в другому класі - на 0,5 дптр і в 3 класі - на 0,6 дптр. Далі до терміну спостереження 2 роки і 5 років після операції ПРК заломлююча сила рогівки не змінюється і відмічається стабілізація її показників.

Особлива увага при вивченні результатів корекції міопії методом ПРК приділяється величині залишкової рефракції.

Протягом року після хірургічної корекції міопії відзначається підвищення (посилення) клінічної рефракції (сферичного еквівалента). Залишкова рефракція безпосередньо після операції у пацієнтів 2 і 3 класів міопії практично однакова і досягає -0,2, при високій (довговісьювій) міопії (1 клас) залишкова рефракція дещо вища - 0,5 дптр.

Протягом року відносно післяопераційного значення клінічна рефракція (сферичний еквівалент) підвищилася - 0,5 до -1,0 дптр у пацієнтів 1 класу. Посилення рефракції в післяопераційному періоді відбувається також і у пацієнтів 2 і 3 класів міопії, відповідно з -0,19 до -0,61 дптр і з -0,22 до -0,68 дптр. Посилення клінічної рефракції (сферичного еквівалента) через рік після операції ПРК статистично достовірно в порівнянні з безпосередньо одержаною післяопераційною клінічною рефракцією для пацієнтів всіх трьох класів.

У віддалені терміни спостереження не відмічається посилення клінічної рефракції (сферичний еквівалент) ні на термін 2 року, ні на 5 років. При порівнянні середніх значень залишкової рефракції в термінах 1 рік, 2 роки і 5 років для пацієнтів 1 класу, а також 2 і 3 класів статистично значущих відмінностей не відмічено. Таким чином, наведені дані по вивченню динаміки клінічної рефракції (сферичний еквівалент) у віддалені терміни до 5 років свідчать про її стабілізацію до цього періоду спостережень.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Збільшення товщини рогівки, фізичної та динамічної рефракції відбувається лише протягом 1 року після операції. Надалі в терміни спостереження до 5 років відбувається стабілізація основних біометричних параметрів міопічного ока.

2. Зміни основних біометричних параметрів міопічного ока не супроводжуються зниженням досягнутої гостроти зору

без корекції, що свідчить про ефективність пошарової рефракційної кератопластики в корекції міопії середнього і високого ступеня.

Перспективи подальших розробок полягають у застосуванні рефракційної кератопластики для корекції пацієнтів міопією високого і дуже високого ступеня (більше -18,0 дптр).

### **Література**

- Анализ основных осложнений ЛАСИК. Обзор литературы /К.Б.Першин, Л.В.Баталина, Н.Ф.Пашинова, И.Г.Овечкин //Офтальмохирургия и терапия. - 2003. - Т.3, №1-2. - С. 2-9.
- Балашевич Л.Т. Рефракционная хирургия. Учебное пособие для клинических ординаторов и врачей. - СПб, 1999. - 140 с.
- Усов В.Я. Хирургическая коррекция миопической анизометропии на основе автоматической ламеллярной кератопластики //Офтальмол. журн. - 2002. - №2. - С. 16-18.
- Domiano R.E. Late onset regression after myopic keratomileusis //J.Refract Surg. - 1999. - Vol.15. - P. 160.

### **ДИНАМИКА ОПТИЧЕСКОГО РЕЗУЛЬТАТА И БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МИОПИЧЕСКОГО ГЛАЗА ПОСЛЕ ПОСЛОЙНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ**

**Усов В.Я.**

**Резюме.** Автор, анализируя изменения биометрических показателей и остроты зрения без коррекции у пациентов с миопией средней и высокой степени после послойной рефракционной кератопластики (ПРК) показал, что увеличение толщины роговицы, физической (преломляющей силы роговицы) и клинической (остаточной) рефракции происходит только в течение 1 года после операции. Эти изменения не сопровождаются снижением достигнутой после операции остроты зрения без коррекции.

**Ключевые слова:** миопия, рефракционная кератопластика.

### **DYNAMICS OF OPTICAL RESULTS AND BIOMETRIC INDEXES OF THE MYOPIE EYE AFTER LAMELLAR REFRACTIVE SURGERY**

**Usov V.Ya.**

**Summary.** The author, analyzing the changes of biometrics indexes and sharpness of sight without correction at patients with myopia middle and high degree after lamellar refractive surgery showed that increase of cornea thickness to the physical (cornea refractive power) and clinical refraction took place only during the first year after the operation. These changes are not accompanied by the lowering of the acuity of vision after the operation without correction.

**Key words:** myopia, refractive keratoplasty.

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

УДК: 615.451.13:615.38:615:616-001.17

### ІНФУЗІЙНО-ТРАНСФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ В КОМБУСТІОЛОГІЇ

Орлик В.В., Семененко А.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 741 21018), кафедра гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького (вул. Пекарська, 65, м. Львів, Україна, 79017)

**Резюме.** В статті подано матеріал, присвячений особливостям інфузійно-трансфузійної терапії при опіковій хворобі. Викладено основні патофізіологічні моменти розвитку порушень гомеостазу організму при опіковій хворобі та способи їх корекції за допомогою різних препаратів для інфузійно-трансфузійної терапії, вказані особливості їх використання в залежності від стадії опікової хвороби.

**Ключові слова:** інфузійно-трансфузійна терапія, опіковий шок, опікова токсемія.

Термічна травма становить від 10 до 20% побутового травматизму; 20-25% уражених вимагають госпіталізації [Крылов, Козулин и др., 2002]. Летальність при опіковій травмі залишається високою і коливається від 4,35 до 10,06% [Азолов и др., 1990]. Незадоволення комбустиологів і анестезіологів високими показниками летальності хворих у гострому періоді опікової хвороби, недостатні знання патогенезу опікового шоку та гострої опікової токсемії підтримують постійну увагу до даної проблеми.

Однією з найбільш частих причин смерті при опіковій травмі є опіковий шок та поліорганна недостатність, що виникає за умови неадекватного надання допомоги у ранні терміни після отримання опіку. За даними різних авторів, летальність від опікового шоку у дорослих коливається від 5 до 26,5% [Повстаний и др., 1989].

Існує ряд факторів, які впливають на показники летальності при опіковому шоку. Це, насамперед, площа і глибина опіку, від яких залежить ступінь опікового шоку: чим більша площа і глибина опіку, тим важчий ступінь опікового шоку і тим гірший прогноз опікової хвороби. Наявність супутніх захворювань серцево-судинної системи, легеневої, печінково-ниркової патології, цукрового діабету або іншої патології істотно погіршує перебіг захворювання. Велике значення має своєчасне надання першої медичної і першої лікарської допомоги [Козинец и др., 2002]. Останнім часом, великого значення надають гемодинамічним порушенням, що виникають після одержання важкої травми [Клигуненко и др., 2005].

Опікова хвороба - це симптомокомплекс, при якому виникають функціональні та морфологічні зміни з боку життєво важливих органів і систем, порушення обмінних і нейрогуморальних процесів, розвивається опіковий шок [Козинец и др., 2002]. У клінічній картині опікової хвороби виділяють 4 стадії: перша стадія - опіковий шок (1-3 тядоба); друга стадія - гостра опікова токсемія (3-7-ма доба); третя стадія - опікова септикотоксемія (триває до повного відновлення шкіри); четверта стадія - реконвалесценція (від відновлення шкіри - до відновлення функцій органів і систем, триває від 1-2 місяців до 1-2 років).

Опіковий шок - це перша стадія опікової хвороби. Ступінь шоку визначається за допомогою індексу тяжкості ураження (ІТУ): 1% опіку I-II ступеня вважається рівним одній одиниці,

1% опіку IIIA ступеня - двом одиницям, 1% опіку IIIB ступеня - трьом одиницям, 1% опіку IV ступеня - 4 одиницям. Якщо у хворого сума балів (ІТУ) дорівнює: від 15 до 30 - це легкий опіковий шок, тривалість - 34-36 год; від 31 до 60 - середній опіковий шок, тривалість - 36-48 год; від 61 до 90 - тяжкий опіковий шок, тривалість - 48-72 год; понад 90 - украй тяжкий опіковий шок, тривалість - понад 72 год.

З патофізіологічної точки зору, опіковий шок розглядається переважно як гіповолемічний [Азолов и др., 1990; Вихре-ев, Бурмистров, 1986]. Головними причинами гіповолемії є такі: втрата рідини через витікання ранового ексудату та її випаровування з поверхні опікових ран; набряк ендотеліоцитів і секвестрація рідини в інтерстиціальному просторі; патологічні втрати (парез кишківника, блювання, ШВЛ тощо).

Гіповолемія призводить до значних патологічних зрушень. Відбувається зменшення об'єму циркулюючої крові на 39%, глобулі нового об'єму - на 34%, об'єму циркулюючої плазми - на 43% [Назаров, Попов и др., 1995].

Основні принципи раціонального лікування пацієнтів з опіковим шоком - це швидке відновлення об'ємів електролітів та води, які втрачаються при важких опіках, що в кінцевому результаті приводить до достатньої та адекватної перфузії життєво важливих органів.

На сьогодні існує багато формул для проведення інфузії, але кожна відрізняється за обсягом електролітів і вмісту колоїдів, за загальною кількістю рідини, що розраховується для переливання [Фісталь та ін., 2004]. Головні з них:

1. формула Parcland, яку використовують в основному для лікування дорослих і яка розраховує певний об'єм інфузії кристалічних розчинів (в основному Рінгера-Локка): 4 мл розчину Рінгера-лактату на кожен кг маси тіла та на кожен % опіку (чи подібна формула С. Baxter - з лактосолом);

2. використовують також модифіковану формулу Brock: 2 мл сольових розчинів на кожен кг маси тіла та на кожен % опіку протягом перших 12 годин після травми;

3. модифікована формула Evans:  $V = M \times S \times 2$ , де: V - кількість в/в рідини в першу добу опікового шоку в мл; S - загальна площа опіків у %, але не більша 50%; M - маса тіла хворого в кг. При цьому 2/3 цього обсягу необхідно перелити вже в перші 8 годин після травми. Кристаліди повинні складати 2/3-1/2 зазначеного обсягу, а колоїдні препарати

відповідно - 1/3-1/2, в залежності від ступеня важкості шоку.

Проведення інфузійної терапії у обпечених здійснюється за суворо обов'язковими правилами [Фісталь та ін., 2004]:

1. Правило чотирьох катетерів: катетер в центральній вені (чи в 1-2 периферичних венах), сечовий катетер, гастральний (чи ентеральний) зонд, катетер в носоглотку для оксигенотерапії (чи киснева маска).

2 Важливим є постійний моніторинг чотирьох головних показників гемодинаміки: АТ, ЧСС, ЦВТ (головний показник переднавантаження серця), діурезу [Сиворіг, 1999]. Необхідно підтримувати ці показники у дорослих на наступному рівні: систолічний АТ - 90-130 мм рт. ст., ЧСС - не більше 100 на хвилину, ЦВТ - 40-60 мм вод. ст., діурез (без стимуляції) - не менше ніж 50 мл/год. Відновлення ОЦК повинно проводитися в максимально короткий термін. Для цього з моменту госпіталізації пацієнта необхідно проводити струминне в/в введення рідини до досягнення позитивних значень ЦВТ. Необхідно постійно контролювати рівень гіпоксії (черезшкірна пульсоксиметрія, показники газів артеріальної крові, транспорту кисню) на тлі моніторингу ОЦК, тиску заклинювання легневих капілярів, який має чітку кореляцію з тиском в лівому передсерді, загального периферійного судинного тиску (показник післянавантаження серця).

3. Оптимальний варіантом інфузійної терапії, з огляду на особливості патогенезу в цей час, в перші 8 годин після травми варто вважати безколідну схему [Фісталь та ін., 2004]. Найкращим є використання в цьому періоді розчинів Рінгера-Локка, лактасолу та антигіпоксантів (розчинів, що містять малат, фумарат, сукцинат) приблизно в рівних співвідношеннях, а також 10% розчину глюкози в сполученні з розчинами 5-атомних цукрів (ксиліту, рибози) у співвідношенні 1:3. Обсяг розчинів цукрів, що вводяться, повинен складати приблизно 25% від загального обсягу інфузійної терапії. При відсутності зазначених препаратів можливе використання розчину Рінгера, 0,9% розчину хлориду натрію, 5% розчину глюкози. Однак, при цьому варіанті лікування загальний обсяг розчинів, що переливаються може збільшуватися через їх низьку біологічну активність. До 8-12 години після травми при адекватній інфузійній терапії показники КЛС частіше за все нормалізуються, у зв'язку з чим лактосол бажано замінити на індіферентний у плані впливу на КЛС, препарат, наприклад, розчин Рінгера чи фізіологічний розчин натрію хлориду. Крім того, під час шоку виникає необхідність відновлення дренажної функції інтерстицію і виведення з нього значних кількостей рідини з розчиненими в ній метаболітами. Починаючи з 8 години після опіку відбувається деяке зниження судинної проникності, тому після цього часу варто включати в терапію нативні колоїди. Оптимальним співвідношенням між колоїдами та безколідними розчинами є співвідношення 1:4, тобто на 1 л розчинів, що переливаються, 250 мл повинно припадати на нативні та синтетичні колоїди (плазма, 5-10% розчин альбуміну, розчини декстрину, желатину, тощо). Підвищення онкотичного тиску в судинному руслі призводить до повторної дегідратації міжклітинного простору з поступовим відновленням його дренажної функції й поліпшенням трофіки тканин. Позитивну дію спричиняє

нативна плазма в сполученні з 10% розчином альбуміну. В цей період не слід захоплюватися призначенням плазмозамінників. Як показує досвід [Фісталь та ін., 2004] лікування важкообпечених на стадії шоку, варто обмежити в/в введенням штучних плазмозамінників 500-800 мл/добу, а при можливості - відмовитися від їхнього застосування. Незважаючи на зміну якісного складу препаратів, що вводяться, загальним підходом до лікування залишається відновлення ОЦК під динамічним контролем основних показників гемодинаміки і рівня гіпоксії тканин. Таке лікування повинно продовжуватися до переходу потерпілого в стадію гострої опікової токсемії. При правильному лікуванні ОШ загальний обсяг рідини, введеної в перші 8 годин після опіку, повинен приблизно відповідати обсягу перелитої рідини за наступні 16 годин першої доби.

4. При розвитку явищ декомпенсації ССС, порушень серцевого ритму необхідно за допомогою інотропної підтримки (дофаміну, допміну, добутрексу), а також препаратів, що впливають на судинний тонус (нітрогліцерину, нітропрусиду натрію), антиаритмічних препаратів (бета-блокаторів, тощо), створити нормальні умови для роботи серця [Штугін, 1998] і проведення в повному обсязі інфузійно-трансфузійної терапії для якнайшвидшого відновлення ОЦК і ліквідації системної гіпоксії.

5. Інфузійна терапія може доповнюватися гастроентеральним введенням рідин при відсутності у потерпілих диспепсичних явищ. При цьому необхідно враховувати, що введення великої кількості рідини, які не містять електролітів, небажано в зв'язку з можливістю розвитку електролітних порушень. При наявності у постраждалого назогастрального зонда в перші 12 годин після травми, його краще використовувати для розвантаження верхнього відділу ШКТ. Як правило, при успішному лікуванні шоку, відновлення всмоктувальної здатності кишківника відбувається до 12 години з моменту травми, у зв'язку з чим відкривається можливість не тільки для проведення пероральної водної терапії, але й зондового харчування.

6. Корекція КЛС повинна відбуватися за суворо визначеними правилами [Фісталь та ін., 2004]. Помірний ацидоз викликає зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну таким чином, що спорідненість гемоглобіну до кисню зменшується. Це пов'язано з тим, що підвищення концентрації рН сприяє взаємодії гемоглобіну з 2,3-дифосфогліцератом і зменшує спорідненість гемоглобіну до кисню. Внаслідок подібної реакції кров краще віддає кисень периферійним тканинам, що поліпшує їхню оксигенацію. При зрушенні КЛС в зону нормальних значень чи алкалозу, спорідненість гемоглобіну до кисню підвищується, що веде до посилення гіпоксії. Таким чином, у перші години після травми бажано не викликати штучно швидку нормалізацію КЛС, щоб не ліквідувати захисну реакцію організму. У цей період необхідно підтримувати значення рН, що відповідають компенсованому метаболічному ацидозу. Корекція КЛС розчином бікарбонату натрію повинна проводитися тільки при значеннях рН менших за 7,2. В інших випадках досить адекватної інфузійної терапії для усунення гіповолемії і швидкої нор-

малізації функції нирок (включення ниркового буфера), тобто створення для організму умов саморегуляції КЛС.

7. Всі форми інфузійно-трансфузійної терапії опікового шоку мають використання тільки як керівні принципи лікування і потребують фізіологічного розуміння. Додаткова кількість рідини може бути необхідною при супутній інгаляційній травмі, електричних опіках, комбінованій травмі і при затримці надання протишокової терапії. Неадекватна інфузійна терапія може викликати недостатню перфузію легеневих, ниркових та брижових судин. Але треба пам'ятати, що значна гіпергідратація може призвести до легеневого та мозкового набряку, збільшити набряк у ранах та навколо них, що викличе ішемію шкіри та поглиблення ушкодження тканин.

Опікова токсемія - друга стадія опікової хвороби. Уже через декілька годин після термічної травми зростають токсичні властивості сироватки крові. Причиною є активація нейтральних і вихід із клітин кислих протеїназ, а також активація перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ). Після виведення із шоку, тобто після відновлення мікроциркуляції, починається надходження у судинне русло води з токсичними метаболічними речовинами й продуктами розпаду тканин. Розвивається синдром ендогенної інтоксикації [Козинец и др., 2005].

У розвитку інтоксикації значну роль відіграють токсичні речовини різної природи: протеолітичні ферменти; пептиди середньої молекулярної маси, що утворюються при протеолітичному розщепленні білків плазми, продукти розпаду протеолітичних ферментів тканинних білків; компоненти кінінової системи, простагландини, медіатори імунних реакцій; токсини мікробного походження.

Токсичні речовини током крові розповсюджуються по всіх органах і системах (дія їх проявляється на системному, клітинному, субклітинному рівнях). Починаючи з 5-7-ї доби після травми в розвитку інтоксикації значну роль відіграють токсини мікробного походження (стафілококи, синьогнійна паличка, кишкова паличка).

Важкість опікової токсемії залежить від площі ураження, характеру некрозу. При вологому некрозі інтоксикація більш виражена. У цій стадії розвиваються анемія, гіпопротеїнемія, наростають лейкоцитоз із зсувом формули вліво, спостерігається поява токсичної зернистості лейкоцитів, лімфопенія, гіпопротеїнемія, диспротеїнемія. У клінічній картині спостерігаються порушення з боку всіх органів і систем: гіпертермічні реакції (38-39 С); симптоми токсичного гепатиту; у зв'язку із застійними явищами досить часто розвивається пневмонія; з боку видільної системи - поліурія, в сечі - еритроцити, лейкоцити, білок, циліндри, в окремих випадках - вторинна ниркова недостатність; з боку ЦНС - сплутаність свідомості, марення, галюцинації, сопор, психомоторне збудження чи безсоння, апатія; з боку серцево-судинної системи (ССС) - тахікардія, глухість серцевих тонів, гіпотензія [Козинец и др., 2005].

Стадія септикотоксемії триває від 1-2 місяців до повного відновлення шкіри. Якщо протягом цього терміну цілісність шкіри відновити не вдається, у постраждалих зі значними опіками виникає опікове виснаження [Козинец и др., 2005].

Основою лікування гострої опікової токсемії та септикотоксемії є інтенсивна детоксикаційна терапія, яку потребують об-

печені з глибокими враженнями більше 10% поверхні тіла, а також постраждали з поверхневими опіками більше 25% поверхні тіла. Не зважаючи на те, що в літературі ведеться дискусія відносно переваг та недоліків різних трансфузійних програм лікування гострого періоду опікової хвороби, інтенсивність та тривалість детоксикаційної терапії прямо пропорційно залежить від важкості опіків [Козинец и др., 2005].

Трансфузійна детоксикація у обпечених зазвичай досягається гемодилуцією та форсованим діурезом. Метод трансфузійної детоксикації застосовується в диференційованому режимі, в залежності від важкості опіку, віку та стану гомеостазу [Сологуб и др., 1979]. Цей вид терапії як правило проводять за схемою, вводять послідовно ізогенні білкові препарати, збалансовані глюкозо-сольові розчини, середньо- або низькомолекулярні колоїди та осмодіуретики в дозі 20-25 мл/кг [Козинец, 1978], а також компоненти та препарати крові. Терапевтичний ефект методу базується на покращенні обміну міжклітинного позасудинного сектору та забезпеченні детоксикації тканин [Повстяний та ін., 1996]. Показниками, що визначають тактику трансфузійної детоксикації, є водно-сольовий гомеостаз з аналізом розподілу води та електролітів міжклітинним та позаклітинними секторами, а будь-які форми дисгідрії з гіпо- та гіпергідратацією клітинного або позаклітинного секторів вважаються несприятливим фактором [Повстяний та ін., 1996].

Для корекції порушень водно-електролітного обміну використовують збалансовані водно-сольові розчини: Рінгера, ацесоль, дисоль, хлосоль, лактосол. Збалансовані сольові розчини застосовують для відновлення об'єму та нормалізації вихідного тиску інтерстиціальної рідини, попереджують втрату внутрішньосудинної рідини, в певній мірі, здатні покращувати мікроциркуляцію, реологічні характеристики крові, гальмувати розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [Козинец и др., 2005], крім того, лактосол ефективний як засіб у боротьбі з ацидозом. Ізогенні білкові препарати застосовують у обпечених для корекції гіпопротеїнемії, стабілізації ОЦК, а препарати альбуміну сприяють ще й відновленню деформабільності еритроцитів [Фісталь та ін., 2004]. Розробляються нові препарати на основі делігандезованих альбумінів та нові білкові препарати крові з підвищеною антитоксичною активністю [Повстяний та ін., 1996].

Застосування імунної плазми опікових реконвалесцентів показало її високу детоксикаційну ефективність: попереджувався еритродієрез, інгібувалася підвищена активність протеолітичних ферментів, покращувалась активність фагоцитарної системи, підвищувалась резистентність організму до патогенної флори. Крім того, введення плазми опікових реконвалесцентів здійснювало мембраностабілізуючу, антитоксичну та антимікробну дію в умовах ранньої бактеріємії та мікробної інтоксикації [Козинец и др., 2002], сприяло підвищенню активності фагоцитарної системи та підвищувало резистентність організму до мікрофлори.

З метою корекції анемії та кількості циркулюючих еритроцитів використовують: еритроцитарну масу або відмиті еритроцити, причому застосування відмитих розморожених еритроцитів більш прийнятне, позаяк знижує ризик ускладнень

та підвищує масу целюлярного бар'єру [Повстяний та ін., 1996]. Інтенсивність гемотрансфузій визначає перебіг та наслідок опікової хвороби. Деякі автори, враховуючи високий ризик ускладнень при гемотрансфузіях, віддають перевагу обмеженому використанню препаратів крові; на їх думку, ведення хворого з рівнем гемоглобіну до 60 г/л без гемотрансфузій не погіршує перебіг хвороби [Sitting, Deith, 1994].

Для подолання анемії необхідні системні трансфузії еритроцитарної маси. Доведено, що найкращими для таких хворих є відмиті еритроцити. Це зумовлено тим, що еритроцити також мають додаткові вільні ліганди, до яких приєднуються токсини. Відмиті еритроцити не містять продуктів розпаду лейкоцитів - потужних факторів алергізації та сенсibilізації, що порушують імунний статус хворого. Трансфузії необхідно здійснювати в такому обсязі, щоб підтримувати мінімальні адаптивні рівні еритроцитів і гемоглобіну у крові. Вміст гемоглобіну має бути не нижчим 90 г/л, кількість еритроцитів - не менша  $3,0 \times 10^{12}$ /л, білок сироватки крові - не менше 55-60 г/л [Козинець і др., 2002]. Якщо з переливанням еритроцитарної маси виникають певні проблеми (наприклад, при рідкісній групі крові), можна використовувати середовища зі штучними переносниками кисню. Одним із таких розчинів

є перфторан. Переливати його можна із розрахунку 3-5 мл на 1 кг маси тіла на добу. Введення в лікувальні схеми інтенсивної терапії хворих з опіками кровозамінників з газотранспортною функцією дозволяє знизити ризик передачі від донора до реципієнта інфекційних трансмісивних захворювань - з одного боку, та забезпечити адекватний транспорт кисню до тканин і органів - з іншого.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проблема лікування опікових хворих багатогранна, складна і вирішення її повинне бути комплексним та направленим в першу чергу на покращення функціонування всіх органів та систем організму.

2. Обов'язковим є проведення базисної інфузійно-трансфузійної терапії в залежності від важкості опікової хвороби.

3. Якісне та кількісне введення розчинів для інфузійно-трансфузійної терапії залежить від стану пацієнта, площі опіку, глибини опіку, наявності супутніх захворювань.

Застосування нових препаратів в інфузійно-трансфузійній терапії опікових хворих відкриває нові можливості у їх лікуванні.

### Література

- Азолов В.В., Жегалов В.А., Пономарев Н.А. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения ожоговой болезни //IV Всесоюз. конф. по проблеме патогенеза и лечения ожоговой болезни: Тез. докл. - Горький, 1990. - С. 4-12.
- Вихреева Б.С., Бурмистров В.М. Ожоги. - Л.: Медицина, 1986. - С. 8-20.
- Интенсивная терапия ожоговой болезни /Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П., Слесаренко С.В. и др. //Методическое пособие. - Москва, 2005. - 141 с.
- Интенсивная терапия ожоговой травмы /Назаров И.П., Попов А.А., Кокаулина Г.Д. и др. //Вестник интенсивной терапии. - 1995. - №1. - С. 23.
- Козинець Г.П. Влияние гемодиллюции на гемодинамику и кислородное снабжение тканей у тяжелообожженных в стадии септикотоксемии //Клинич. хирургия. - 1978. - №3. - С. 33-37.
- Комбустиология: Підручник /Фісталь Е.Я., Козинець Г.П., Самойленко Г.Є. та ін. - Київ, 2004. - С. 34-47.
- Ожоги. Руководство для врачей /Под ред. Б.С.Вихреева, В.М.Бурмистрова. - Л.: Медицина, Ленингр. отделение, 1981. - 328 с.
- Ожоговая интоксикация (Патогенез, клиника, принципы лечения) /Козинець Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П. и др. //Монография. - Москва, 2005. - С. 36-55.
- Сиворіг Л.О. Патогенез й інтенсивна терапія опікового шока //Одеський медичний журнал. - 1999. - №5. - С. 82-85.
- Сологуб В.К., Долгина М.И., Яковлев Г.В. Спорные вопросы инфузионной терапии ожогового шока //Глубокие и обширные ожоги: II Всесоюз. конф. - М., 1979. - С. 24-25.
- Трансфузійні та сорбційні методи детоксикації при опіковій хворобі /Повстяний М.Ю., Козинець Г.П., Лозицька В.М. та ін. //Методичні рекомендації. - Київ, 1996. - 20 с.
- Шано В.П., Носенко В.М. Альтернативи переливанню донорської крові при опіковій хворобі //Вісник проблем біології і медицини. - 2001. - №1. - С.5-10.
- Шутин С.А. Интенсивная терапия гемодинамических расстройств при септическом шоке //II Конгресс хирургов Украины: Тез. докл. - Донецк, 1998. - С. 86-87.
- Эндотоксикоз при ожогах и электротравмах и дифференцированные подходы к его лечению /Г.П.Козинець, Б.С.Шейман, С.В.Слесаренко, О.И.Осадчая //Матеріали XX з'їзду хірургів України. Т.2. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. - С. 617-619.
- Sitting K.M., Deith E.A. Blood transfusion: for the thermally injured or for the doctor? //J. Trauma. - 1994. - Vol.36. - №3. - P. 369-372.

### ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБУСТИОЛОГИИ

Орлик В.В., Семененко А.И.

**Резюме.** В статье подан материал, посвященный особенностям инфузионно-трансфузионной терапии при ожоговой болезни. Изложены основные патофизиологические моменты развития нарушений гомеостаза организма при ожоговой болезни и способы их коррекции с помощью разных препаратов для инфузионно-трансфузионной терапии, указаны особенности их использования в зависимости от стадии ожоговой болезни.

**Ключевые слова:** инфузионно-трансфузионная терапия, ожоговый шок, ожоговая токсемия.

### INFUSION AND TRANSFUSION IN THE COMBUSTIOLOGY

Orlik V.V., Semenenko A.I.

**Summary.** Results devoted to the peculiarities of infusion and transfusion in case of combustion disease are given in the article. We have revealed the main pathophysiological moments of development of homeostasis changes in patients with combustion disease. We show methods of their correction by different medicines for transfusion and infusion, depending on the stage of the disease.

**Key words:** infusion and transfusion, combustive shock, combustive toxemia.

УДК: 615.37:616-002:612.015:576.858:616.37:547.915.5:612.11:616.132.2-008.64

## ПРОТИЗАПАЛЬНІ РЕАКЦІЇ, ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА НАПРУЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО, АНТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

**Вознюк Л.А.**

Кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21013)

**Резюме.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) - одна з найбільш актуальних світових проблем сучасної кардіології, є основною причиною інвалідності і смертності на Україні. В той же час окремі патогенетичні механізми ІХС ще недостатньо вивчені і звертають на себе увагу багатьох дослідників. Наведено огляд літератури про сучасні погляди на патогенез атеросклерозу і ІХС.

**Ключові слова:** атеросклероз, ліпідний обмін, ішемічна хвороба серця, імунітет.

Інфекційну гіпотезу атеросклерозу запропонував в 1908 р. W.Osler. В сучасних публікаціях, присвячених проблемі інфекційної природи атеросклерозу, найбільша увага приділяється ролі вірусної та хламідійної інфекції в розвитку атеросклерозу [Басинкевич и др., 2003; Rovainen, 2000; Turzcu, 20004]. Chlamydia pneumoniae - внутрішньоклітинний грамнегативний збудник, який вражає верхні дихальні шляхи дорослих і у 10-12% викликає пневмонію. Є дані про високу розповсюдженість цього збудника.

У всьому світі у дорослих частота антитіл до Chlamydia pneumoniae складає 50%, при чому у чоловіків вона виявляється на 25% частіше, ніж у жінок [Топонина и др., 2001]. Вперше P.Saikki в 1988 році встановлено взаємозв'язок між Chlamydia pneumoniae та ІХС та запропоновано вважати високі титри антитіл до хламідій фактором ризику ІХС.

В 1992 році N.Short і співавтори виявили Chlamydia pneumoniae в атеросклеротичних бляшках за допомогою полімеразної ланцюжкової реакції та електронної мікроскопії.

Існують і інші докази ролі Chlamydia pneumoniae в розвитку атеросклерозу, а саме високі титри антитіл до хламідій значно частіше виявляється у хворих ІХС порівняно із здоровими людьми. Доведено, що Chlamydia pneumoniae інфікує макрофаги, гладком'язеві клітини та ендотеліоцити [Топонина та ін., 2006; Danesh et al., 1998; Saikku, 1992].

Передбачається, що в зв'язку із значною розповсюдженістю хламідійної інфекції, ще в дитячому віці можливе інфікування хламідіями і розвиток хронічного артеріїта, який в подальшому сприяє розвитку атеросклерозу [Turzcu et al., 2004].

А.Б.Басинкевич і співавтори (2003) провели аналіз впливу хламідійної інфекції на розвиток ІХС. В дослідження було включено 206 хворих у віці 20-75 років з гострим коронарним синдромом: 56 хворих - з гострим інфарктом міокарду і 50 - з нестабільною стенокардією; 51 хворий - з стабільною стенокардією і 49 людей без ішемічної хвороби серця. В сироватці крові хворих визначали рівень IgG, IgM, IgA проти Chlamydia pneumoniae. Встановлено, що хворі з різними формами ІХС достовірно частіше, ніж люди контрольної групи ( $p < 0,05$ ) були серопозитивні до Chlamydia pneumoniae. Титр антитіл у групі хворих з інфарктом міокарду, нестабільною та стабільною стенокардією достовірно вищий, ніж у контрольній групі: 1,58; 0,95 відповідно. Одержані дані підтверджують взаємозв'язок між інфекцією та ІХС.

Доведено, що пацієнти з важким коронарним атеросклерозом, достовірно частіше, ніж здорові люди ( $p < 0,05$ ) були серопозитивні до Chlamydia pneumoniae (відповідно 77,6 і 25,6%). Поширеність атеросклеротичного враження та морфологію атеросклеротичних бляшок за даними ангіографії досліджували і в групі хворих з виявленими антитілами проти Chlamydia pneumoniae, тобто серопозитивних ( $n=83$ ) та в групі хворих без таких антитіл, тобто, серонегативних ( $n=24$ ). Виявлена суттєва різниця в морфології атеросклеротичних бляшок у пацієнтів з наявністю та відсутністю антитіл проти Chlamydia pneumoniae: частота ускладненого враження була достовірно вища серед серопозитивних пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Наявність в сироватці крові антитіл класу IgM корелювала з більш частим виявленням ускладнених бляшок (в порівнянні з випадками визначення тільки IgG та IgA). Таким чином, у хворих з коронарним атеросклерозом виявлення антитіл до Chlamydia pneumoniae корелює з більш частим розвитком ускладненого ураження судин.

В останній час привертає увагу дослідників аутоімунний механізм розвитку атеросклерозу, запропонований академіком А.Н.Клімовим в 1990 році. Він показав, що стінка судини знаходиться під таким же імунним наглядом, як і інші тканини. Виявлені в здорових артеріях у дітей і підлітків мононуклеарні інфільтрації в типових для розвитку атеросклерозу судинних ділянках (біфуркаціях) називають асоційованою з судинами лімфоїдною тканиною (АСЛТ). Передбачається, що АСЛТ виконує функцію, як локальна система імунного нагляду та ініціює утворення в крові небезпечних ендогенних та екзогенних антигенів. Було ідентифіковано декілька атеросклероз-асоційованих аутоантигенів, в тому числі, ліпопротеїди низької щільності.

Як виявляється, найбільш вираженими атерогенними властивостями володіють модифіковані окислені ліпопротеїди низької щільності. Вони викликають сильну локальну імунну відповідь в атеросклеротичній бляшці і багато Т-клітин, які знаходяться в бляшці, є специфічно активованими проти окислених ліпопротеїдів низької щільності. Крім того, вони стимулюють апоптоз, який бере участь в дестабілізації бляшки [Клімов, 1986].

Важливе значення в патогенезі атеросклерозу надається в останній час інфекції, спричиненій вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). ВЕБ-інфекція є однією з найпоширеніших інфекцій у

світі. Рівень інфікованості дорослого населення становить майже 90-100%, а дитячого від 50 до 80% [Крамарев, 2005].

ВЕБ належить до родини герпес вірусів. Це ДНК-вмісний вірус. Перше інфікування вірусом залежить від соціальних умов. У країнах, які розвиваються, або в несприятливих родинних інфікування дітей відбувається здебільшого до 3 років, решта - до повноліття. У розвинутих країнах інфікування ВЕБ може відбуватися пізніше. Передача інфекції відбувається повітряно-крапельним шляхом. ВЕБ проникає у В-лімфоїдну тканину ротоглотки, а потім відбувається його розповсюдження по всій лімфатичній системі організму. Під час первинного інфікування ВЕБ у процес залучається близько 20% циркулюючих В-лімфоцитів. ДНК вірусу потрапляє в ядро клітин, при цьому білки ВЕБ надають інфікованим В-лімфоцитам здатність безперервно розмножуватися в культурі. Цей процес, характерний для всіх форм ВЕБ інфекції, називають іморталізацією (безсмертям) В-лімфоцитів. Після первинної інфекції ВЕБ зберігається в організмі хазяїна протягом всього життя.

Інфікування організму ВЕБ визиває пряму модифіковану його дію на склад та обмін ліпопротеїдів. Він стимулює внутрішньоклітинний синтез холестерину [Крамарев, 2005, Басинкевич и др., 2003]. ВЕБ сприяє атерогенній модифікації ліпопротеїдів низької щільності, що приводить до пригнічення здатності ліпопротеїдів високої щільності захищати ліпопротеїди низької щільності від оксидантної модифікації, що в свою чергу також стимулює дестабілізацію атеросклеротичної бляшки.

Аналізуючи дослідження останніх років, роль інфекції в патогенезі атеросклерозу краще всього визначати, посилаючись на рішення Першого Міжнародного симпозиуму "Інфекція та атеросклероз", який відбувся у грудні 1998 р. в Ліоні (Франція). В результаті епідеміологічних досліджень з використанням серологічних методів діагностики виявлена асоціація між деякими патогенними мікроорганізмами та клінічними проявами атеросклерозу. Однак ці дані не дозволяють визначити чи є вони причиною виникнення атеросклерозу. Найбільша кількість доказів у відношенні причинно-

го зв'язку з атеросклерозом існує для *Chlamydia pneumoniae*. Епідеміологічні дані досліджень з використанням серологічних методів діагностики, результати клінічних, патолого-анатомічних та експериментальних досліджень вказують на можливість етіологічну роль цього мікроорганізму в атерогенезі. Результати експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo* показали посилення локального скупчення ліпідів під впливом *C. pneumoniae*. Одержані свідчення про зв'язок даного агента з іншими факторами ризику атеросклерозу. Інфекційні агенти не являються достатньою причиною для розвитку атеросклерозу. Вони діють спільно з традиційними факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія, паління, дисліпідемія та інші.

Проведення вторинної профілактики ІХС з використанням антибіотиків до одержання масштабних клінічних досліджень визнано "необґрунтованим і потенційно загрозливим" [Ватутин и др., 2000; Ватутин, Чупина, 2005].

Аналіз багаточисельної літератури, присвяченої патогенезу атеросклерозу, як основної причини ІХС, свідчить про те, що окремі його питання на даний момент залишаються не вивченими. Це зумовлено рядом причин, основною з яких є відсутність єдиної точки зору на патогенез атеросклерозу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На теперішній час немає єдиного погляду на роль запалення у виникненні атеросклерозу, місце і значення імунозапальної активності організму в цьому процесі, впливу інфекційних агентів (*Chlamydia pneumoniae*, вірусів простого герпесу, Епштейна-Барра) та фактору Віллебранда.

2. Недостатньо також вивчена роль порушень ліпідного спектру крові при ІХС, його взаємозв'язок з показниками імунозапальних реакцій і їх вплив на перебіг ІХС. Не остаточно вивченими залишаються і фактори, що сприяють прогресуванню ІХС та їх прогностична значущість.

Узагальнюючи наведені дані можна зазначити, що вивчення патогенетичних механізмів ІХС є актуальною проблемою, яка потребує подальшого вирішення.

### Література

- Басинкевич А.Б., Шахнович Р.М., Мартынова В.Р. Роль хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной инфекций в развитии ишемической болезни сердца //Кардиология. - 2003. - №11. - С. 4-9.
- Ватутин Н. Т., Чупина В.А. С-реактивный белок и атеросклероз //Український кардіол. журн. - 2005. - №1. - С. 110-115.
- Ватутин Н.Т., Елаский В.Н., Чупина В.А. Роль воспаления в атерогенезе // Журн. АМН Украины. - 2000. - Т.3, №6. - С. 520- 533.
- Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. - М.-Л.: Медицина, 1986. - 192 с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. - Спб: Питер. Ком., 2004. - 512 с.
- Крамарев С.О. Инфекция, спричинена вірусом Епштейна-Барр: клінічні варіанти, діагностика, принципи терапії //Мистецтво лікування. - 2005. - №10. - С. 64-69.
- Топонина Т.М., Кавешников В.С. *Chlamydia pneumoniae*: связь с атеросклерозом и ИБС //Кардиология. - 2001. - №9. - С. 65-69.
- High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults /Turzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E. et al. //Circulation. - 2004. - Vol.130. - P. 2705-2710.
- heart disease /Rolvainen M., Vitk-Kajander M., Palosmo T. et al. //Circulation. - 2000. - Vol.101. - P. 115- 126.
- Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis /Danesh J., Wincup P., Walker M. et al. //Brit. Med. J. - 2000. - Vol.321. - P. 199- 204.
- Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta- analysis /Danesh J., Wincup P., Walker M. et al. //Brit. Med. J. - 2000. - Vol.321. - P. 199-204.
- Saikku P. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study // Ann. Int. Med. - 1992. - Vol.116. - P. 273-278.

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НАПРЯЖЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО, АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**  
**Вознюк Л.А.**

**Резюме.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - одна из наиболее актуальных мировых проблем современной кардиологии является основной причиной инвалидности и смертности на Украине. В то же время отдельные патогенетические механизмы ИБС ещё недостаточно изучены и обращают на себя внимание многих исследователей. Приведен обзор литературы о современных взглядах на патогенез атеросклероза и ИБС.

**Ключевые слова:** атеросклероз, липидный обмен, ишемическая болезнь сердца, иммунитет.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION, BACTERIAL AND VIRAL INFACTION AND LIPID ABNORMALITIES AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**  
**Voznyuk L.A.**

**Summary.** Ischemic heart disease (IHD) is the most actual problem of contemporary cardiology; and is a basic cause of disablement and mortality among of population in Ukraine. All the same time many investigators pay attention to insufficient mechanisms of IHD pathogenesis. The review of the literature of modern opinion about pathogenesis atherosclerosis and IHD is presented.

**Key words:** atherosclerosis, lipid abnormalities, ischemic heart disease, immunity.

УДК: 616-071:576.2:618.19-006.6:616-037

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ (ЧАСТИНА I) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Біктіміров В.В., Андрєєв С.А., Король Т.М., Король А.П.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Представлені результати аналізу та узагальнення даних літератури теоретичних аспектів розвитку РМЗ в світлі теорії *Natural History of Breast Cancer*. Представлена морфологічна характеристика внутрішньопроктового раку, визначені прогностичні фактори операбельних випадків ( розмір, морфологічна будова, стан регіонарних лімфовузлів) та передбачувальні фактори.

**Ключові слова:** рак молочної залози, прогностичні фактори, передбачувальні фактори.

За раком молочної залози (РМЗ) в Україні закріпилося перше місце серед усіх локалізацій злоякісних новоутворень у жінок [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006]. Кожна жінка, що захворіла на РМЗ, в середньому втрачає 17-18 років життя, і це складає 53% від усіх втрат жіночої популяції України [Зотов и др., 2002]. При аналізі захворюваності на РМЗ чітко простежуються наступні тенденції: - дана патологія зустрічається, переважно, у жінок (в структурі онкологічної захворюваності чоловіків займає менше 1%) [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006]; частота захворювання зростає зі збільшенням віку жінки (ця тенденція зберігається до 60 років) [DeVita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]; існує два піки захворюваності: 45-50 років та після 55 років; період ранньої менопаузи розмежовує їх [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; DeVita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]; спостерігається тенденція до розвитку РМЗ в молодому віці (до 40 років).

В Україні в 2005р кількість хворих на РМЗ, виявлених на I-ІІ ст., складало 67,5%, IV ст. - 11%; при профоглядах діагностовано 28,4% первинних пухлин, на мамографічному скрінінгу - лише 4-6% випадків, що свідчить про незадовільний стан ранньої діагностики [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006].

Теоретичні аспекти розвитку РМЗ узагальнені в теорії природної історії РМЗ (*Natural History of Breast Cancer*). Природня історія (ПІ) - це період часу від гіпотетичної "першої"

ракової клітини до смерті хворої від раку. Частина цього періоду від діагностики РМЗ до смерті називається клінічним перебігом захворювання. Згідно моделі J.Schwartz при ПІ відбувається близько 40 подвоєнь і вважається, що пухлина росте з постійною швидкістю і більша частина ПІ проходить на доклінічній стадії [Зотов и др., 2002] (рис. 1). Теоретична модель кінетики росту РМЗ окреслена в теорії V.Fisher, який експериментальними роботами показав, що РМЗ з самого початку є системним захворюванням і гематогенне та лімфогенне поширення РМЗ відбувається одночасно, тобто метастази раку в лімфовузлі є не етапом розвитку хвороби, важливим для вибору методу лікування, а мають лише діагностичне значення як маркер дисемінації [Зотов и др., 2002]. Важливі практичні висновки: 1) на початок лікування хворі зазвичай мають мікрометастази в лімфовузлах, обов'язковим є системний вплив на пухлинний процес (хіміо/гормонотерапія); 2) можливі органозберігаючі операції, оскільки рання канцеремія не означає обов'язкового виникнення віддалених метастазів, для чого необхідно багато інших умов [Зотов и др., 2002].

Внутрішньопроктовий рак (ВПР) складає 5-8% всіх РМЗ [Волченко, 2001]. Особливістю всіх морфологічних форм ВПР є проліферація злоякісних епітеліальних клітин в межах просвіту протоків без інвазії в строму [Волченко, 2001]. Мультицентричність ВПР відмічається в 32-40% спостережень, білатеральне ураження - тільки в 3,4%. ВПР є гетерогенним за

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НАПРЯЖЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО, АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**  
**Вознюк Л.А.**

**Резюме.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - одна из наиболее актуальных мировых проблем современной кардиологии является основной причиной инвалидности и смертности на Украине. В то же время отдельные патогенетические механизмы ИБС ещё недостаточно изучены и обращают на себя внимание многих исследователей. Приведен обзор литературы о современных взглядах на патогенез атеросклероза и ИБС.

**Ключевые слова:** атеросклероз, липидный обмен, ишемическая болезнь сердца, иммунитет.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION, BACTERIAL AND VIRAL INFACTION AND LIPID ABNORMALITIES AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**  
**Voznyuk L.A.**

**Summary.** Ischemic heart disease (IHD) is the most actual problem of contemporary cardiology; and is a basic cause of disablement and mortality among of population in Ukraine. All the same time many investigators pay attention to insufficient mechanisms of IHD pathogenesis. The review of the literature of modern opinion about pathogenesis atherosclerosis and IHD is presented.

**Key words:** atherosclerosis, lipid abnormalities, ischemic heart disease, immunity.

УДК: 616-071:576.2:618.19-006.6:616-037

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ (ЧАСТИНА I) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Біктіміров В.В., Андрєєв С.А., Король Т.М., Король А.П.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Представлені результати аналізу та узагальнення даних літератури теоретичних аспектів розвитку РМЗ в світлі теорії *Natural History of Breast Cancer*. Представлена морфологічна характеристика внутрішньопроктового раку, визначені прогностичні фактори операбельних випадків ( розмір, морфологічна будова, стан регіонарних лімфовузлів) та передбачувальні фактори.

**Ключові слова:** рак молочної залози, прогностичні фактори, передбачувальні фактори.

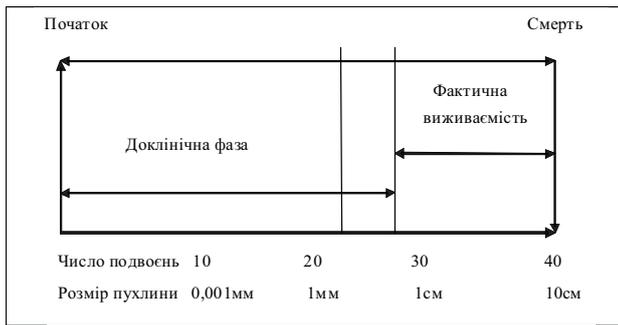
За раком молочної залози (РМЗ) в Україні закріпилося перше місце серед усіх локалізацій злоякісних новоутворень у жінок [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006]. Кожна жінка, що захворіла на РМЗ, в середньому втрачає 17-18 років життя, і це складає 53% від усіх втрат жіночої популяції України [Зотов и др., 2002]. При аналізі захворюваності на РМЗ чітко простежуються наступні тенденції: - дана патологія зустрічається, переважно, у жінок (в структурі онкологічної захворюваності чоловіків займає менше 1%) [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006]; частота захворювання зростає зі збільшенням віку жінки (ця тенденція зберігається до 60 років) [DeVita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]; існує два піки захворюваності: 45-50 років та після 55 років; період ранньої менопаузи розмежовує їх [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; DeVita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]; спостерігається тенденція до розвитку РМЗ в молодому віці (до 40 років).

В Україні в 2005р кількість хворих на РМЗ, виявлених на I-ІІ ст., складало 67,5%, IV ст. - 11%; при профоглядах діагностовано 28,4% первинних пухлин, на мамографічному скрінінгу - лише 4-6% випадків, що свідчить про незадовільний стан ранньої діагностики [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006].

Теоретичні аспекти розвитку РМЗ узагальнені в теорії природної історії РМЗ (*Natural History of Breast Cancer*). Природня історія (ПІ) - це період часу від гіпотетичної "першої"

ракової клітини до смерті хворої від раку. Частина цього періоду від діагностики РМЗ до смерті називається клінічним перебігом захворювання. Згідно моделі J.Schwartz при ПІ відбувається близько 40 подвоєнь і вважається, що пухлина росте з постійною швидкістю і більша частина ПІ проходить на доклінічній стадії [Зотов и др., 2002] (рис. 1). Теоретична модель кінетики росту РМЗ окреслена в теорії В.Fisher, який експериментальними роботами показав, що РМЗ з самого початку є системним захворюванням і гематогенне та лімфогенне поширення РМЗ відбувається одночасно, тобто метастази раку в лімфовузлі є не етапом розвитку хвороби, важливим для вибору методу лікування, а мають лише діагностичне значення як маркер дисемінації [Зотов и др., 2002]. Важливі практичні висновки: 1) на початок лікування хворі зазвичай мають мікро метастази в лімфовузлах, обов'язковим є системний вплив на пухлинний процес (хіміо/гормонотерапія); 2) можливі органозберігаючі операції, оскільки рання канцеремія не означає обов'язкового виникнення віддалених метастазів, для чого необхідно багато інших умов [Зотов и др., 2002].

Внутрішньопроктовий рак (ВПР) складає 5-8% всіх РМЗ [Волченко, 2001]. Особливістю всіх морфологічних форм ВПР є проліферація злоякісних епітеліальних клітин в межах просвіту протоків без інвазії в строму [Волченко, 2001]. Мультицентричність ВПР відмічається в 32-40% спостережень, білатеральне ураження - тільки в 3,4%. ВПР є гетерогенним за



**Рис. 1.** Теорія природної історії раку молочної залози (Natural History of Breast Cancer).

ступенем диференціювання: розрізняють високодиференційований (23%), помірnodиференційований (37%), низькодиференційований рак (25%) [Волченко, 2000; Ковальчук та ін., 2000; V.T.DeVita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]. Період розвитку інвазивного раку на фоні ВПР відносно тривалий і складає в середньому 81 місяць, але і в цей період розвивається лише мінімальна інвазія. Найчастіше, інвазивний рак на фоні ВПР розвивається мультифокально (в тому самому квадранті), в поодиноких випадках - білатерально [Волченко, 2001]. Приблизно в 2% інтадуктальних карцином мають місце метастази в аксиллярні лімфовузли [Волченко, 2000; Волченко, 2001]. Природна еволюція ВПР приводить до трансформації його в інвазивну карциному в 52%. Найчастіше ВПР трансформується в інвазивний у випадку камедокарциноми, папілярного ВПР [Нейштадт, Воробьєва, 2003].

Інвазивний протоковий рак (ІПР) є найбільш частою формою інвазивного РМЗ, за даними різних авторів в 41 - 75% випадків. В англомовній літературі термін ІПР замінено на поняття "інвазивна карцинома неспецифічного типу" (invasive carcinoma of no special type), а сам ІПР розглядається як діагноз виключення, оскільки не має специфічних морфологічних критеріїв та типових ознак [Ellis, Elston, 1991]. Макроскопічні ознаки не специфічні: зазвичай у вигляді щільного сірого вузла з нечіткими межами, гострим кутом та дрібнозернистою поверхнею на розрізі, від 0,5 см до 10 см в діаметрі. Морфологічні прояви залежать від співвідношення кількості клітин та стромы. Для ідентифікації пухлини як ІПР необхідно, щоб не менше 90% репрезентативних полів зору були представлені неспецифічним патерном [Ellis, Elston, 1991]. Всі ІПР ділять на 3 групи по ступеню злоякісності, виходячи з критеріїв Bloom і Richardson.

На сьогодні значна увага приділяється вивченню індивідуальних біологічних властивостей РМЗ, що дозволяє з певною вірогідністю спрогнозувати характер перебігу та наслідки захворювання у даної конкретної пацієнтки, оцінити ризик розвитку рецидивів та метастазів, передбачити інтенсивність відповіді пухлини на променеви та хіміотерапію, спрогнозувати ефективність системного лікування і поділити хворих на групи в відповідності до потреби в ад'ювантній хіміотерапії [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005; Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Прогностичні фактори (prognostic factors) - корелюють з виживаемістю незалежно від лікування і використовуються для визначен-

ня груп пацієнтів, що потребують додаткового системного лікування [Божок и др., 2005]. Наприклад, при операбельних формах РМЗ основними ознаками, що характеризують подальшу "природну історію" захворювання, є розмір та морфологічна будова пухлини, стан регіонарних лімфовузлів. Тобто, прогностичні фактори характеризують хронологію захворювання [Исмагилов и др., 2005]. Передбачувальні фактори (predictive factors) - корелюють з відповіддю на лікування незалежно від прогнозу (наприклад, рівень рецепторів стероїдних гормонів та ефективність гормонотерапії). Передбачувальні фактори можуть мати і прогностичне значення [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005].

Одним з головних прогностичних показників при РМЗ є розмір первинної пухлини, який відображається в класифікації TNM як категорія T. Для кореляції з прогнозом розмір пухлини має визначатися виключно на післяопераційному матеріалі [Зотов и др., 2002; Ellis, Elston, 1991]. Після фіксації в 10% нейтральному формаліні, коли межі пухлини стають чіткими, - за розмір приймається найбільший діаметр [Ellis, Elston, 1991]. Вважається, що при невеликих розмірах пухлини анатомічний розмір більше клінічного, оскільки включає спікули пухлинної тканини в молочній залозі. При великому розмірі пухлинного вузла клінічний розмір може бути більше анатомічного за рахунок набряку оточуючих тканин молочної залози та шкіри [Волченко, 2000].

Розмір пухлини є залежним в часі прогностичним показником. Залежність між розміром пухлини та тривалістю життя - зворотно пропорційна [Ellis, Elston, 1991]. Достовірно підтверджено погіршення прогнозу у хворих на РМЗ зі збільшенням розмірів первинної пухлини [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005; Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000]. Частота метастазування пропорційна розмірам пухлини: якщо за наявності вузла менше 0,5 см "N+" статус відмічається в 0-3% випадків, до 1 см - 20% випадків, то при розмірах більше 6 см - у 60% хворих [Зотов и др., 2002]. В інших публікаціях вказується, що розмір ІПР тільки до 0,5 см позначається на частоті регіонарного метастазування, при

**Таблиця 1.** Прогностичне значення гістологічних типів раку молочної залози (за Ellis, Elston).

*Група найкращого прогнозу (>80% 10-річної виживаемості)*

- тубулярний рак
- слизовий
- тубуло-лобулярний

*Група гарного прогнозу (60-80% 10-річної виживаемості)*

- змішаний тубулярний
- змішаний (ІПР+особливі форми)
- атипичний медулярний

*Група задовільного прогнозу (50-60% 10-річної виживаемості)*

- медулярний
- інвазивний папілярний
- класичний інфільтруючий лобулярний рак

*Група поганого прогнозу (<50% 10-річної виживаемості)*

- змішаний лобулярний
- ІПР
- біфазний рак

**Таблиця 2.** Прогностичні групи раку молочної залози відповідно до гістологічної будови та ступеня диференціювання (за Pereira et al 1995).

Прогноз	Гістологічний тип	G
Група найкращого прогнозу (>80% 10-річної виживаемості)	тубулярний рак	G1
	слизовий	G1
	тубуло-лобулярний	G1
	IПР + особливі форми	G1
	біфазний рак	G1
Група гарного прогнозу (60-80% 10-річної виживаемості)	змішаний лобулярний	G1
	IПР	G1
	класичний інфільтруючий лобулярний рак	G2
	слизовий атипичний медулярний	G3
Група задовільного прогнозу (50-60% 10-річної виживаемості)	IПР	G2
	біфазний рак	G2
	змішаний лобулярний	G2
	класичний інфільтруючий лобулярний рак	G2
	медулярний	G3
Група поганого прогнозу (<50% 10-річної виживаемості)	біфазний рак	G3
	IПР	G3
	класичний інфільтруючий лобулярний рак	G3
	змішаний тубулярний	G3

**Таблиця 3.** Диференційно-діагностичні критерії малих кластерів та мікрометастазів в лімфовузлах.

Параметр	Ізольовані (дисеміновані або циркулюючі) пухлинні клітини	Мікрометастази ("окультні" метастази)
Розміри	Поодинокі ракові клітини або малі кластери	< 0,2 см в найбільшому діаметрі
Контакт зі стінками судин або синусів лімфовузлів	Відсутній	Має місце
Екстравазація (інвазія та penetрація стінки судин або лімфовузла)	Відсутня	Має місце
Екстравааскулярна/екстрасинусна стромальна реакція	Відсутня	Зазвичай має місце
Екстравааскулярна/екстрасинусна проліферація клітин	Відсутня	Має місце

пухлинах більше 5мм різниця в частоті метастазів практично відсутня [Ермилова, 2002]. Визначення розміру пухлини має велике значення для скринінгу [Ермилова, 2002]. Термін "мінімальний рак молочної залози" (МРМЗ) запропоновано для відмежування форм РМЗ, що мають виключно гарний прогноз. МРМЗ включає всі варіанти неінвазивних раків та інфільтруючи карциноми діаметром до 5 мм. Частота метастазів в аксілярні лімфовузли при МРМЗ не перевищує 20% [Ellis, Elston, 1991; Волченко, 2000]. Точних даних щодо прогнозу МРМЗ немає, але він розцінюється як сприятливий.

За даними літератури, лише при одному гістологічному варіанті ВПР - внутрішньокістозному папілярному раку - описано метастази в регіонарні лімфовузли [Семиглазов, 2000; DeVita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]. В інших варіантах ВПР метастази раку та ракові емболі в лімфатичних судинах не описано. Гістологічна структура пухлини безпосередньо пов'язана з мультицентричністю зачатків раку: для ІПР з переважанням внутрішньопротокового компонента характерна первинна множинність уражень в 67% спостережень [Вол-

ченко, 2000].

При багатофакторному аналізі встановлено, що гістологічний тип пухлини є незалежним фактором прогнозу (табл. 1), але його цінність порівняно зі ступенем диференціювання пухлини значно нижче. З огляду на це є доцільним оцінювати прогностичне значення цих факторів в комбінації (табл. 2) Високий ступінь злоякісності підвищує ризик рецидиву з 16 до 32,1%, а при наявності обтяженого анамнезу до 55% [Волченко, 2000; Ермилова, 2002].

Вже давно помічено, що стан регіонарних лімфатичних вузлів є одним з визначальних прогностичних факторів [Ермилова, 2002; Зотов и др., 2002; Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Але він має значення тільки після патогістологічного дослідження лімфовузлів, видалених під час операції, через те що клінічна та гістологічна їх оцінки співпадають не завжди. Наявність "N+" статусу значно погіршує прогноз при РМЗ. Так, наприклад, якщо при відсутності метастазів в лімфовузлі 10-річна виживаемість складає 70%, при ураженні 1-3 лімфовузлів вона знижується до 50%, а при їх кількості більше 10 падає нижче 20% [Зотов и др., 2002; Ковальчук та ін., 2000]. Рівень ураження регіонарних лімфовузлів теж має значення для прогнозу: метастази в аксілярні лімфовузлі I рівня (верхівкові) є прогностично несприятливим, оскільки процес може поширитись на внутрішньогрудні лімфовузлі [Ellis, Elston, 1991]. При ІПР віддаленні метастази розвиваються у 48% хворих з регіонарними метастазами, при комбінації ІПР з ІДР - у 51% [Ермилова, 2002]. Прогноз визначається не лише числом, а і процентом уражених лімфовузлів: наприклад, якщо з 5 лімфовузлів уражено 5, то прогноз не такий як у випадку, коли з 30 лімфовузлів уражено також 5 [Волченко, 2000]. Тривалий час вивчається прогностичне значення так званих "окультних метастазів" або мікрометастазів [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; Ellis, Elston, 1991]. Цим терміном прийнято позначати клітини раку, що не виявляються звичайними методами світлової мікроскопії [Sloan et al., 1980]. Приховані ("окультні") або циркулюючі пухлинні клітини включені в класифікацію pTNM 6 перегляду і позначені M1(i). Згідно рекомендацій Hermanek et al. [1999] прийнято розмежовувати поодинокі пухлинні клітини і мікрометастази. За допомогою серійних зрізів та імуногістохімічних досліджень (ЦК 8) в 25% негативних вузлів виявляються депозити. Більшість з них розташовуються субкапсулярно, і в 75% випадків складають менше 1 мм в діаметрі. Наявність окультних метастазів асоціюється з погіршенням прогнозу (в дослідженнях не враховувалися розмір пухлини, гістологічний тип, ступінь злоякісності) [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; Ellis, Elston, 1991].

Безперечно поганим прогностичним показником є ендолімфатична інвазія [Волченко, 2000; Исмагилов и др., 2005; Нейштадт и др., 2003; Ellis, Elston, 1991; V.T.Devita, 5<sup>th</sup> edition on CD-ROM]. Майже в 2 рази збільшується вірогідність віддаленого метастазування при емболії лімфатичних та кровоносних судин: при гарному прогнозі частота ракової емболії лімфатичних судин складає 25%, кровоносних - 6%, при поганому прогнозі - 44 та 15 % відповідно. Розрізняють 5 типів емболії лімфатичних судин: внутрішньопухлинна - більше 1 поля зору медіально від краю інвазії; крайова - 1

поле зору медіально та 2 поля зору латерально від краю інвазії; перитуморальна - більше 2 полів зору від найближчого фокусу інвазії; віддалена - інвазія в зрізах за межами пухлинного вузла; дермальна.

Емболія буває поодинокую та множинною. Рідко зустрічається при ІПР з переважанням внутрішньопроктового компоненту. При ІПР частота ракової емболії лімфатичних судин коливається від 21 до 75% [Волченко, 2000]. Значення поодиноких внутрішньопухлинних емболів дискусабельне. Перитуморальна емболія зустрічається в 25% хворих з ІПР, серед яких в 90-100% відмічається метастатичне ураження лімфовузлів [Rosen, Oberman, 1999]. Інвазія лімфатичних судин - несприятлива прогностична ознака, особливо у жінок з I стадією РМЗ, оскільки ризик розвитку місцевих рецидивів після органозберігаючих операцій зростає в 4,7 рази [Волченко, 2000; Нейштадт и др., 2003].

Некрози в паренхімі пухлини зустрічаються головним чином при ІПР (при ретроспективному аналізі - 40-60%),

розглядається як поганий прогностичний показник [Ellis, Elston, 1991]. Слабкий розвиток стромы більш характерний для сприятливого перебігу РМЗ [Ellis, Elston, 1991]. Виражена запальна реакція вказує на кращий прогноз, оскільки імунне запалення стримує пухлинний ріст [Lee et al.]

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На початок лікування хворі зазвичай мають мікрометастази в лімфовузлах, тому обов'язковим є системний вплив на пухлинний процес (хіміо/гормонотерапія).

2. Прогностичні фактори корелюють з виживаємістю і використовуються для визначення груп пацієнтів, що потребують додаткового системного лікування.

Передбачувальні фактори корелюють з відповіддю на лікування, не залежно від прогнозу і тому перспективи подальших досліджень ми пов'язуємо з вивченням передбачувальних факторів.

### Література

- Волченко Н.Н. Внутривенный рак молочной железы //Арх. пат. - 2000. - №2. - С. 22-26.
- Волченко Н.Н. Внутривенный рак молочной железы //Российский онкологический журнал. - 2001. - №3. - С. 22-28.
- Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы //Российский онкологический журнал. - 2000. - №3. - С. 49-53.
- Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы //Практическая онкология. - 2002. - Т.3, №1. - С. 15-20.
- Зотов А.С., Белик Е.О., Чешук В.Е. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство. - Киев, 2002. - 93 с.
- Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы /Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. //Вопросы онкологии. - 2005. - №4. - С. 434-444.
- Рак молочной железы центральной и медиальной локализации /А.Х.Исмагилов, Е.И.Сигал, А.М.Гимранов, Х.М.Губайдуллин //Российский онкологический журнал. - №1. - 2005. - С. 9-12.
- Основні прогностичні показники радикально прооперованих хворих на рак молочної залози /Ковальчук І.В., Шпарик Я.В., Галай О.О. та ін. //Онкологія. - Т.2, №1-2. - 2000.
- Нейштадт Э.Л., Воробьева О.Л. Патология молочной железы. - СПб.: ООО Изд-во "Фолиант", 2003. - 208 с.: ил.
- Олейниченко Г.П., Вельма І.В., Нейман А.М. Библиотека онколога. Рак молочной железы. - med & soft 2006 on CD ROM.
- Семиглазов В.Ф. Значение прогностический и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы //Практическая онкология. - 2000. - №2. - С. 26-30.
- Ellis, Elston. Systemic histopathology. The Breast. Vol.13. - Edinburg, 1991.
- Classification of isolated tumor cells and micrometastasis /P.Hermanek, R.V.P. Hutter, L.H.Sobin, Ch.Witekind //Cancer. - 1999. - Vol.86. - P. 2668-2673.
- Different patterns of inflammation and prognosis in invasive carcinoma of the breast /Lee A.H.S., Gillett C.E., Ryder K. et al. //Histopathology. - Vol.48. - P. 692-701.
- Rosen P., Oberman H. Atlas of Tumor Pathology. Tumor of the Mammary Gland. - 1999.
- Sloane J.P., Ormerod M.G., Neville A.M. Potential pathological application of immunocytochemical detection of micrometastasis //Cancer. Res. - 1980. - Vol.40. - P. 3079-3082.
- DeVita V.T., Hellman Jr.S., Rosenberg S.A. Cancer.Principles & Practice of Oncology // 5th edition on CD-ROM

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТОВОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА (ЧАСТЬ I) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Биктимиров В.В., Андреев С.А., Король Т.М., Король А.П.

**Резюме.** Представлены результаты анализа и обобщения данных литературы теоретических аспектов развития рака молочной железы на основании теории *Natural History of Breast Cancer*. Данная морфологическая характеристика внутривенного рака определяет прогностические факторы операбельных случаев (размер, морфологическое строение, состояние регионарных лимфоузлов) и предсказывающие факторы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, прогностические факторы, предсказывающие факторы.

### THE MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF INTRADUCTAL CANCER OF A MAMMARY GLAND. CLINICAL VALUE OF MORPHOLOGICAL FACTORS OF THE FORECAST (THE PART I) (THE LITERATURE REVIEW)

**Victimirov V.V., Andreev S.A., Korol T.M., Korol A.P.**

**Summary.** The results of analysis and generalization of literature data of theoretical aspects of development of cancer of a mammary gland on the basis of the theory of *Natural History of The Breast Cancer* were shown. The morphologic characteristic of the intraductal cancer was evaluated. The prognostic factors of operable cases (sizes, morphologic structure, condition of regional lymphatic models and prognostic factors) are defined by these morphologic characteristics.

**Key words:** cancer of the mammary gland, prognostic factors, predictive factors.

УДК: 616.341:616.428:611.428:611.428-089

## ПОРУШЕННЯ ІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ЗНАЧЕННЯ МІКРОБНОГО ФАКТОРА ПРИ ГОСТРІЙ КИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Булько М.П.

Кафедра топографічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** В роботі розкривається значення мікробного фактора в порушенні імунних механізмів при гострій кишковій непрохідності. Висвітлені фактори імунного захисту шлунково-кишкового тракту, які відіграють важливу роль у захисті черевної порожнини від проникнення патогенних мікроорганізмів.

**Ключові слова:** імунна реакція, транслокація мікроорганізмів, гостра кишкова непрохідність, ендогенна інтоксикація.

За сучасними поглядами, шлунково-кишковий тракт - це важливий орган, який виконує протиінфекційний захист і є компонентом імунної системи організму [Біцька, 2003]. Виділяють фактори імунного захисту шлунково-кишкового тракту, які відіграють важливу роль у захисті черевної порожнини від проникнення патогенних мікроорганізмів: кисле середовище шлунка і секреторна активність тонкої кишки (протеолітичні ферменти і слиз), моторна функція кишечника, яка обмежує прилипання мікроорганізмів до стінки кишки, імунні механізми стінки кишки та великого сальника, фізіологічний стан кишкової мікрофлори [Біцька, 2003]. У процесі виникнення ГКН дані фактори порушуються, змінюється сажаж мікроорганізмів в кишечнику, а також інтенсивне розмноження анаеробної і аеробної мікрофлори, що сприяє порушенню фізіологічного гомеостазу мікроорганізмів в кишечнику, з перевагою патогенної мікрофлори. Порушення проникності капілярної сітки кишечника та гіпоксія її сприяє виходу ексудату, а також патогенних мікроорганізмів із просвіту кишків. Руйнування мікроорганізмів імунною системою стінки кишки і черевної порожнини сприяє виділенню ендотоксинів, які всмоктуючись з черевної порожнини в кров і попадаючи в печінку, сприяють ураженню гепатоцитів [Шапринський, Півторак, 2007]. Крім цього, настає пригнічення факторів секреторного імунітету в кишечнику. Наявна ендотоксемія сприяє поступовому виснаженню функціонального стану печінки, порушенню її білково-синтезуючої функції. Розвиток перитоніту, наявність вираженої інтоксикації, а також перехід ендотоксинів в систему лімфовідтоку сприяють порушенню мікроциркуляції в органах і тканинах [Мельцер, 2004; Павловський та ін., 2007].

У патогенезі ГКН, ураженні функціонального стану печінки та імунної системи організму лежать два фактори: прогресуючий ендотоксикоз і порушення метаболізму в тканинах. Ці два фактори тісно пов'язані між собою і взаємообтяжують один одного. Багато авторів вважають, що спайкова кишкова непрохідність сприяє зменшенню вмісту IgG, IgA, IgM в сироватці крові. За даними інших авторів [Василук та ін., 1999], при перитонітах виникає переміщення Ig в вогнища запалення з утворенням імунних комплексів. Зміни Ig G, Ig A, Ig M в фракціях сироваткового білка при спайковій кишковій непрохідності дають підстави стверджувати, що наявний ендотоксикоз, а також дегідратація організму сприяють ураженню гепатоцитів і виникненню гострої печінково-ниркової не-

достатності [Біцька, 2003]. Участь кишечника у патогенезі септичних ускладнень та розвитку поліорганної недостатності пояснюють значним підвищенням проникності його стінки, транслокацією мікроорганізмів з його просвіту, активацією нейтрофільних гранулоцитів та продукцією біологічно активних речовин, насамперед цитокинів [Теплий, 2004]. Ступінь підвищення проникності стінки кишечника вважають прогностичним показником розвитку поліорганної недостатності. Експериментально доведено, що транслокація макромолекул з кишечника переважно відбувається через лімфатичний колектор [Kuebler et al., 2003; Shiomi et al., 2007]. Ураження кишкової стінки внаслідок ішемії/реперфузії є найбільш вірогідною причиною порушень її бар'єрної функції [Tadros et al., 2003]. Синдром імунної недостатності формується в ранні терміни і багато в чому зумовлює подальшу прогресію ендотоксикозу та наростання органних дисфункцій. У зв'язку з цим своєчасна імунокорекція на тлі оптимального хірургічного лікування ГКН розглядається в даний час як необхідний компонент комплексного лікування пацієнтів з даною патологією [Женило і др., 2004].

Існує точка зору, що транслокація мікроорганізмів насамперед залежить від наявності здатних до неї мікроорганізмів, а не від пошкодження кишкової стінки [Ljungdahl et al., 2000]. У останні десятиліття сформульована концепція, об'єднуюча патологічні зміни при паралітичній непрохідності кишечника - етапи формування так званого синдрому ентеральної недостатності (СЕН) [Коновалов і др., 2004]. Доведено, що тяжкість запального ураження очеревини обумовлена складним ланцюгом патологічних змін, що відбуваються в тонкій кишці. За сучасними уявленнями, саме СЕН є при перитоніті основною причиною ендогенної інтоксикації, виникнення абдомінального сепсису, SIRS, септичного шоку та поліорганної недостатності [Гельфанд і др., 1999; Саєнко та ін., 2001; Поляцко, 2004]. Критичні порушення водно-електролітного балансу, циркуляторна гіпоксія стінки кишки, дисбіоз із проксимальною мікробною колонізацією кишки, порушення антиоксидантного захисту, пригноблення місцевого імунітету та бар'єрної функції слизової оболонки, феномен прогресуючої мікробної транслокації - ось лише небагато чинників, що характеризують вказаний симптомокомплекс [Гаин і др., 2000]. Універсальної методики лікування СЕН немає. Багато принципів відображають чисто фізичний підхід до проблеми, що має на увазі механічне видалення токсичного вмісту з киш-

ки з подальшим промиванням розчинами антисептиків і сольовими розчинами. При цьому, проте, залишаються без уваги стан мікроекології кишки, інтрамурального кровотоку, ступінь пригноблення імунної системи слизової оболонки.

Центральною ланкою імунорегуляції є клітини системи мононуклеарних фагоцитів. Макрофаг першим з усіх елементів імунної системи стикається з інфекційним агентом або інфікованою клітиною, поглинаючи і перетравлюючи їх, презентує антигени Т- і В-лімфоцитам та ініціює тим самим розвиток клітинної і гуморальної відповіді. Контакт макрофагів з чужорідними субстанціями веде до стимуляції їх функціональної активності. У результаті вони виділяють десятки біологічно активних сполук, таких як ФНП- $\alpha$ , інтерферон, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, кисневі радикали, нітросполуки та ін. [Якоби-сяк, 2004]. Надмірний викид цих прозапальних сполук гіперактивованими макрофагами індукує метаболічні порушення в клітинах вогнища запалення, місцеві та генералізовані порушення мікроциркуляції, посилення агрегації тромбоцитів. У результаті розвивається гіпоксія тканин, активізуються процеси перекисного окислення ліпідів. Таким чином, при гострому запальному процесі токсичну дію на клітини і тканини проявляють не стільки інфекційні агенти і їх токсини, скільки надлишок прозапальних цитокінів, нітросполук і кисневих радикалів макрофагальної природи [Абидов и др., 2001]. В даний час феномен транслокації бактерій і їх токсинів з гастроінтестинального тракту у внутрішні середовища організму розглядається як один із універсальних інфекційних механізмів формування синдрому ендогенної інтоксикації при екстремальних діях на організм і критичних станах різного генезу при перитоніті [Мельцер и др., 2004] та поліорганній недостатності [Радзиховский и др., 2002]. Вищевикладене дозволяє припускати взаємозв'язок між вираженістю транслокації ентеральної мікрофлори з одного боку та характером змін імунно-секреторної системи та мікробної екології тонкої кишки - з іншого при хірургічній абдомінальній патології, що супроводжується розвитком гострого кишкового стазу та грубих моторно-евакуаторних розладів із швидким формуванням синдрому ендотоксикозу та прогресом поліфункціональної недостатності основних систем життєзабезпечення.

У патогенезі синдрому інтоксикації при ГКН найважливішу роль грає резидентна мікрофлора кишки. Навіть після адекватної операції застій кишкового вмісту створює умови для проникнення бактерій через стінку кишки в черевну порожнину, лімфатичні колектори, порталний і загальний кровотік. Значення цього чинника зростає по мірі прогресу ентеральної недостатності, що приводить до порушення кишкового бар'єру, зміни екології кишкової флори, підвищення продукції ендотоксинів. В результаті може залишатися не усуненим таке могутнє джерело інтоксикації, як застійний вміст у кишці. Характер бактеріальної транслокації визначає стан слизової оболонки кишечника, імунної системи й ендогенної мікрофлори. Однією із закономірностей цього феномену є залежність вираженості бактеріальної транслокації від величини їх популяції в кишці [Куцик та ін., 2005]. При кишковому стазі та парезі, незалежно від причини їх розвитку, характерне швидке збільшення концентрації внутрішньопросвітної мікрофлори,

особливо в порожній кишці [Erbil et al., 1998]. Це обставина значно посилює порушення секреції, порожнинного та пристінкового травлення в тонкій кишці, а також всмоктування нутрієнтів, що, в свою чергу, веде до пошкодження ентероцитів і сприяє посиленню ентерального синдрому. Зміна трофіки кишкової стінки в умовах розтягування у зв'язку з парезом і органна ішемія полегшують бактеріальну транслокацію.

У хворих ГКН ряд авторів [Білянський та ін., 2006] спостерігали виражене пригнічення місцевого імунітету, що проявлялося значним зниженням рівня секреції імуноглобулінів слизової оболонки тонкої кишки та концентрації секреторного ІgA. Розвиток ГКН супроводжувався також грубими змінами у складі ентеральної мікрофлори (головним чином, за рахунок різкого збільшення кількості умовно патогенних факультативних мікроорганізмів), у тому числі і неклостридальних анаеробів, на тлі виразного зниження концентрації біфідобактерій і лактобактерій, які забезпечують резистентність колонізації тонкої кишки, що в значній мірі приводило до посилення в ній гнильних і гнійно-запальних процесів. Виражена мікробна контамінація тонкої кишки з істотним переважанням патогенних грамнегативних бактерій перетворює її в умовах ГКН в свого роду величезний "недренований гнійник". Поеднання глибокого зниження моторно-евакуаторної активності тонкої кишки, різкої депресії місцевого антитілоутворення слизовою оболонкою та вираженої бактеріальної контамінації приводить до значного підвищення адгезії бактерій до кишкової стінки та на тлі її змін є одним із вирішальних чинників підвищення проникності ентерального бар'єру для симбіотної мікрофлори та масивної транслокації мікроорганізмів у внутрішні середовища організму (перитонеальний ексудат, порталне кровоносне русло), що знаходиться в прямому кореляційному зв'язку із ступенем тяжкості ендотоксикозу хворих на ГКН. Наростання інтоксикації при ГКН приводить також до функціональної недостатності ретикуло-ендотеліального бар'єру печінки, що супроводжується проривом інфекційних агентів в системний кровотік і зумовлює клініко-лабораторні прояви ендотоксичного шоку [Чернов и др., 1999].

У літературі ми не знайшли відомостей про залежність процесів бактеріальної транслокації при ГКН від рівня перешкоди в кишечнику. Встановлено, що ГКН супроводжується глибоким пригніченням імуносекреторної та моторно-евакуаторної функцій тонкої кишки, а також її вираженою бактеріальною контамінацією, перш за все, за рахунок значного кількісного переважання грамнегативної мікрофлори [Чернов и др., 1998]. Поеднання вказаних чинників грає ключову роль у підвищенні проникності ентерального бар'єру для мікрофлори кишки та її масивної транслокації з кишкового тракту у внутрішні середовища організму (перитонеальний ексудат, порталне русло), що прямо корелює із ступенем тяжкості ендотоксикозу в хворих на ГКН [Чернов и др., 1998; Чернов и др., 1999]. Транслокація грамнегативних бактерій і їх продуктів з кишечника в кровотік може приводити до виникнення цілого ряду небажаних ефектів оскільки до складу зовнішньої мембрани клітинної стінки грамнегативних бактерій входить ліпополісахарид, широко відомий також під назвою ендотоксину. Це його назва обумовлена, по-пер-

ше, тим, що він має виражену токсичну дію відносно ссавців, а по-друге, тим, що він, на відміну від бактеріальних екзотоксинів, виходить у зовнішнє середовище в основному лише при деструкції клітин. При абсолютному або відносному дефіциті імунітету до ендотоксину його проникнення в системний кровотік може привести до розвитку так званої ендотоксिनної агресії, яка характеризується неспецифічною участю ендотоксину ГКН [Шапринський та ін., 1999]. Як показали проведені дослідження, при кишкових дисбактеріозах у людей імунітет до ендотоксину практично повністю втрачається [Бондаренко та др., 2003], і пацієнти стають не захищені від його патогенної дії.

Матеріали досліджень [Бондаренко та др., 2004] свідчать про наявність тісного зворотного зв'язку між станом імунітету до загальних антигенних детермінант бактерійних ліпополісахаридів, тобто до поверхневих структур грамнегативних бактерій, і розвитком дисбактеріозу кишки. Отже, в регуляції чисельності кишкової мікрофлори в принципі беруть участь чинники імунітету. Мабуть, стан імунітету до загальних антигенних детермінант ліпополісахаридів грамнегативних бактерій відображає загальний функціональний стан імунної системи. Не виключено, що основною причиною розвитку дисбактеріозу кишечника є порушення функції імунної системи, викликані чинниками. Значні порушення білкового обміну і його фракцій характеризувались зростаючою гіпопротеїнемією та конвергенцією альбумінової і глобулінової фракцій [Лігоненко та ін., 2005].

У хворих із спайковою ГКН до операції відмічені виражені порушення імунологічної реактивності, переважно клітинної ланки імунітету. Показники гуморальної ланки імунітету як стійкіші до гострих патологічних порушень до операції змінювалися менше. Встановлено зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів ( $p < 0,001$ ), обумовлене вираженням больовим синдромом і стресом. У зв'язку з цим збільшується викид катаболічних гормонів, блокуючих міграцію імунокомпетентних клітин вилочкової залози [Беленький, 2000].

Проведені дослідження, присвячені патогенезу ГКН, дозволяють стверджувати, що тяжкість її течії визначають три провідні синдроми: ендогенна інтоксикація, поліорганна недостатність і набута імунна недостатність [Белик та др., 1997]. Патогенез критичного стану аж до ендогенного шоку при ГКН визначає гіперцитокінемія та системна запальна реакція: чим вище рівень цитокінів, молекул середньої маси, тим важчий перебіг та несприятливий прогноз хвороби [Луцик та ін., 2003]. У всіх обстежених з ГКН вміст інтерлейкінів IL-1 $\beta$  та IL-6 до операції різко зростає - вміст IL-1 $\beta$  більш високий у хворих з тонкокишковою непрохідністю, ніж при товстокишкової непрохідності. При тяжкому перебігу хвороби виявлено: зниження показників перекисного окислення ліпідів (що пов'язано з максимальним ступенем дестабілізації ліпідних компонентів мембран) [Луцик та ін., 2003]. У лімфатичних вузлах розвивається як клітинна, так і гуморальна імунна відповідь, але другий тип відповіді більшою мірою відображає специфіку імунологічної функції лімфатичних вузлів. У основі цього лежать особливості мікрооточення, які в умовах антигенної стимуляції сприяють диференціюванню CD4+ в хелпери пер-

шого порядку, що забезпечують розвиток клітинних імунних реакцій [Ярилин, 1999]. Імунологічні реакції також відбуваються переважно в лімфовузлах, що стають основним рубежем на шляху генералізації інфекції та є важливою ланкою інтракорпоральної детоксикації [Гнатюк та ін., 2003].

Сучасні уявлення про патогенез ГКН як про багатокомпонентний процес, що об'єднує рефлекторні, дегідратаційні та інтоксикаційні компоненти досить добре описаний в літературі [Радзиховский та др., 2000]. Патогенетично ГКН тісно пов'язана з лімфоїдною системою кишки. Важливе значення мають імунні реакції, але їх характер і вплив не конкретизовані [Беленький, 2000]. Пригнічення місцевого імунітету в поєднанні з вираженою бактеріальною контамінацією тонкої кишки, являються однією із головних причин підвищення проникності кишкового бар'єру, яка призводить до прогресуючої транслокації через нього ентеральної мікрофлори і масивної бактеріальної інвазії у внутрішні середовища організму, що знаходяться в прямому кореляційному зв'язку із ступенем ендогенної інтоксикації у хворих з ГКН [Kum et al., 2000].

Висока летальність при ГКН та частота післяопераційних ускладнень зумовлюють необхідність пошуку нових методів лікування [Біляєва та ін., 2003]. Достатньо важливим і неоднозначним залишається питання вибору оптимальної лікувальної, і в першу чергу хірургічної тактики. Принцип радикального оперативного лікування заснований на повній, адекватній і ранній ліквідації або відмежуванні всіх основних, додаткових і потенційних джерел ендогенної інтоксикації як мікробного, так і дисметаболічного характеру [Гельфанд та др., 1999]. На наступному етапі оперативного лікування виконання перитонеального лаважа і санації черевної порожнини забезпечує, правда не у всіх випадках, достатній деконтамінаційний і детоксикаційний ефект [Куцук та ін., 2005].

Слід відмітити, що при ГКН послідовність формування морфологічних і функціональних порушень шлунково-кишкового тракту призводить до мікробного дисбіозу, зниження тканинної резистентності та індукції системного імунітету. Відомо, що ключове положення тривало живущих макрофагів в тканинному гомеостазі визначає їх фундаментальну роль в захисній системі організму [Маремкулов та др., 2005]. Вони забезпечують фагоцитоз, переробку та представлення антигену Т-клітинам. Клітинна (клітинно-опосередкований) імунна відповідь має на увазі накопичення в організмі клона Т-лімфоцитів, що несуть специфічні для даного антигену антигенрозпізнавальні рецептори і відповідальних за клітинні реакції імунного запалення - гіперчутливості сповільненого типу, в яких, окрім Т-лімфоцитів, беруть участь макрофаги [Ramirez et al., 2005]. Виявлено цитопротективний ефект сукральфата на кишковий епітелій, що виявляється раннім відновленням моторної функції тонкої кишки та зменшенням проявів поліорганної дисфункції [Дзюбановський та ін., 2003]. Безумовно, розвиток захворювання і формування адаптаційних реакцій в умовах розвитку ГКН не є простим підсумовуванням патогенних подразників і патофізіологічних реакцій. При цьому відбувається нашарування знову виникаючих подразників на тлі зміненої реактивності основних систем - нервової, імунної, ендокринної, тканинного обміну та ін. Проте ключовим

чинником патогенезу перитоніту, що розвивається на пізніх стадіях ГКН, є морфофункціональні зміни інтраорганного гемомікроциркуляторного русла тонкої кишки [Милюков, Сапін, 2005].

При експериментальній механічній непрохідності тонкої кишки змінюється ультраструктурна організація нейроцитів, гліальних клітин та нервових волокон у складі інтрамуральних міжм'язових сплетень. Реакція нейроцитів проявляється розширенням просвітів, фрагментацією, дегрануляцією каналців ендоплазматичної сітки, значним зменшенням числа рибосом та полісом, що є електронно-мікроскопічними ознаками тігрозі. В нейроплазмі спостерігаються просвітлені з редукованими кристами мітохондрії, фрагментовані, розширені цистерни і вакуолі комплексу Гольджі, значна кількість лізосом. Ці зміни свідчать про погіршення іннервації досліджуваного органа, що істотно впливає на функцію тонкої кишки [Бенедикт та ін., 2006]. Цитоплазма гліальних клітин просвітлена, у ній мало органел, які деструктивно змінені. У нервових волокнах погано виявляються нейрофіламенти та нейротрубочки.

Аналіз гістологічного й бактеріологічного досліджень стінки кишки показав початок формування гнійного ентериту через 12 годин з моменту виникнення обтураційної непрохідності. Варто припустити, що при кишковій непрохідності, що особливо довгостроково існує, джерелом гнійно-септичних ускладнень є стінка приводного відділу кишки [Богун, Гвоздик, 2006]. Оцінюючи стан гуморального імунітету за умов ГНК, слід відзначити, що за умов наростання процесу запалення у всіх хворих виявлено збільшення концентрації імуноглобулінів у сироватці крові та кишковому вмісті. При зanedбаних стадіях ГНК співвідношення зазначених концентрацій прогресивно знижувалося, що свідчило про наближення концентрації IgA, G та M у кишковому вмісті до їх концентрацій у сироватці крові. Таку ж закономірність простежували у відношенні до концентрації циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та кишковому вмісті [Білянський та ін., 2006]. Визначення концентрації ІЛ-6 за умов високої та низької непрохідності тонкої кишки дозволило виділити ряд закономірностей відносно залежності ступеня важкості місцевої та системної запальної реакції від рівня непрохідності, а саме: вища частота визначення ІЛ-6 у хворих на низьку непрохідність тонкої кишки у порівнянні з високою; підвищення концентрації ІЛ-6 за умов низької непрохідності тонкої кишки у її просвіті, а потім у сироватці крові, що сходиться з наростанням ГНК; наближення концентрації ІЛ-6 у сироватці периферійної крові до її концентрації у просвіті кишки за умов наростання явищ непрохідності [Білянський та ін., 2006].

### Література

Абидов М.Т. Иммунотерапия хронических и острых воспалительных заболеваний / М.Т.Абидов, О.В.Калюжин, А.В.Нелюбов //Terra medica. - 2001. - № 2. - С. 3-5.  
Андрух В.С. Силлард П в лечении аллергических заболеваний у детей / В.С.Андрух // Провизор. - 2000. - Вып. 24. - С. 21-22.  
Беленький В. П. Изменение показателей иммунитета у больных с острой спа-

ечной непроходимостью кишечника и возможности ее коррекции / В.П.Беленький // Клінічна хірургія. - 2000. - № 3. - С. 23-24.  
Белик Б.М. Нарушение иммунного гомеостаза и его коррекция у больных с острой непроходимостью кишечника неопухолевого генеза / Б.М.Белик, А.И.Поляк, Л.М.Румбешт // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол. - 1997. - Т. 7, № 5. Прил. 4. -

С. 75-56.

Бенедикт В.В. Структурні зміни тонкої кишки при експериментальній механічній непрохідності / В.В.Бенедикт, К.С.Волков, М.С.Гнатюк // Вісник наукових досліджень. - 2006. - № 3. - С. 97-99.  
Білянський Л.С. Патогенетичне обґрунтування вагомості деяких показників гуморального імунітету та антиоксидантної функції тонкої киш-

Серед чинників патогенезу, що є значущими при формуванні імунідепресії при синдромі ендогенної інтоксикації (CEI), можна виділити наступні: накопичення молекул середньої маси; накопичення продуктів ПОЛ; посилення транслокації ендотоксинів і мікрофлори з кишечника в кров, що приводить до збільшення в крові концентрації ЛПС грамнегативних мікроорганізмів і бактеріємії; порушення обміну нуклеїнових кислот в клітках імунної системи (диснуклеотидоз); порушення цитокінового статусу (істотно переважання прозапальних цитокінів над протизапальними цитокінами). Важлива роль в розвитку інфекції та септичного шоку, що індукуються грамнегативною мікрофлорою, відводиться ендотоксинам. У хворих зі спайковою ГКН виявлені зміни ультраструктурної організації лімфоцитів, що варіюють від функціональної напруги метаболічних внутріклітинних процесів і дистрофічних до деструктивно-некротичних. Лізис ділянок плазматичної мембрани, що виявляється практично у всіх лімфоцитах, хоча і виражений різною мірою, обумовлює неадекватний транспорт речовин через плазмолему, виникнення внутрішньоклітинного набряку, про що свідчить значне прояснення цитоплазми лімфоцитів. Деструктивні зміни плазматичної мембрани, ймовірно, впливають на імунну активність лімфоцитів [Зайцев, 2000].

Останніми роками Інститутом хімії поверхні НАН України спільно з вченими Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова створений новий препарат сорбційної дії "Силлард П" з біокоригуючими і адаптогенними властивостями [Андрух, 2000], який здатний зв'язувати і виводити з організму шкідливі продукти екзо- і ендогенного походження і по ряду показників перевершує традиційні сорбенти [Луцок, Миронюк, 2000].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У літературі ми не знайшли відомостей про залежність процесів бактеріальної транслокації при ГКН від рівня перешкоди в шлунково-кишковому тракті. В доступній літературі не знайдено даних про морфологічні та функціональні зміни органів імунної системи в динаміці ГКН, залежність цих змін від рівня ендогенної інтоксикації.

Перспективним, на нашу думку, буде визначити рівень клітинних реакцій (клітинний імунітет) та гуморальних реакцій (гуморальний імунітет) при високій ГКН та її корекції, а також дослідити транслокацію мікрофлори, її видовий склад та популяційний рівень через стінку тонкої кишки при високій ГКН та її корекції.

- ки при гострій непрохідності кишечника / Л.С. Білянський, А.А. Стасенко, Т.Я. Чурілова // Львівський медичний часопис. - 2006. - Т. 12, № 1. - С. 68-73.
- Біцька І.В. Зміни деяких показників гуморального імунітету у хворих на спайкову кишкову непрохідність, поєднану з вентральною грижею / І.В. Біцька // Шпитальна хірургія. - 2003. - № 4. - С. 15-17.
- Богун О.А. Морфологічні зміни стінки тонкої кишки при обтураційній кишковій непрохідності / О.А. Богун, Ю.О. Гвоздік // Вісник наукових досліджень. - 2006. - № 3. - С. 89-90.
- Бондаренко В.М. Иммунорегуляция численности грамотрицательной микрофлоры кишечника / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед, А.А. Воробьев // Журн. микробиол. - 2004. - № 4. - С. 90-93.
- Василіук М.Д. Клінічна оцінка спектра сироваткового білка та кількісного вмісту IgG, IgA, IgM при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини і її лікуванні / М.Д. Василіук, Е.М. Нейко, С.М. Василіук // Галицький лікарський вісник. - 1999. - №3. - С. 8-10.
- Використання сукральфату в лікуванні синдрому ентеральної недостатності у хворих на гостру непрохідність кишечника / І.Я. Дзюбановський, К.Г. Поляцко, Р.В. Свистун, В.В. Паничів // Хірургія України. - 2003. - № 3(7). - С. 16-18.
- Влияние дренирования кишечника на результаты лечения больных с острой непроходимостью кишечника / А.П. Радзиховский, О.А. Беляева, В.И. Перепада [и др.] // Хірургія України. - 2002. - № 1. - С. 25-26.
- Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Рус. мед. журн. - 1999. - № 5/7. - С. 6.
- Зайцев В.Т. Современные аспекты диагностики и лечения больных острой кишечной непроходимостью / В.Т. Зайцев // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України. - Х., 2000. - С. 136-138.
- Застосування череззондової детоксикаційної терапії в комплексі лікування непрохідності кишечника та поширеного перитоніту / О.О. Біляева, І.І. Бойко, В.М. Перепада, В.В. Беляєв // Клінічна хірургія. - 2003. - №6. - С. 8-9.
- Зміни показників гомеостазу при гострій тонкокишкової непрохідності в експерименті / О.В. Лігоненко, Р.П. Іванов, І.О. Чорна [та ін.] // Шпитальна хірургія. - 2005. - № 1. - С. 107-110.
- Иммуно-микробиологическая характеристика тонкой кишки и транслокация энтеральной микрофлоры при острой непроходимости кишечника / В.Н. Чернов, Б.М. Велик, А.И. Поляк [и др.] // Журн. микробиол. - 1999. - № 4. - С. 70-74.
- Иммунотропное лечение больных с хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / В.Х. Маремкулов, А.Ю. Разумовский, М.Т. Авилов, А.Б. Алхасов // Хирургия. журн. им. Н.И. Пирогова. - 2005. - № 2. - С. 21-25.
- Клініко-лабораторні критерії діагностики синдрому ендогенної інтоксикації у хворих з гострою кишковою непрохідністю / Б.Д. Луцук, Б.О. Матвійчук, О.О. Ястремська [та ін.] // Лабораторна діагностика. - 2003. - № 1. - С. 38-41.
- Куцук Ю.Б. Принципи хірургічного лікування гострої кишкової непрохідності / Ю.Б. Куцук, А.Б. Миронович, Я.І. Ярема // Шпитальна хірургія. - 2005. - № 2. - С. 73-77.
- Луцук Н.Б., Миронюк И.Ф. Новый отечественный препарат сорбционно-го действия Силлард П / Н.Б. Луцук, И.Ф. Миронюк // Провизор. - 2000. - Вып. 21. - С. 12-14.
- Микроеккологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол. - 2003. - № 4 (прил. 20) - С. 66-76.
- Милуков В.Е. Патогенетические механизмы развития перитонита при острой тонкокишечной непроходимости / В.Е. Милуков, М.Р. Сапин // Хирургия. - 2005. - № 7. - С. 40-45.
- Особливості локального імунного гомеостазу при гострих холециститах / М.С. Гнатюк, Л.В. Синоверський, І. Я. Дзюбановський, В.В. Франчук // Шпитальна хірургія. - 2003. - №1. - С. 41-43.
- Оценка защитно-барьерной функции тонкой кишки у больных острой непроходимостью кишечника / В.Н. Чернов, Б.М. Велик, А.И. Поляк [и др.] // Вестник интенсивной терапии. - 1998. - №4. - С. 25-27.
- Показатели эндотоксикоза и неспецифической адаптивной реакции при распространенном перитоните в условиях крайнего севера / И.М. Мельцер, А.Ф. Потапов, Л.В. Эверстова, Б.М. Кершенгольц // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - № 2. - С. 49-51.
- Поліорганна недостатність і септичний шок як перші прояви післяопераційного перитоніту / М.П. Павловський, Т.І. Шахова, В.І. Колонійцев [та ін.] // Клін. анат. та опер. хірургія. - 2007. - Т.6, № 3. - С. 65-68.
- Поляцко К.Г. Поліорганна дисфункція у хворих на гостру непрохідність тонкої кишки з синдромом ентеральної недостатності в стадії декомпенсації / К.Г. Поляцко // Шпитальна хірургія. - 2004. - № 1. - С. 37-40.
- Применение сорбилака в комплексной коррекции синдрома энтеральной недостаточности у хирургических больных / Е.П. Коновалов, В.Н. Терлецкий, А.А. Пляцок [и др.] // Клінічна хірургія. - 2004. - № 10. - С. 32-34.
- Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 3: патогенез заболевания / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - №1 (3). - С. 54-58.
- Ронколейкин в лечении больных с острой непроходимостью кишечника / В.М. Женило, С.Ю. Ефорицкий, В.Н. Чернов [и др.] // Terra Medica nova. - 2004. - № 2 (34). - С. 23-25.
- Синдром ентеральної недостатності при гострій непрохідності кишечника і шляхи його корекції / В.Ф. Сасенко, І.І. Кобза, Ю.Б. Куцук [та ін.] // Клін. хірургія. - 2001. - № 7. - С. 5-10.
- Теплий В.В. Роль кишечника у розвитку поліорганної недостатності при гострій хірургічній патології / В.В. Теплий // Український медичний часопис. - 2004. - №5 (43) - С. 84-92.
- Шапринський В.О. Патогенез, діагностика та лікування ранньої функціональної післяопераційної непрохідності кишечника / В.О. Шапринський, О.І. Гладіщенко, І.Г. Куковиця // Клінічна хірургія. - 1999. - № 8. - С. 45-48.
- Шапринський Є.В., Півторак В.І., Вернигородський С.В. Морфологічні зміни печінки при високій гострій кишковій непрохідності // Вісник проблем біології і медицини. - 2007. - Вып. 1. - С. 139-143.
- Якобисяк М. Имунологія / Марек Якобисяк; [пер. з польськ. за ред. В.В. Чопяк]. - Вінниця: Нова Книга, 2004. - 672 с.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. - Москва: Медицина, 1999. - 608 с.
- Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora / M. Ljungdahl, M. Lundholm, M. Katouli [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 35, № 4. - P. 389-397.
- Differential alterations in intestinal permeability after trauma-ma-hemorrhage / J.F. Kuebler, B. Toth, L.W. Rue [et al.] // J. Surg. Res. - 2003. - Vol. 112, № 2. - P. 198-204.
- Effects of interleukin-1 alpha administration

- on intestinal ischemia and reperfusion injury, mucosal permeability, and bacterial translocation in burn and sepsis / T.Tadros, D.L.Traber, J.P.Hegggers, D.N.Herdon // *Ann. Surg.* - 2003. - Vol. 237, № 1. - P. 101-109.
- Kum W.W., Laupland, K.B, Chow, A.W. Defining a novel domain of staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 critical for major histocompatibility complex class II binding, supertantigenic activity, and lethality / W.W.Kum, K.B.Laupland, A.W.Chow // *Can. J. Microbiol.* - 2000. - Vol. 46. - P.171.
- Relations among circulating monocytes, dendritic cells, and bacterial translocation in patients with intestinal obstruction / H.Shiomi, T.Shimizu, Y.Endo et al. // *World J. Surg.* - 2007. - Vol. 31, № 9. - P. 1806-1812.
- Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis / R.Ramirez, J.Carracedo, S.Soriano [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2005. - Vol. 45, № 2. - P. 353-359.
- The effect of intestinal transit time on bacterial translocation / Y. Erbil, J.K. Sceey, E. Male, I. Roice. // *Acta Chir. Belg.* - 1998. - Vol. 98, № 6. - P. 245-249.

**НАРУШЕНИЕ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ И ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБНОГО ФАКТОРА ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Булько М.П.**

**Резюме.** В работе раскрывается значение микробного фактора в нарушении иммунных механизмов при острой кишечной непроходимости. Освещены факторы иммунной защиты желудочно-кишечного тракта, которые играют важную роль в защите брюшной полости от проникновения патогенных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** иммунная реакция, транслокация микроорганизмов, острая кишечная непроходимость, эндогенная интоксикация.

**VIOLATION OF IMMUNE MECHANISMS AND VALUE OF THE MICROBAL FACTOR AT SHARP INTESTINAL IMPASSABILITY (THE LITERATURE REVIEW)**

**Bulko M.P.**

**Summary.** In the work it is evaluated the value of microbial factor in violation of immune mechanisms at sharp intestinal impassability. The factors of the immune defence of gastroenteric highway are lighted up, which play an important role in protecting of abdominal region from penetration of pathogenic microorganisms.

**Key words:** immunoreactions, translocation of microorganisms, acute bowel obstruction, endogenous intoxication.

УДК: 616.14-007.64:616.718.19

**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ ВЕН МАЛОГО ТАЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Жук С.І., Григоренко А.М., Кириченко С.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Лікувально-діагностичний центр "Медвін" (вул. Пирогова, 10, м. Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі наведені останні дані відносно етіопатогенетичних механізмів виникнення, клініки, діагностики та лікування однієї з найменш вивчених нозологій сучасної гінекології - варикозного розширення вен органів репродуктивної системи.

**Ключові слова:** варикозне розширення вен малого тазу, клініка, діагностика, лікування.

**Актуальність проблеми.** Варикозне розширення вен малого тазу, а саме органів репродуктивної системи (синоніми: pelvic congestion syndrome, тазовий венозний стаз, тазове розширення вен, тазове варикоцеле, тазовий варикоз, варикозна хвороба малого тазу, синдром тазового венозного повнокрів'я та інш.), захворювання, частота якого ще недостатньо вивчена в сучасній медицині і за даними поодиноких досліджень коливається від 5,4 до 80% [Кириченко і др., 2001; Мозес, 2005; Langeron, 2005].

Поліморфізм клінічних проявів і недосконалість діагностики маскують тазовий венозний стаз під різні форми гінекологічної (запальні захворювання матки і її придатків, ендометріоз), урологічної (цистит), хірургічної (коліт, хвороба Крона й ін.) і навіть ортопедичної (захворювання кульшового суглоба) патології як наслідок, вибір неадекватної тактики лікування [Рымашевский і др., 2000; Ющенко, 2005]. Так, у щорічному медичному бюлетні клініки Мейо за 1999 р., відмічається, що больовий синдром на фоні варикозного розширення вен малого тазу є основною причиною звернення до

гінекологів в 10-20% випадків. При цьому адекватний діагноз ставлять лише в 2%. І як наслідок діагностичних помилок - від 12 до 16% невинуватих гістеректомій. Lechter (1999 р.) наводить дані про те, що хронічні тазові болі (пелвалгії), пов'язані з тазовим варикозом, тільки в США, стають причиною 70 000 невинуватих гістеректомій щорічно [Кириченко і др., 2001].

**Історія питання.** В 1954 р. Guilhem і Ваух, розробляючи методику тазової флебографії, описали звіти й розширені гонадні вени. Схожі зміни виявили фахівці з університету Упсала (Швеція) в 1965-1968 рр., проте, незважаючи на очевидну варикозну трансформацію гонадних вен, ніхто з авторів не співвідніс її із симптомами порушення відтоку з вен малого тазу [Кириченко і др., 2001].

Перший клінічний опис варикозного розширення вен малого тазу здійснили в 1975 р. Craig і Hobbs. Вони не тільки запропонували діагностичний алгоритм, що включає лапароскопію й рентгеноконтрастну флебографію, але й здійснили першу спробу хірургічного втручання, в об'ємі резекції ши-

- on intestinal ischemia and reperfusion injury, mucosal permeability, and bacterial translocation in burn and sepsis / T.Tadros, D.L.Traber, J.P.Hegggers, D.N.Herdon // Ann. Surg. - 2003. - Vol. 237, № 1. - P. 101-109.
- Kum W.W., Laupland, K.B, Chow, A.W. Defining a novel domain of staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 critical for major histocompatibility complex class II binding, supertantigenic activity, and lethality / W.W.Kum, K.B.Laupland, A.W.Chow // Can. J. Microbiol. - 2000. - Vol. 46. - P.171.
- Relations among circulating monocytes, dendritic cells, and bacterial translocation in patients with intestinal obstruction / H.Shiomi, T.Shimizu, Y.Endo et al. // World J. Surg. - 2007. - Vol. 31, № 9. - P. 1806-1812.
- Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis / R.Ramirez, J.Carracedo, S.Soriano [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2005. - Vol. 45, № 2. - P. 353-359.
- The effect of intestinal transit time on bacterial translocation / Y. Erbil, J.K. Sceey, E. Male, I. Roice. //Acta Chir. Belg. - 1998. - Vol. 98, № 6. - P. 245-249.

**НАРУШЕНИЕ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ И ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБНОГО ФАКТОРА ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Булько М.П.**

**Резюме.** В работе раскрывается значение микробного фактора в нарушении иммунных механизмов при острой кишечной непроходимости. Освещены факторы иммунной защиты желудочно-кишечного тракта, которые играют важную роль в защите брюшной полости от проникновения патогенных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** иммунная реакция, транслокация микроорганизмов, острая кишечная непроходимость, эндогенная интоксикация.

**VIOLATION OF IMMUNE MECHANISMS AND VALUE OF THE MICROBAL FACTOR AT SHARP INTESTINAL IMPASSABILITY (THE LITERATURE REVIEW)**

**Bulko M.P.**

**Summary.** In the work it is evaluated the value of microbial factor in violation of immune mechanisms at sharp intestinal impassability. The factors of the immune defence of gastroenteric highway are lighted up, which play an important role in protecting of abdominal region from penetration of pathogenic microorganisms.

**Key words:** immunoreactions, translocation of microorganisms, acute bowel obstruction, endogenous intoxication.

**УДК:** 616.14-007.64:616.718.19

**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ ВЕН МАЛОГО ТАЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Жук С.І., Григоренко А.М., Кириченко С.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Лікувально-діагностичний центр "Медвін" (вул. Пирогова, 10, м. Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі наведені останні дані відносно етіопатогенетичних механізмів виникнення, клініки, діагностики та лікування однієї з найменш вивчених нозологій сучасної гінекології - варикозного розширення вен органів репродуктивної системи.

**Ключові слова:** варикозне розширення вен малого тазу, клініка, діагностика, лікування.

**Актуальність проблеми.** Варикозне розширення вен малого тазу, а саме органів репродуктивної системи (синоніми: pelvic congestion syndrome, тазовий венозний стаз, тазове розширення вен, тазове варикоцеле, тазовий варикоз, варикозна хвороба малого тазу, синдром тазового венозного повнокрів'я та інш.), захворювання, частота якого ще недостатньо вивчена в сучасній медицині і за даними поодиноких досліджень коливається від 5,4 до 80% [Кириченко і др., 2001; Мозес, 2005; Langeron, 2005].

Поліморфізм клінічних проявів і недосконалість діагностики маскують тазовий венозний стаз під різні форми гінекологічної (запальні захворювання матки і її придатків, ендометріоз), урологічної (цистит), хірургічної (коліт, хвороба Крона й ін.) і навіть ортопедичної (захворювання кульшового суглоба) патології як наслідок, вибір неадекватної тактики лікування [Рымашевский і др., 2000; Ющенко, 2005]. Так, у щорічному медичному бюлетні клініки Мейо за 1999 р., відмічається, що больовий синдром на фоні варикозного розширення вен малого тазу є основною причиною звернення до

гінекологів в 10-20% випадків. При цьому адекватний діагноз ставлять лише в 2%. І як наслідок діагностичних помилок - від 12 до 16% невинуватих гістеректомій. Lechter (1999 р.) наводить дані про те, що хронічні тазові болі (пелвалгії), пов'язані з тазовим варикозом, тільки в США, стають причиною 70 000 невинуватих гістеректомій щорічно [Кириченко і др., 2001].

**Історія питання.** В 1954 р. Guilhem і Vaux, розробляючи методику тазової флебографії, описали звиті й розширені гонадні вени. Схожі зміни виявили фахівці з університету Упсала (Швеція) в 1965-1968 рр., проте, незважаючи на очевидну варикозну трансформацію гонадних вен, ніхто з авторів не співвідніс її із симптомами порушення відтоку з вен малого тазу [Кириченко і др., 2001].

Перший клінічний опис варикозного розширення вен малого тазу здійснили в 1975 р. Craig і Hobbs. Вони не тільки запропонували діагностичний алгоритм, що включає лапароскопію й рентгеноконтрастну флебографію, але й здійснили першу спробу хірургічного втручання, в об'ємі резекції ши-

рокої зв'язки матки й оваріоектомії. Віддалені результати цих операцій були неефективними, і в 1991 р. Hobbs в своїй публікації повідомив, що "...варикозна хвороба вен малого таза є судинною патологією, лікування якої з гінекологічних позицій приречене на невдачу... [Кириєнко і др., 2001]".

**Гемодинамічні особливості вен малого тазу.** У жінок циркуляція крові по тазових венах має деякі особливості. Дренаж вен промежини забезпечується переважно матковими венами, що впадають у підчеревну вену, яка має клапани (так само, як і загальна клубова вена) і додатково через оваріальні вени (із частковим клапанним апаратом), що впадають праворуч у нижню порожнисту вену, а ліворуч - у ниркову вену. Маткові сплетення і їх відгалуження анастомозують з підчеревними й оваріальними венами; через тазові вени вони з'єднуються також з венами статевих губ, промежини, прямої кишки і ануса. Венозний відтік в малому тазу регулюється судинозвужувальним тонусом вен, зміною внутрішньочеревного тиску, артеріальним тиском, торакоабдомінальною помпою та іншими механізмами. Будь-які механізми, що призводять до підвищення внутрішньосудинного тиску (компресія колекторних стовбурів, зміна положення матки (ретрофлексія); розвиток додаткової циркуляції, обструктивний "постфлеботичний" синдром, виявлений тазовий флебіт; артеріо-венозна ангіодисплазія та ін.), можуть бути причиною варикозного розширення вен.

**Етіопатогенетичні проблеми: венозний стаз, чому і як?** На думку В.Г.Мозеса [2005], ВРВМТ нерідко розвивається вже в підлітковому віці й відрізняється прогресуючим перебігом. У юному віці частіше зустрічаються безсимптомні форми захворювання, при яких органічні зміни у венозній системі малого таза діагностуються лише при використанні додаткових методів дослідження. Частим і часом єдиним симптомом ВРВМТ у підлітків можуть бути значні слизові виділення з статевих шляхів, що нерідко приводить до необґрунтованого, тривалого і, як правило, безуспішного лікування вульвовагінітів.

На даний час домінуючої концепції щодо природи варикозної хвороби малого тазу не існує, однак, вважається, що розвиток і ступінь варикозного розширення вен тазу залежить від факторів ризику, що несприятливо впливають на венозну гемодинаміку в органах малого тазу. Варикозне розширення вен малого тазу, а саме вен яєчників, що виявляється при ультразвуковому дослідженні, як правило не звертає на себе увагу лікарів-діагностів і, у більшості випадків, трактується як вторинні зміни при патології жіночої статеві сфери [Рымашевский і др., 1995; Рымашевский і др., 2000; Smith, 1997]. Однак, варикозне розширення оваріальних вен може виникати і в результаті первинної патології венозних судин, що обумовлена наявністю вродженого, або набутого патологічного лівобічного реноваріального рефлюкса, механізми виникнення якого аналогічні достатньо вивченому захворюванню у осіб чоловічої статі - варикоцеле. При такому реверсному току крові відбувається закид гормонів лівого наднирника в гонади, пошкоджуюча дія яких на останні загальновідома. Первинний і вторинний флебостаз призводить до дисфункції яєчників, що проявляється статевими і психомотор-

ними розладами у жінок. На сьогоднішній день причиною первинного флебостазу вважається наявність органної веної ренальної гіпертензії, що супроводжується ретроградним током крові по лівій яєчниковій вені та клапанна недостатність гонадної вени [Мозес, 2005; Рымашевский і др., 1995; Lescomb, Ling, 1995]. За даними А.А.Соколова та співавторів [Кириєнко і др., 2001], причиною первинного флебостазу може бути і гідродинамічний стеноз гонадної вени в результаті додаткового артеріального (артеріовенозні шунти) або венозного скиду (функціонуючі порто-кавальні анастомози). Особливістю венозної системи малого тазу у жінок є потужні сплетення з вираженою звивистістю судинних структур, що забезпечує протистояння значному гідростатичному тиску. Порушення вільного поступального руху крові до серця та неспроможний клапанний захист від зворотного току крові відіграють вирішальну роль в генезі варикозної хвороби вен тазу. В останні роки з'явилися поодинокі публікації про роль дисплазії сполучної тканини (ДСТ) в генезі розвитку варикозу [Кириєнко і др., 2001; Мозес, 2005]. ДСТ вважається порушенням розвитку органів і тканин в ембріогенезі та в постнатальному періоді. Морфологічною основою ДСТ є зниження вмісту окремих видів колагену або порушення співвідношень між його фракціями, що призводить до зниження щільності сполучної тканини багатьох органів і систем. Серед практично здорових людей до 35% мають ДСТ того чи іншого ступеня вираженості, серед них 70% складають жінки. Підтвердженням ролі ДСТ в генезі варикозної хвороби є дані про те, що варикозне розширення вен нижніх кінцівок являється одним із частих системних проявів дисплазії сполучної тканини.

Незважаючи на відомі етіопатогенетичні концепції розвитку варикозної хвороби малого тазу у жінок, на сьогоднішній день немає доступної інформації про ефективні методи діагностики тазового варикозу, ні про його частоту у жінок, ні про патогенетичні зв'язки його з виникненням гінекологічної патології. В той же час відомо, що традиційні методи лікування дисфункції яєчників без виявлення причин захворювання можуть бути неефективними і бути по своїй суті замісними або симптоматичними.

**Клінічна симптоматика.** Варикозне розширення вен малого тазу не має чітких патогномонічних клінічних проявів. Найбільш частими скаргами є: відчуття важкості та біль в малому тазу (пелвалгії), що виникають при тривалих статичних та динамічних навантаженнях, диспареунія, що приводить до вагінізму, виражений предменструальний синдром, дисменорея, біль та підвищена чутливість в ділянці промежини та вульви. В ряді випадків пацієнтки відзначають дизуричні розлади, що пов'язані з повнокрів'ям венозного сплетення сечового міхура.

Неможливість вести звичайний спосіб життя, конфлікти в сім'ї, обумовлені порушенням сексуальних відносин, призводять до суттєвого погіршення психосоматичного стану хворих жінок. В таких ситуаціях різноманітність скарг списують на рахунок психоневрологічних порушень жінок, які змушені звертатись на лікування до психіатрів, неврологів і сексопатологів.

**Діагностика.** Ультрасонографія, на сьогоднішній день є оптимальним методом амбулаторного обстеження хворих з підозрою на варикозне розширення вен малого тазу. Як правило, використовується поєднання трансабдомінального та трансвагінального методів дослідження. Варикозно розширені вени, діаметром більше 5 мм, візуалізуються у вигляді чисельних конгломератів і лакун зі слабким, різнонаправленим кровотоком.

Доплерографічне дослідження дозволяє виявити зниження пікової систолічної швидкості в маткових, яєчникових та внутрішніх клубових венах. В режимі кольорового доплерівського картування зображення варикозу вен тазу являє собою кольорові плями неправильної форми - "симптом озер".

Дуплексне та триплексне ангіосканування. Дуплексне сканування в ангіології являє собою поєднання традиційного УЗД в В-режимі в доплерівськими методиками вивчення кровотоку. Дуплексне сканування називають "золотим стандартом" у "флебології". Триплексне сканування - сканування в 3-D-режимі. Органні сплетення тазу досліджуються з використанням трансвагінального датчика. У вказаних сплетеннях можна виявити явища флебіту, неспроможності клапанного апарату, розширення діаметра. Яєчникову вену можна прослідкувати тільки в нижній її частині. Діаметр її просвіту більший 4 мм, слід вважати за патологію. У жінок можна виділити 3 ступеня варикозу вісцеральних вен тазу: локальний - враження яєчничкової вени в зоні воріт яєчника, сегментарний - враження в зоні матково-вагінального сплетення, тотальний - враження усіх вісцеральних гілок.

Для стандартизації діагностики й спроби диференційного підходу до лікування А.Е.Волков та співавтори (2000) класифікували варикоз вен малого тазу залежно від діаметра розширених судин і локалізації венозної екстазі: 1 ступінь - діаметр вени до 5 мм (будь-якого венозного сплетення малого тазу), "штопороподібний" хід судини; 2 ступінь - діаметр вени 6-10 мм при тотальному типі варикозу, розсіпної екстазі яєчничкового сплетення (pl.pampiniformis ovarii), ВР параметральних вен (pl.uterovaginalis), варикозного розширення вен аркуатного сплетення матки; 3 ступінь - діаметр вени >10 мм при тотальному типі варикозного розширення вен або магістральному типі параметральної локалізації їх.

Лапароскопічне дослідження проводять для диференціальної діагностики і виявлення вірогідної інтеркурентної патології. Варикозно розширені вени тазу виявляють в ділянці яєчників по ходу круглої та широкої зв'язки матки у вигляді синюшних конгломератів з витонченою та напруженою стінкою. У випадку необхідності діагностична лапароскопія може трансформуватись в хірургічну лікувальну - резекція, перев'язка оваріальних вен.

Селективна оваріокографія, на сьогоднішній день, вважається найбільш об'єктивним методом діагностики. Її виконують шляхом ретроградного контрастування гонадних вен після їх селективної катетеризації через контрлатеральну стегнову або підключичну вену.

Комп'ютерна томографія використовується у випадках, що потребують уточненої діагностики, наперед усе, для вик-

лючення іншої патології органів малого тазу, яка може бути первинною по відношенню до варикозу. Комп'ютерна томографія дозволяє виявити конгломерати варикозно розширених вен в широкій зв'язці матки і навколо яєчників. При посиленні сигналу вдається чітко візуалізувати звивисті, нерівномірно розширені гонадні вени.

**Лікування.** Лікувальна тактика при синдромі венозного повнокрів'я малого тазу, на сьогоднішній день, до кінця не розроблена. У літературі наведені дані про зменшення клінічних проявів захворювання в результаті прийому веноактивних препаратів і неспецифічних протизапальних засобів [Кириєнко и др., 2001; Рымашевский и др., 2000]. Проте в більшості випадків способом вибору залишається хірургічне втручання. При цьому кращі віддалені результати зі зникненням або зменшенням основних проявів захворювання (пелвалгія, дисменорея й ін.) відзначають після двобічної резекції гонадних вен. Висічення вен широкого зв'язки матки й оварієктомія, що застосовувалися раніше, не мали стійкого лікувального ефекту. Із усіх гінекологічних операцій найбільший відсоток позитивних результатів давала гістеректомія. Тим часом, така травматична операція невинуватана, тому що в більшості випадків синдром венозного повнокрів'я малого тазу зустрічається в жінок зі збереженими репродуктивними функціями. Проте всі фахівці, що серйозно займаються проблемою варикозної хвороби вен малого тазу й синдромом тазового повнокрів'я, переконані, що без усунення основної причини цього синдрому - рефлюкса по гонадним венам, будь-яке оперативне або консервативне лікування приречене на невдачу [Мозес, 2005].

В залежності від вираженості патологічного процесу в малому тазі можливе застосування консервативних та хірургічних методів лікування. При варикозній хворобі вен малого тазу 1 або 2 ступеню, як правило використовують консервативні методи лікування (венотоніки, лікувальна фізкультура). У випадку відсутності ефекту від консервативної терапії, або наявності 3 ступеня варикозного розширення вен тазу застосовується хірургічне лікування. Вибір тактики хірургічного лікування залежить від локалізації рефлюкса: перев'язка яєчничкової вени з позаочеревинного доступу, або лапароскопічно, емболізація яєчничкової вени, перев'язка зовнішньої статевої вени, мініфлебектомія вен промежини.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Враховуючи вищезазначене, вважаємо за необхідне подальше проведення наукових досліджень і клінічних спостережень для встановлення впливу гормонально-рецепторних факторів на стінку вен тазу, ролі синдрому дисплазії сполучної тканини у виникненні варикозу вен малого тазу, дослідження етіопатогенетичних механізмів виникнення вторинної гінекологічної патології на фоні вказаного захворювання вен.

Лише чітке розуміння патогенетичних ланок виникнення варикозного розширення вен органів репродуктивної системи дасть можливість виробити адекватні алгоритми діагностики, лікування та профілактики широкого спектру акушерсько-гінекологічної патології, що з ним пов'язана.

### Література

- Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у Женин / Ры-машевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. - Ростов-на Дону, 2000. - 163 с.
- Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза //Флебология /Под. ред. В.С.Савельева. - Москва: Медицина, 2001. - С. 45.
- Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин //Новости медицины и фармации. - 2005 (октябрь-ноябрь). - № 18 (178). - С. 17.
- Эхография в диагностике и контроле за консервативной терапией варикоэза малого таза /Н.В.Рымашевский, А.Е.Волков, А.Ф.Михельсон, М.С.Казарян //Эхография в перинатологии, гинекологии, педиатрии /III Ежегодный сборник научных трудов Украинской Ассоциации врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. - Днепропетровск, 1995. - С. 202-203.
- Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространённая болезнь? //Новости медицины и фармации. - 2005 (май). - №9 (169). - С. 14-16.
- Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы /Пер. с франц. //Rhebiologie, Annales Vasculaires. - 2005. - №2. - P. 155-159 (Fr).
- Lescomb G.H., Ling F.W. Chronie pelvic pain //Med. Clin. North. Am. - 1995. - №9. - P. 1411.
- Smith C.B. Chronic Pelvic Pain: Why Empathy and Listening are the Keys to Diagnosis Consultant. - 1997. - Vol.47. - P. 161-170.

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕНИЯ ВЕН МАЛОГО ТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Жук С.І., Григоренко А.М., Кириченко С.М.**

**Резюме.** В работе приведены последние данные относительно этиопатогенетических механизмов образования, клиники, диагностики и лечения одной из наименее изученных нозологий современной гинекологии - варикозного расширения вен органов репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен малого таза, клиника, диагностика, лечение.

### MODERN CONDITION OF PROBLEMS OF VARICOSE VEINS OF A SMALL PELVIS (LITERATURE REVIEW)

**Zhuk S.I., Grigorenko A.M., Kirichenko S.M.**

**Summary.** In the work it is presented modern data about ethio-pathogenetic mechanisms of development, clinics, diagnostics and treatment one of the less researched disease in present Gynecology - varicose veins of the reproductive organs' system.

**Key words:** varicose veins of a small pelvis, clinics, diagnostics, treatment.

УДК: 616.36-07:616.36-004

### ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С ТА МЕТОДИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Мороз Л.В., Оліпер О.А.**

Кафедра інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У статті на підставі аналізу літературних даних представлені теоретичні концептуальні узагальнення, що стосуються деяких проблем фіброзу печінки.

**Ключові слова:** гепатит С, фіброз, протівірусна терапія.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається складною і актуальною проблемою сучасної гепатології. За даними ВООЗ, за останні 20 років смертність від захворювань печінки зросла в 2 рази [Стельмах, 2006]. Сьогодні на земній кулі 350 млн. хворих вірусним гепатитом С і до 500 млн. його вірусосонів [Кузнецов, Горovenko, 2007]. Вірусне пошкодження печінки в більшості випадків дає старт фібротичним змінам у ній. У значній більшості пацієнтів з ХГС спостерігається довгий прихований період (10-15 років) між НCV інфекцією і виявленням мінімальних ступенів фіброзу [Parkes et al., 2006]. Навіть при латентному перебігу ХГС, за даними різних авторів, в 3-25% випадків виникає морфологічна перебудова тканини печінки з розвитком фіброзного заміщення [Pinzani et al., 2005]. Прогресування фібротичних змін печінки супроводжується підвищенням вірогідності розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. В той час, як мільйони пацієнтів у всьому світі уражені хворобами печінки, що по-

тенційно ведуть до цирозу, вірогідно, що тільки у меншості (близько 25-30%) розвинеться достовірний фіброз чи цироз [Asselah et al., 2005]. Це є особливо актуальним для цирозу печінки, пов'язаного з НCV, чіє поширення набуває піку, як передбачають, між 2010 і 2015 роками. За класичними уявленнями фіброз печінки характеризується надмірним розростанням сполучної тканини в печінці внаслідок повторних і/або довготривалих пошкоджуючих дій на печінку [Pinzani et al., 2005]. Основою утворення фіброзу при ХГС є розростання позаклітинного матриксу (ПКМ) печінки, що в нормі представлений колагенами різних типів з різними не колагеновими компонентами (ламініном, еластином, протеогліканами, фібронектином і ін.). При розвитку фіброзу печінки переважно збільшується склад колагенів I, V, VI типів, ламініну, еластину, протеогліканів [Beaugrand, 2006]. При патоморфологічному дослідженні незмінні печінкові частки окреслені широкими полями фіброзної сполучної тканини, що поши-

### Література

- Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у Женин / Ры-машевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. - Ростов-на Дону, 2000. - 163 с.
- Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза //Флебология /Под. ред. В.С.Савельева. - Москва: Медицина, 2001. - С. 45.
- Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин //Новости медицины и фармации. - 2005 (октябрь-ноябрь). - № 18 (178). - С. 17.
- Эхография в диагностике и контроле за консервативной терапией варикоза малого таза /Н.В.Рымашевский, А.Е.Волков, А.Ф.Михельсон, М.С.Казарян //Эхография в перинатологии, гинекологии, педиатрии /III Ежегодный сборник научных трудов Украинской Ассоциации врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. - Днепропетровск, 1995. - С. 202-203.
- Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? //Новости медицины и фармации. - 2005 (май). - №9 (169). - С. 14-16.
- Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы /Пер. с франц. //Rhebiologie, Annales Vasculaires. - 2005. - №2. - P. 155-159 (Fr).
- Lescomb G.H., Ling F.W. Chronie pelvic pain //Med. Clin. North. Am. - 1995. - №9. - P. 1411.
- Smith C.B. Chronic Pelvic Pain: Why Empathy and Listening are the Keys to Diagnosis Consultant. - 1997. - Vol.47. - P. 161-170.

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕНИЯ ВЕН МАЛОГО ТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Жук С.І., Григоренко А.М., Кириченко С.М.**

**Резюме.** В работе приведены последние данные относительно этиопатогенетических механизмов образования, клиники, диагностики и лечения одной из наименее изученных нозологий современной гинекологии - варикозного расширения вен органов репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен малого таза, клиника, диагностика, лечение.

### MODERN CONDITION OF PROBLEMS OF VARICOSE VEINS OF A SMALL PELVIS (LITERATURE REVIEW)

**Zhuk S.I., Grigorenko A.M., Kirichenko S.M.**

**Summary.** In the work it is presented modern data about ethio-pathogenetic mechanisms of development, clinics, diagnostics and treatment one of the less researched disease in present Gynecology - varicose veins of the reproductive organs' system.

**Key words:** varicose veins of a small pelvis, clinics, diagnostics, treatment.

УДК: 616.36-07:616.36-004

### ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С ТА МЕТОДИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Мороз Л.В., Оліпер О.А.**

Кафедра інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У статті на підставі аналізу літературних даних представлені теоретичні концептуальні узагальнення, що стосуються деяких проблем фіброзу печінки.

**Ключові слова:** гепатит С, фіброз, противірусна терапія.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається складною і актуальною проблемою сучасної гепатології. За даними ВООЗ, за останні 20 років смертність від захворювань печінки зросла в 2 рази [Стельмах, 2006]. Сьогодні на земній кулі 350 млн. хворих вірусним гепатитом С і до 500 млн. його вірусосонів [Кузнецов, Горovenko, 2007]. Вірусне пошкодження печінки в більшості випадків дає старт фібротичним змінам у ній. У значній більшості пацієнтів з ХГС спостерігається довгий прихований період (10-15 років) між НCV інфекцією і виявленням мінімальних ступенів фіброзу [Parkes et al., 2006]. Навіть при латентному перебігу ХГС, за даними різних авторів, в 3-25% випадків виникає морфологічна перебудова тканини печінки з розвитком фіброзного заміщення [Pinzani et al., 2005]. Прогресування фібротичних змін печінки супроводжується підвищенням вірогідності розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. В той час, як мільйони пацієнтів у всьому світі уражені хворобами печінки, що по-

тенційно ведуть до цирозу, вірогідно, що тільки у меншості (близько 25-30%) розвинеться достовірний фіброз чи цироз [Asselah et al., 2005]. Це є особливо актуальним для цирозу печінки, пов'язаного з НCV, чіє поширення набуває піку, як передбачають, між 2010 і 2015 роками. За класичними уявленнями фіброз печінки характеризується надмірним розростанням сполучної тканини в печінці внаслідок повторних і/або довготривалих пошкоджуючих дій на печінку [Pinzani et al., 2005]. Основою утворення фіброзу при ХГС є розростання позаклітинного матриксу (ПКМ) печінки, що в нормі представлений колагенами різних типів з різними не колагеновими компонентами (ламніном, еластином, протеогліканами, фібронектином і ін.). При розвитку фіброзу печінки переважно збільшується склад колагенів I, V, VI типів, ламініну, еластину, протеогліканів [Beaugrand, 2006]. При патоморфологічному дослідженні незмінні печінкові частки окреслені широкими полями фіброзної сполучної тканини, що поши-

роється з порталних просторів, утворюючи картину порталного чи септального фіброзу [Aube et al., 2004]. Фіброз паренхіми печінки характеризується, на відміну від цирозу, відсутністю її регенерації, і обумовлений порушенням відтоку крові по печінковим венам. Найбільш виражений фіброгенез спостерігається при некрозі гепатоцитів і наявності запальної реакції в мезенхімальній тканині, що в першу чергу пов'язано з розвитком вірусних пошкоджень печінки. До менш інтенсивних стимулів розвитку фіброзу відноситься дія алкоголю та розвиток стеатозу. В цих випадках проходить накопичення збільшеної кількості колагену, що і формує фіброз печінки [Бабак, 1999]. При цьому медіаторами індукованої фіброплазії, в першу чергу, являються фібронектин і фактор, активуючий фібробласти. За сучасними уявленнями, розвиток фіброзу печінки не можна пояснити тільки надмірною продукцією компонентів позаклітинного матриксу, скоріше за все він пов'язаний з порушенням рівноваги процесів утворення і деградації компонентів позаклітинного матриксу [Aube et al., 2004]. Основними ферментами, що викликають деградацію міжклітинної речовини, являються матриксні металопротеїнази (ММП). Головний активатор їх - білок плазміні. Виробляють ММП зірчасті клітини печінки. Крім того, вони здатні гальмувати активацію ММП шляхом пригнічення активності плазміну [Bedossa, Dangere, 2003]. Вважається, що в основному розвиток фіброзу печінки зв'язаний з дією вірусів, що призводить до пошкодження судинних стінок внутрішньопечінкових гілок ворітної вени з наступним розвитком імунозапального процесу в перипортальному просторі [Asselah et al., 2005]. Можливо, що виявлені імунологічні порушення зв'язані з довготривалою стимуляцією якимось відповідним агентом або, найбільш вірогідно, з суперагентом. Відмічаються такі клінічні характеристики як предиктори розвитку значного фіброзу, чи нарешті швидкої прогресії до цирозу [Castera, Nezode, 2003]: 1) чоловіча анатомічна стать (для груп віком < 50 років); 2) вік інфекції (вірус генотипу); 3) ожиріння та цукровий діабет; 4) щоденне вживання алкоголю, незалежно від більшості причин гепатоцелюлярного ураження; 5) вміст заліза в печінці; 6) подвійна інфекція ВГС-ВІЛ.

Окрім того, вірогідно, що індивідуальні фактори впливають на деякі аспекти фіброгенного процесу, а саме, різниця в керуванні метаболічним (токсичним) навантаженням, реакції імунної системи на агентів інфекції та аутоантигенів і в управлінні хронічною реакцією загоювання рани, із значно відмінними ступенями прогресії фіброзу для очевидно схожих клінічних характеристик. Хоча фіброгенез є динамічним процесом, ступінь фіброзу визначається спершу біопсією, (а саме: статистична експресія процесу) показує позитивну кореляцію з швидшим прогресуванням в ВГС. При ХГС прогресуючий фіброз печінки переважає над запальними явищами і ступінь фіброзу в печінці безупинно зростає. Для хворих ХГС характерна невисока активність патологічного процесу (за ІГА) при досить високому рівні ступеня фіброзу [Castera, Nezode, 2005].

Запорукою успішної терапії уражень печінки насамперед є виявлення етіології гепатиту, встановлення його ступеня активності та стадії процесу відповідно Лос-Анжелівській класифікації гепатитів та цирозів (1994р). Тому широке застосу-

вання і визнання в клініці знайшов прижиттєвий морфологічний метод дослідження - пункційна біопсія.

Під пункційною біопсією печінки розуміють взяття фрагменту (біоптату) тканини печінки з живого організму. З клінічної точки зору біопсія печінки все ще розглядається як "золотий стандарт" для підтвердження клінічного діагнозу, для оцінювання ступеню некрозапальних та фібротичних змін в печінці, можливого супутнього процесу захворювання і проведення терапевтичного втручання. Морфологічна оцінка біоптату печінки дозволяє встановити: прогноз (відомі гістологічні маркери того чи іншого захворювання); активність процесу в печінці (розрахунок індексу гістологічної активності); ступінь хронізації процесу в печінці, тобто стадію (розрахунок індексу ступеня фіброзу); ефективність терапії (при кількісній оцінці зміни індексів гістологічної активності і ступінь фіброзу); прогноз [Fartoux et al., 2005].

Однак, при біопсії печінки завжди зберігається ризик розвитку важких ускладнень та деякі обмеження, що включають помилку вибіркового дослідження і високу варіативність внутрішнього спостереження [Фадєєнко, 2000]. Нещодавно італійські вчені зробили критичний огляд літератури відносно використання біопсії печінки для визначення стадії і ступеня захворювання печінки [Beaugrand, 2006]. Вони припускають, що в області доказової медицини використання і інтерпретація біопсії печінки дуже часто є недостатньою при неприйнятних методологічних лімітах, і зразок біопсії в 2 см. чи більше, що вміщує щонайменше 11 повних порталних трактів повинен розглядатись як надійний для адекватного визначення стадії гістологічної активності і ступеня фіброзу захворювання [Стельмах, 2006].

До переваг індексу гістологічної активності (ІГА) відноситься простота його застосування. До недоліків - можливість суб'єктивізму при оцінці морфологічних змін, а також той факт, що 4 компонент цієї системи (фіброз) в більшій мірі відображає не активність, а стадію захворювання (ступінь хронізації) [Громашевська, 2004]. Для визначення тактики ведення пацієнта необхідно знати індекс ступеня фіброзу печінки, що може бути мінімальним, помірним, вираженим, і в кінці кінців початком цирозу. Ступінь активності і швидкість формування фіброзу мають відповідні особливості при гепатитах різної етіології. Так, хоч і з часом реплікація вірусу гепатиту С не змінюється, цьому ураженню властива більш низька активність процесу. Разом з тим, у 40% хворих ХГС над запаленням переважає виражений фіброз. Тому, не дивлячись на невисоку активність, ХГС часто трансформуються в цироз печінки [Ивашкин, Воликовский, 2006].

Біопсія печінки є недостатньою для забезпечення все більш і більш різко вираженої потреби для швидкого, безпечного і здатного до повторення інструменту для контролю фіброгенетичної прогресії і особливо ефективності запропонованих терапевтичних режимів. Існують різні способи морфологічної оцінки вираженості фіброзних змін в тканині печінки. В клінічній практиці широко застосовують напівкількісну оцінку фіброзу, а саме системи (METAVIR, Knodell, Ishak) [Кузнецов, Горovenko, 2007]. Крім існуючих морфологічних методів, що дозволяють підтвердити діагноз фіброзу, в останні роки

розроблено неінвазивні методи оцінки його активності. Вони дають змогу визначити тенденцію фіброзу до стабілізації, інволюції чи прогресування [Шульпекова, 2004]. При цьому біопсія печінки і сироваткові маркери порівнюють різні речі: сироваткові параметри характеризують динамічні процеси в печінці, в той час, як біопсія характеризує фібротичний прояв у фіксований час [Fartoux et al., 2005]. Іншими словами, в печінці може проходити високоактивний фібротичний процес, хоча фібротична тканина ще не розвинута. Навпаки, в печінці можуть бути великі скупчення фібротичної тканини, але фібротична активність - тимчасово призупинена. Ідеальний сироватковий маркер фіброзу печінки повинен забезпечуватись такими особливостями: 1) специфічність печінки; 2) чутливістю до фіброгенезу; 3) відомий період напіврозкладу; 4) відомий шлях екскреції; 5) синтез при джерелі ідентифікованої клітини; 6) вимірюваність чутливими, репродуктивними і швидкими методологіями [Halfon et al., 2005].

Серологічні методи діагностики вірусних гепатитів не визначають рівень та ступінь фіброгенезу. На даний час не існує спеціальних тестів для точного визначення проміжних стадій фіброзу. Сироваткові показники фіброзу, що активно вивчаються в останні роки: сироватковий рівень гіалуронової кислоти, про-колаген III типу, N-термінальний пептид про-колагену III, ламінін, колаген IV типу, матриксні металопротеїнази 2 та 9, тканинні інгібітори металопротеїнази 1 та 2, трансформуючий фактор росту-бета-1, фактор росту сполучної тканини, тромбоцитарний фактор росту відображають лише тенденцію розвитку фіброзу. Аналіз алгоритмів, що об'єднують гіалуронову кислоту, колаген IV, колаген VI ламінін, аміно-термінальний (кінцевий) пептид, інгібітор тканин металопротеїнази 1 і матриксової металопротеїнази 2 (MMP-2), в порівнянні з алгоритмом дискримінаційного показника, дозволило чітко диференціювати "легкий фіброз" (F1-F2) та "значний фіброз" (F3-F4). На закінчення, на сучасному етапі технологічного розвитку визначення ступеня фіброзу відіграє важливу роль в діагностиці прогресуючого фіброзу печінки і може бути значною допомогою тоді, коли клінічні і гістологічні знахідки є сумнівними. Проте, з практичної точки зору потрібно диференціювати ступені прогресуючого фіброзу з F3/F4 і так далі, а саме, коли у пацієнта починає розвиватись клінічно відповідна ворітна гіпертензія чи відповідні ускладнення. Додатково, для правильної інтерпретації потрібен досвідчений патолог, так як часто існують невідповідності в діагностиці у пацієнтів з необширним фіброзом. Багато років тому це призвело до тестування параметрів крові, для того, щоб мати можливість визначити фіброз печінки. Спершу увагу було приділено екстрамолекулярним матричним компонентам та концентрації сироватки цих з'єднань. На жаль, ця спроба була частково невдалою, через кілька причин: а) немає специфічного типу колагену; б) концентрація сироватки в цих з'єднаннях залежить від ступеня деградації, яка може бути послабленою в різних умовах, таких як ниркова недостатність чи холестази; с) концентрація сироватки відображає їх активний метаболізм більш ніж постійна кількість в печінці, через це можна сказати, що вони більше відображають фіброгенез і фіброліз, аніж сам фіброз. Більш того колаген 1, який є ознакою для встановлення фіброзу пе-чінки -

занадто поширений, щоб розглядатись маркером хвороби печінки. Сироваткові маркери можуть визначати фіброз у 35% відсотків пацієнтів, але не можуть диференціювати надійно ступені фіброзу. Деякі дослідження використовували контингент населення (інше захворювання, вживання алкоголю) для того, щоб отримати і оцінити обстеження маркерів чи внутрішній дійсний контингент (де пацієнти були відібрані з групи просто для навчальних досліджень). Третім і найбільш сучасним кроком є визначення фіброзу печінки шляхом вимірювання її щільності. Нещодавно, був запропонований неінвазивний медичний прилад, робота якого ґрунтується на транзиторній еластографії, який називається фіброскан, здатний записувати простий параметр, швидкість зрізання хвиль у печінці та перевести їх в еластичність. Техніка - занадто сучасна для того, щоб бути вірно оціненою у більшості клінічних ситуаціях. Але сучасна зацікавленість, що оточує фіброскан, дає нам надію, що все більше і більше різних даних незабаром будуть у нашому розпорядженні. Ось, що уже запропоновано зараз: а) він досягає вірного вимірювання еластичності печінки більше ніж у 90% пацієнтів; в) оцінки його залежать від поширення фіброзу і є високо співвідносними до площі фіброзу, вимірюного морфометрично; с) він більш точний ніж більшість кров'яних індексів для діагностики фіброзу та цирозу; д) його якості щодо відбору пацієнтів з ХГС з верхнім рахунком Metavir [Пинциани, 2004].

В останні роки велику увагу приділено пошуку препаратів, що здатні гальмувати утворення в печінці колагену або забезпечувати розсмоктування вже синтезованого колагену. Для стимулювання процесів фіброзування при ХГС необхідним моментом є захист печінки від ушкодження. Щоб запобігти некрозу гепатоцитів, застосовують антиоксиданти та мембрано- і гепатопротектори [Wyatt, Baker, 2004]. Проти-вірусна терапія при ХГС призводить не тільки до зменшення запальних реакцій в паренхімі печінки, але й до регресії фіброзних змін. На теперішній час "золотим стандартом" проти-вірусної терапії вважається застосування комбінації пегельованих інтерферонів та рибавірину від 24 до 48 тижнів, в залежності від генотипу вірусу [Fartoux et al., 2005]. Інтерферони здатні пригнічувати активність зірчастих клітин, зменшувати колагенутворення і накопичення протейнів позаклітинного матриксу. Порівняльний аналіз використання нуклеозидних аналогів (рибавірин, ламівудин) для ХГС показав, що їх призначення в комбінації з препаратами інтерферону дає високий процент регресії запальних змін в печінці з застугненням сероконверсії, ніж при проведенні монотерапії інтерферонами [Castera, Vergniol, 2005]. Зменшення запальних змін в печінці сприяє регресії фіброзоутворення. В дослідженнях G.W. McCaughan з співавторами (2000) показано, що ступінь вираженості інфільтрації має пряме відношення до фіброгенезу. Існує прямий зв'язок між ступенем запальних змін в печінці і швидкістю формування фіброзу. Встановлено, що препарати з протизапальним ефектом, можуть викликати регресію фіброзних змін. Проте в даний час фіброз важко піддається лікуванню. Тому важливим є напрямком, спрямований на розробку та впровадження нових препаратів, що мають антифібротичну активність [Ziol,

Handra-Luca, 2004]. З того часу як фіброгенний процес є, в своєму розумінні, компенсаторний феномен, націлений на підтримання достатньої цілісності тканини, було б помилково спробувати лікувати фіброгенні клітини лише антифібротичними ліками, як тільки стануть доступними деякі ефективні компоненти для клінічного використання. Вплив на фіброгенез відмічено у різних вазоактивних субстанціях. До цієї групи можна віднести вазоконстриктори (ангіотензин II, альдостерон, ендотелін -1) та вазоділататори (простагландини та окис азоту). Найбільш яскраво такі властивості проявляються у ангіотензину II, який впливає на мітотичну активність зірчатих клітин, який сприяє прогресуванню фіброзу. В ряді досліджень показаний хороший антифіброзний ефект препаратів, які інгібують синтез простагландинів II (антагоніст рецептора ангіотензину II), наприклад, лозартан. Відомо, що він являється універсальним ростовим фактором. Виходячи з цього, протівірусна терапія і антагоніст рецептора ангіотензину II лозартан діють однонаправлено і сприяють зменшенню кількості активованих зірчатих клітин у хворих ГС. В майбутньому винайдення та вивчення нових антифібротичних препаратів повинно відповідати таким вимогам [Pinzani et al., 2005]: 1) препарат повинен діяти безпосередньо на активовані зірчаті

клітини печінки, а не на клітини інших органів; 2) препарат не повинен виявляти своєї дії на зірчаті клітини, які знаходяться в спокої; 3) ділянка застосування - тільки тканина печінки, де проходять процеси активного фіброгенезу; 4) в препаратів не повинно бути негативної дії на імунну систему, в тому числі і на клітини ретикулоендотеліальної системи; 5) призначення антифібротичної терапії повинно базуватись на їх безпеці і відсутності побічних дій для печінки.

Рішення цих задач дасть можливість клініцистам ефективно лікувати хронічні захворювання печінки, попереджуючи їх прогресування.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

Таким чином, результати багаточисленних експериментальних досліджень дають всі підстави надіятись на отримання в недалекому майбутньому ефективних антифібротичних препаратів. В той час, як дослідження в цьому напрямку продовжуються, на сьогоднішній день головна задача клініциста полягає насамперед в ранній діагностиці фіброзу печінки і своєчасному і вірному лікуванні основного захворювання.

### **Література**

- Бабак О.Я. Хронічні гепатити. - К.: Білі-Інформ, 1999. - 208 с.
- Громашевська Л.Л. Порушення метаболічних процесів у позаклітинному матриксі, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки: маркери його в сироватці крові хворих на ХГС //Лабораторна діагностика. - 2004. - №4. - С. 11-17.
- Ивашкин Л.Я. Воликовский Е.В. Первый российский опыт неинвазивной диагностики фиброза печени с помощью аппарата "Фиброскан" //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т.16, №6. - С. 65-69.
- Кузнецов А.В. Горовенко Н.А. Место и роль серологических маркеров фиброза в диагностике и лечении ХГС //Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. - 2007. - №3. - С. 35-39.
- Пинциани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - Т.12, №5. - С. 4-10.
- Стельмах В.И. Рациональная терапия хронического гепатита С. Альтернативные возможности //Врач. - 2006. - №2. - С. 57-62.
- Фадеев Г.Д. Типи фіброзування як кінцеві реакції хронічних вірусних гепатитів //Сучасна гастроентерологія і гематологія. - 2000. - №1. - С. 55-60.
- Шульпекова Ю.О. Фиброгенез и хронические болезни печени /Симпозиум "Фиброз печени". - Москва, 22-24 марта 2004г. - С. 4-10.
- Accucaracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus / Halfon P., Bourliere M., Penaranda G. et al. /Comp. Hepatol. - 2005. Vol.4. - P. 6.
- Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? //Journal of Hepatology. - 2006. - Vol.44. - P. 444-445.
- Bedossa P. Dangere D. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C //Hepatology. - 2003. - Vol.38. - P. 1449-1457.
- Castera L. Hezode C. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies //Gut. - 2003. - Vol.52. - P. 288-292.
- Castera L. Vergniol J. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C //Gastroenterology. - 2005. - Vol.128. - P. 343-350.
- Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C / Fartoux L., Chazouilleres O., Wendum D. et al. //Hepatology. - 2005. - Vol.41. - P. 82-87.
- Liver gene expression signature of mild fibrosis in patients with chronic hepatitis C /Asselah T., Bieche I., Laurendeau I. et al. //Gastroenterology. - 2005. - Vol.129. - P. 2064-2075.
- New Doppler ultrasound signs improve the non-invasive diagnosis of cirrhosis or severe liver fibrosis /Aube C., Winkfield B., Oberti A. et al. //Eur. O. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - Vol.16. - P. 743-751.
- Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C / J.Parkes, I.N.Guha, P.Roderick, W.Rosenberg //Journal of Hepatology. - 2006. - Vol.44. - P. 462-474.
- Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management //Journal of Hepatology. - 2005. - Vol.42. - P. 22-36.
- Wyatt J., Baker H. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C //J. Clin. Pathol. - 2004. - Vol.57. - P. 402-406.
- Ziol M., Handra-Luca. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C //Hepatology. - 2003. - Vol.38. - P. 1449-1457.

### **ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Мороз Л.В., Олипер Е.А.**

**Резюме.** В статье на основании анализа литературных данных представлены теоретические концептуальные обобщения, касающиеся некоторых проблем фиброза печени.

**Ключевые слова:** гепатит С, фиброз, протівірусна терапія.

FORMING PECULIARITIES OF THE LIVER FIBROSIS IN CASE OF CHRONIC HEPATITIS C AND METHODS OF ITS TREATMENT (THE LITERATURE REVIEW)

Moroz L.V., Oliper E.A.

**Summary.** Based on the analysis of literature data theoretic conceptual generalizations of some problems of the liver fibrosis are disposed.

**Key words:** hepatitis C, fibrosis, antiviral therapy.

УДК: 616.155.194:616-002:616.34-071-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ ТА ХВОРОБИ КРОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Півторак К.В.**

Кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Україна, 21018)

**Резюме.** В статті наведені дані літератури про механізми формування синдрому анемії в процесі розвитку неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона. Наводяться відомості про дефіцит заліза, недостатність вітамінів В12 та фолієвої кислоти (через погіршення всмоктування в кишечнику і через антагонізм фолієвої кислоти з препаратами базисної терапії, такими, як сульфасалазин, аміносаліцилова кислота), а також аутоімунний гемоліз еритроцитів. Обговорюється роль прозапальних цитокінів, реактивного кисневого метаболізму та дії окислу азоту. Звертається увага на розвиток анемії хронічного захворювання при запальних захворюваннях кишечника.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, анемія, патогенез.

Анемія визнана як ключовий симптом запальних захворювань кишечника (ЗЗК) [Gasche et al., 2004]. В деяких випадках першою діагностичною ознакою неспецифічного виразкового коліту (НВК) та хвороби Крона (ХК) була анемія [Никитина, 2002; Dubscenco et al., 2006]. Порівняно з іншими проявами хвороби, як наприклад артрит [Родонежская, 2005] або остеопороз [Бойко та ін, 2007], вивченню анемії при ЗЗК приділена недостатня увага. При середній та важкій формах НВК завжди присутній анемічний синдром [Звягинцева, Чернобай, 2008].

Зниження концентрації гемоглобіну викликає потенційно небезпечну гіпоксію в життєво важливих органах або тканинах, не дивлячись на ініціацію дії компенсаторних механізмів. Найбільш важливим з них є перерозподіл крові з тканин резистентних до гіпоксії, таких як шкіра і нирки, в органи, чутливі до кисню, такі як серце та головний мозок. Це викликає характерну для анемії блідість, а в нирках ініціюється продукція еритропоєтину (ЕПО) та у свою чергу продукція нових еритроцитів. Крім того, гіпоксія викликає підвищення кардіопульмональної активності з підвищенням швидкості пульсу і прискорене дихання. Клітинний метаболізм також міняється при важкій анемії, при цьому аеробний гліколіз заміщає оксидативні шляхи. Зменшення синтезу міоглобіну приводить до м'язової гіпотонії та дистрофії. Виснаження клітинних ферментів, що беруть участь в основних видах обміну, приводить до порушення трофіки клітин і тканин, їх дегенеративних змін.

Чинниками анемії при ЗЗК є дефіцит заліза, викликаний накопиченням прозапальних цитокінів; недостатність всмоктування вітаміну В12 на фоні діареї та у хворих після оперативного лікування; дисбактеріоз; пригнічення кров'яного ростка при лікуванні сульфасалазопрепаратами [Звягинцева, Сергієчко, 2004].

До типових гематологічних відхилень при ЗЗК відносять залізодефіцитну анемію унаслідок невеликих, але частих і тривалих прихованих крововтрат. При термінальному ілеїті часто розвивається В12-дефіцитна та фолієводефіцитна анемія унаслідок порушення всмоктування та синтезу вітаміну В12 і фолатів в клубовій кишці. Серед симптомів, що рідко виявляються, описані аутоімунна гемолітична анемія та тромбоцитопенія, мієлодисплазія [Кушнір, 2007]. На думку багатьох вчених [Gasche, 2000; Wilson et al., 2004] анемія при ЗЗК складна та представляє специфічний приклад комбінації залізодефіцитної анемії (ЗДА) та анемії хронічного захворювання (АХЗ).

Патогенез анемії на сьогодні до кінця не з'ясований. Механізми розвитку анемії при ЗЗК різноманітні, які включають дефіцит заліза, недостатність вітамінів В12 та фолієвої кислоти (через погіршення всмоктування в кишечнику і через антагонізм фолієвої кислоти з препаратами базисної терапії при ЗЗК, такими, як сульфасалазин, аміносаліцилова кислота). Можливий аутоімунний гемоліз еритроцитів. Також розвиток анемії при ХК і НВК зв'язують з надмірним утворенням цитокінів - чинника некрозу пухлини, інтерферону, інтерлейкіну-1, трансформуючого чинника росту, причому ступінь анемії при НВК корелює із здатністю моноцитів виділяти *in vitro* ІЛ=1 $\beta$ .

З вище перерахованого видно, що анемія при ЗЗК має неоднорідний характер і являє собою сукупність залізодефіцитної [Niv et al., 2005], В12- фолієводефіцитної, анемії хронічного захворювання та аутоімунної анемії. На сьогодні не існує даних, які б відображали наскільки часто зустрічається кожен вид анемії.

Останнім часом особливу увагу дослідників привертає концепція імунопатогенезу хронічних ЗЗК. Можна визнати доведеним, що при ХК підвищується місцеве вироблення

FORMING PECULIARITIES OF THE LIVER FIBROSIS IN CASE OF CHRONIC HEPATITIS C AND METHODS OF ITS TREATMENT (THE LITERATURE REVIEW)

Moroz L.V., Oliper E.A.

**Summary.** Based on the analysis of literature data theoretic conceptual generalizations of some problems of the liver fibrosis are disposed.

**Key words:** hepatitis C, fibrosis, antiviral therapy.

УДК: 616.155.194:616-002:616.34-071-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ ТА ХВОРОБИ КРОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Півторак К.В.**

Кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Україна, 21018)

**Резюме.** В статті наведені дані літератури про механізми формування синдрому анемії в процесі розвитку неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона. Наводяться відомості про дефіцит заліза, недостатність вітамінів В12 та фолієвої кислоти (через погіршення всмоктування в кишечнику і через антагонізм фолієвої кислоти з препаратами базисної терапії, такими, як сульфасалазин, аміносаліцилова кислота), а також аутоімунний гемоліз еритроцитів. Обговорюється роль прозапальних цитокінів, реактивного кисневого метаболізму та дії окислу азоту. Звертається увага на розвиток анемії хронічного захворювання при запальних захворюваннях кишечника.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, анемія, патогенез.

Анемія визнана як ключовий симптом запальних захворювань кишечника (ЗЗК) [Gasche et al., 2004]. В деяких випадках першою діагностичною ознакою неспецифічного виразкового коліту (НВК) та хвороби Крона (ХК) була анемія [Никитина, 2002; Dubscenco et al., 2006]. Порівняно з іншими проявами хвороби, як наприклад артрит [Родонежская, 2005] або остеопороз [Бойко та ін, 2007], вивченню анемії при ЗЗК приділена недостатня увага. При середній та важкій формах НВК завжди присутній анемічний синдром [Звягинцева, Чернобай, 2008].

Зниження концентрації гемоглобіну викликає потенційно небезпечну гіпоксію в життєво важливих органах або тканинах, не дивлячись на ініціацію дії компенсаторних механізмів. Найбільш важливим з них є перерозподіл крові з тканин резистентних до гіпоксії, таких як шкіра і нирки, в органи, чутливі до кисню, такі як серце та головний мозок. Це викликає характерну для анемії блідість, а в нирках ініціюється продукція еритропоєтину (ЕПО) та у свою чергу продукція нових еритроцитів. Крім того, гіпоксія викликає підвищення кардіопульмональної активності з підвищенням швидкості пульсу і прискорене дихання. Клітинний метаболізм також міняється при важкій анемії, при цьому аеробний гліколіз заміщає оксидативні шляхи. Зменшення синтезу міоглобіну приводить до м'язової гіпотонії та дистрофії. Виснаження клітинних ферментів, що беруть участь в основних видах обміну, приводить до порушення трофіки клітин і тканин, їх дегенеративних змін.

Чинниками анемії при ЗЗК є дефіцит заліза, викликаний накопиченням прозапальних цитокінів; недостатність всмоктування вітаміну В12 на фоні діареї та у хворих після оперативного лікування; дисбактеріоз; пригнічення кров'яного росту при лікуванні сульфасалазопрепаратами [Звягинцева, Сергієчко, 2004].

До типових гематологічних відхилень при ЗЗК відносять залізодефіцитну анемію унаслідок невеликих, але частих і тривалих прихованих крововтрат. При термінальному ілеїті часто розвивається В12-дефіцитна та фолієводефіцитна анемія унаслідок порушення всмоктування та синтезу вітаміну В12 і фолатів в клубовій кишці. Серед симптомів, що рідко виявляються, описані аутоімунна гемолітична анемія та тромбоцитопенія, мієлодисплазія [Кушнір, 2007]. На думку багатьох вчених [Gasche, 2000; Wilson et al., 2004] анемія при ЗЗК складна та представляє специфічний приклад комбінації залізодефіцитної анемії (ЗДА) та анемії хронічного захворювання (АХЗ).

Патогенез анемії на сьогодні до кінця не з'ясований. Механізми розвитку анемії при ЗЗК різноманітні, які включають дефіцит заліза, недостатність вітамінів В12 та фолієвої кислоти (через погіршення всмоктування в кишечнику і через антагонізм фолієвої кислоти з препаратами базисної терапії при ЗЗК, такими, як сульфасалазин, аміносаліцилова кислота). Можливий аутоімунний гемоліз еритроцитів. Також розвиток анемії при ХК і НВК зв'язують з надмірним утворенням цитокінів - чинника некрозу пухлини, інтерферону, інтерлейкіну-1, трансформуючого чинника росту, причому ступінь анемії при НВК корелює із здатністю моноцитів виділяти *in vitro* ІЛ=1 $\beta$ .

З вище перерахованого видно, що анемія при ЗЗК має неоднорідний характер і являє собою сукупність залізодефіцитної [Niv et al., 2005], В12- фолієводефіцитної, анемії хронічного захворювання та аутоімунної анемії. На сьогодні не існує даних, які б відображали наскільки часто зустрічається кожен вид анемії.

Останнім часом особливу увагу дослідників привертає концепція імунопатогенезу хронічних ЗЗК. Можна визнати доведеним, що при ХК підвищується місцеве вироблення

антитіл і виявляється зрушення співвідношення секреції IgG і IgA у бік збільшення продукції IgG. Підвищення місцевого вироблення антитіл здатне опосередкувати ефекторні функції (активацію комплементу, клітинну цитотоксичність). У активації В-лімфоцитів і контролі їх функції беруть участь велика кількість різних чинників: виділення визначених цитокінів, взаємодія з Т-клітинами і т.д. Крім того, відсутність проліферативної відповіді Т-клітин імунної системи, асоційованої із слизовою оболонкою, може служити підтвердженням їх регіональної супресії. Таким чином, запалення супроводжується закономірним залученням в процес різних компонентів імунної системи слизової оболонки кишки. Останнім часом також активно обговорюється питання про роль васкуліту в патогенезі даного захворювання [Сергиєнко, 2004].

Існують повідомлення про порушення процесів вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту (АОЗ) і стану системи імунітету при захворюваннях кишечника, однак вони розрізнені та суперечливі. Деякими авторами [Пасиєшвили, 2002; Звягінцева, Гріднева, 2005] встановлено, що дисбаланс процесів ПОЛ - АОЗ як в крові, так і в тканинах товстої кишки, призводить до порушень мембранної архітектоники, зниження активності клітин та зміни їх структури, що є чинником розвитку та підтримки патологічного процесу в кишечнику. Активація процесів ПОЛ та пригнічення системи АОЗ, в свою чергу, значно погіршує стан системи імунного захисту організму.

Стосовно патогенезу ЗДА у хворих на ЗЗК, то його ланками є мікрокровотечі, пов'язані з ушкодженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), порушення всмоктування заліза з ШКТ [Lakatos et al., 2003; Revel-Vilk et al., 2000], через запалення слизової оболонки шлунка та кишечника, недостатнє надходження заліза з їжею тощо [Lomer et al., 2004]. Разом з тим, багато авторів спостерігали при ЗЗК не тільки втрати заліза, а й зменшення еритропоезу як результат дії прозапальних цитокінів, реактивного кисневого метаболізму та дії окислу азоту [Belluzzi et al., 2007].

При зниженні рівня заліза в сироватці та кількості його в кістковому мозку порушується процес включення заліза в гем на кінцевих етапах синтезу гемоглобіну, що відбувається в нормобластах кісткового мозку. Нормобласт поволі досягає критичної маси, необхідної для його ділення, або ділиться передчасно, утворюючи неповноцінні дрібні (мікроцити) і такі, що містять мало гемоглобіну (гіпохромні) еритроцити. Знижуються добовий еритропоез і його ефективність.

Сидеропенія, що особливо тривало існує, порушує не тільки утворення гемоглобіну, але й міоглобіну, а також цілого ряду тканинних ферментів, що містять залізо (цитохроми, пероксидази, хромоксидази, піролази, каталази), які забезпечують транспорт кисню й електронів, руйнування перекисних з'єднань, окислювально-відновні процеси в клітинах, а також всмоктування самого заліза. При цьому особливо значно порушується функція постійно регенеруючих бар'єрних тканин і мембран. Так, атрофічні процеси, що розвиваються в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, знижують рівень ферментоутворення та місцевий імунний захист, що призводить до формування важкої ентеропатії, аж до синдро-

му мальабсорбції. Метаболізм клітин змінюється, розвиваються змішаний (гемічний і тканинний) ацидоз, мікроциркуляторні та трофічні розлади. Порушується окислювальне фосфорилування в клітинах ЦНС. Знижується клітинний імунітет. Не менше значення мають латентний дефіцит заліза, тривала сидеропенія, при якій не відбувається зниження рівня гемоглобіну периферичної крові, але в наявності всі клінічні прояви анемії. Тотальне ураження органів і тканин на клітинному рівні виражається в поліморфній і малоспецифічній клінічній картині залізодефіцитної анемії, точніше - хронічної сидеропенії [Cronin, Shanahan, 2001].

Що стосується АХЗ, то літературні дані носять суперечливий характер. Очевидно, це пов'язано зі значною поширеністю цієї патології. Адже АХЗ супроводжує не тільки ЗЗК, а цілий ряд хронічних патологічних станів, зокрема, тривалий інфекційний процес, дифузні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, хронічну серцеву недостатність, хронічні захворювання нирок з нирковою недостатністю та інші хронічні захворювання. Навіть з цього переліку видно, що носячи спільні риси, АХЗ при усіх цих захворюваннях, очевидно, має відмінні механізми розвитку [Brgon et al., 2001].

За даними більшості авторів, анемія хронічного захворювання (АХЗ) при ЗЗК розвивається внаслідок тривалого автоімунного запального процесу з провідним її патогенетичним чинником - високим вмістом прозапальних цитокінів в плазмі крові, які справляють негативний вплив на процеси еритропоезу [Papadaki et al., 2002]. На думку Papadaki та співавторів [Papadaki et al., 2002], серед цитокінів основну роль відіграє ТНФ-альфа, високий рівень якого зареєстровано не лише в синовіальній рідині чи крові, але й в кістковому мозку. Підвищена продукція ТНФ-альфа в кістковому мозку асоціюється з апоптичним виснаженням гемопоетичних клітин-попередників [Papadaki et al., 2002].

Згідно сучасним уявленням, в основі АХЗ лежить іммуноопосередкований механізм: цитокіни та клітини ретикулоендотеліальної системи викликають зміни в гомеостазі заліза, проліферації еритроїдних попередників, продукції еритропоетину і тривалості життя еритроцитів [Weiss, Goodnough, 2005].

Основним джерелом заліза для синтезу гема в еритробластах є залізовмісні макрофаги або сидерофаги, які отримують залізо із старих еритроцитів, що фагоцитуються, або від циркулюючого в крові залізовмісного білка трансферину. При хронічних захворюваннях відбувається активація гіперплазованої системи мононуклеарних фагоцитів (макрофагів), при якій посилюється їх фагоцитарна активність і блокується здатність передачі заліза еритробластам [Соломатина, 1999].

Послідовними ланками цього механізму є активація під впливом інфекції,

Аутоімунна дизрегуляція Т-клітин і моноцитів при ЗЗК приводить до гіперпродукції в ході імунної реакції цитокінів - інтерферон- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10 [Kulnigg, Gasche, 2006]. Останніми роками в експерименті показано, що в результаті дії ІЛ-6 і ліпополісахариду підвищується продукція в печінці острофазового білка гепсидину, який інгібує абсорбцію заліза в дванадцятипалій кишці. Інтерферон- $\gamma$  і ліпополісахарид здатні підвищувати експресію на макрофагах транс-

портера двовалентних металів-1 і стимулюють захоплення цими клітинами двовалентного заліза ( $Fe^{2+}$ ). ІЛ-10 регулює експресію трансферинових рецепторів і підвищує надходження через ці рецептори в моноцити пов'язаного з трансферином заліза. Крім того, захоплення активованими макрофагами і деградація постарілих еритроцитів для реутилізації заліза посилюється ФНП- $\alpha$  через пошкодження еритроцитарних мембран і стимуляцію фагоцитозу [Weiss, Goodnough, 2005].

Інтерферон- $\gamma$  і ліполісахарид пригнічують експресію макрофагами транспортера заліза ферропортина, таким чином інгібуючи експорт заліза з макрофагів - процес, на який також впливає гепсидин. В той же час ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, 6 і 10 індують експресію феритину і стимулюють зберігання і ретенцію заліза в макрофагах. В цілому ці процеси ведуть до зниження концентрації заліза в циркуляції і таким чином лімітують доступне для використання еритроцитарними попередниками залізо [Казюкова і др., 2006].

Відкриття гепсидину - залізорегулюючого гострофазного білка - дозволило багато в чому прояснити зв'язок між імунним механізмом порушення гомеостазу заліза і розвитком АХЗ: саме через посилення синтезу в печінці гепсидину під впливом запальних стимулів, головним чином ІЛ-6, відбуваються зниження абсорбції заліза в кишечнику і блокування вивільнення заліза з макрофагів.

З'явилися також дані про те, що на транспорт заліза феропортином впливає гепсидин, оскільки при зміні структури гепсидину його деривати, не здатні зв'язуватися з феропортином, викликали анемію в організмі при надлишку заліза в кишечнику [Nemeth et al., 2003]. Гепсидину відводиться роль ключового посередника між розвитком анемії та прогресуванням запалення. Необхідно ретельно диференціювати анемію, що викликається дійсним дефіцитом заліза, від АХЗ [Clark, 2008]. Найбільш важливою відмінністю є дуже високі значення гепсидину, що виявляються при АХЗ [Roy et al., 2007; Weiss, Theurl, 2008], що служить диференціально-діагностичною ознакою [Kemna et al., 2008].

Збільшення кількості заліза в організмі веде до стимуляції синтезу гепсидину, що знижує абсорбцію заліза в кишечнику і зменшує його транспорт в циркуляцію. У свою чергу, зменшення абсорбції заліза в кишечнику веде до зменшення синтезу гепсидину в печінці та, за принципом зворотного зв'язку, до відновлення захоплення заліза з їжі та кишечника [Park et al., 2001; Kluver et al., 2002; Ganz, 2004].

Дизрегуляція гомеостазу заліза веде до подальшої недостатності доступного для еритроїдних попередників заліза, ослаблення проліферації цих клітин унаслідок негативного впливу на них порушення біосинтезу гема.

Одним з механізмів зниження рівня гемоглобіну при системних запальних захворюваннях є розвиток гострого пошкодження легень, що сприяє мобілізації гемового заліза та прогресуванню запалення з наступним розвитком гострих нападів хвороби [Lagan et al., 2008].

Серед механізмів, що лежать в основі цих порушень, розглядають цитокінову індукцію апоптозу, придушення експресії на клітинах-попередниках рецепторів до еритропоетину, ослаблення утворення і біологічної активності ЕПО та змен-

шення експресії інших гематопоетичних чинників, наприклад, стоволово-клітинного. Крім того, цитокіни створюють пряму токсичну дію на еритроїдні попередники шляхом продукції лабільних вільних радикалів (оксиду азоту або супероксид-аніону) навколишніми макрофагоподібними клітинами.

Еритропоетин надає центральний регулюючий вплив на проліферацію еритроїдних клітин. На відміну від здорових і від хворих ЗДА, у яких експресія ЕПО зворотно пропорційна ступеню оксигенації тканин і рівню гемоглобіну, у хворих АХЗ продукція ЕПО неадекватна ступеню анемії. Цитокіни ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  прямо інгібують продукцію ЕПО *in vitro*, що імовірно обумовлене утворенням під впливом цитокінів реактивних кисневих радикалів.

Відповідь еритроїдних попередників на ЕПО знаходиться в зворотному співвідношенні з тяжкістю ЗЗК і кількістю циркулюючих цитокінів: при високій концентрації інтерферону- $\gamma$  або ФНП- $\alpha$  потрібно значно більше ЕПО, щоб відновити формування еритроїдних колонієформуючих одиниць. Спостерігається прямий зв'язок між ступенем АХЗ і тяжкістю ЗЗК.

Найбільш важливою ланкою в розвитку АХЗ є низька продукція еритроцитів, яка не компенсує укорочення періоду їх життя, тобто відносна недостатність еритропоезу. Вважається, що причиною цієї недостатності є дефект мобілізації заліза з клітин макрофагальної системи. Відмінними рисами анемії у даних груп пацієнтів є: низькі рівні сироваткового заліза, ЗЗЗП, низьке насичення трансферину та присутність адекватних запасів заліза, вимірних або по сироватковому феритину, або по дослідженню кісткового мозку. ІЛ-1 здатний збільшувати продукцію феритину, який може діяти як "пастка" для заліза, яке інакше могло б бути доступне для еритропоезу. Іншим механізмом, який може викликати порушення метаболізму заліза, є зміна трансферинових рецепторів на еритроїдних клітинах. Еритробласти при цьому мають зниження числа рецепторів трансферину, і, крім того, нижчу спорідненість до трансферину в порівнянні з еритробластами у здорових осіб [Rumiantsev et al., 2002].

Таким чином, АХЗ при ЗЗК може бути результатом активації імунної та запальної систем, і певні імунні та запальні цитокіни, наприклад інтерферон, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1, можуть потенційно сприяти розвитку АХЗ [Means, 2003].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Механізми розвитку анемії при ЗЗК різноманітні, які включають дефіцит заліза, недостатність вітамінів В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти (через погіршення всмоктування в кишечнику і через антагонізм фолієвої кислоти з препаратами базисної терапії при ЗЗК, такими, як сульфасалазин, аміносаліцилова кислота). Можливий аутоімунний гемоліз еритроцитів.

2. За даними більшості авторів, АХЗ розвивається внаслідок тривалого аутоімунного запального процесу з провідним її патогенетичним чинником - високим вмістом прозапальних цитокінів в плазмі крові, які справляють негативний вплив на процеси еритропоезу.

Перспективи подальших розробок пов'язані з оцінкою зв'язку різних форм анемічного синдрому у хворих на ЗЗК

з морфологічними змінами в кишечнику та особливостями імунного статусу пацієнтів. В клінічній практиці існує значна кількість пацієнтів з НВК та ХК, що резистентні до застосування препаратів заліза, фолієвої кислоти, В12, еритропоетину. Механізми резистентності залишаються нез'ясовани-

ми. Подальший прогрес у вивченні механізмів розвитку АХЗ при ЗЗК, її точний лабораторний діагноз сприятимуть переходу від емпіричного призначення ЕПО до строго обґрунтованого, раціонального лікування, що впливає одночасно на різні патогенетичні ланки.

### Література

- Звягинцева Т.Д. Лечение синдрома абдоминальной боли у больных неспецифическим язвенным колитом с легким течением / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. - 2008.- №1(39).- С. 67-70.
- Звягинцева Т.Д. Неспецифічні запальні захворювання кишечника: діагностика і лікування (Методичні рекомендації) / Т.Д.Звягинцева, О.І.Сергієнко. - Харків, 2004. - 22 с.
- Звягинцева Т.Д. Сучасні підходи до діагностики хронічних захворювань кишечника / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гріднєва // Український терапевтичний журнал.- 2005. - № 2. - С. 44-48.
- Імунопатологічні аспекти остеопорозу при хронічних неспецифічних халпальних хворобах кишечника / Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, О.О. Крилова, В.Є. Кудрявцева // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - № 2 (34). - С. 39-43.
- Кушнir И.Э. Внекишечные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника / И.Э. Кушнir // Здоровье Украины. - 2007. - № 7. - С. 64-67.
- Никитина Н. Болезнь Крона с локализацией процесса в тонкой кишке / Н.Никитина, Е.А.Белоусова, И.Максимова // Врач. - 2002. - № 2. - С. 21-23.
- Пасиешвили Л.М. Возникновение иммунной недостаточности и ее роль в течении хронических воспалительных заболеваний кишечника / Пасиешвили Л.М. // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №2(8). - С. 16-17.
- Регуляция метаболизма железа / Т.В. Казюкова, АЛ. Левина, Н.В. Цветаева и др. // Педиатрия. - 2006. - № 6. - С. 94-98.
- Сергиенко Е.И. Значение определения провоспалительных цитокинов для диагностики и оценки активности неспецифического язвенного колита // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 4 (18). - С. 59-63.
- Соломатина М.А. Анемия при хронических заболеваниях / М.А. Соломатина, В.К. Альпидовский // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия "Медицина". - 1999. - № 1. С. 36-38.
- A new iron free treatment with oral fish cartilage polysaccharide for iron deficiency chronic anemia in inflammatory bowel diseases: A pilot study / A.Belluzzi, G.Roda, F.Tonon et al. // World J. Gastroenterol. - 2007. - Vol. 13, № 10. - P. 1575-1578.
- A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial / S.Kulnigg, S.Stoinov, V.Simanenkov et al. // Am. J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 103, № 5. - P. 1182-1192.
- A patient with anemia of obscure origin: Crohn's disease in disguise / E.Dubcenco, K.N.Jeejeebhoy, C.J.Streutker et al. // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. - Vol. 3, № 4. - P. 229-233.
- Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy / H.A.Papadaki, H.D.Kritikos, V.Valatas et al. // Blood - 2002. - Vol. 100, №2. - P.474-482.
- Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study / L.Lakatos, T.Pandur, G.David et al. // World J. Gastroenterol. - 2003. Vol. 9. - P. 2300-2307.
- Bron D. Biological basis of anemia / D.Bron, N.Meuleman, C.Mascaux // Semin. Oncol. - 2001. - Vol. 28, № 2(8). - P. 1-6.
- Chemical synthesis of beta-defensins and LEAP-1/hepcidin / E.Kluever, A.Schulz, W.G.Forssmann, K.Adermann // J. Pept. Res. - 2002. - Vol. 59, № 6. - P. 241 - 248.
- Clark S.F. Iron Deficiency Anemia / Susan F. Clark // Nutr. Clin. Pract. - 2008. - Vol. 23, № 2. - P. 128-141.
- Cronin C.C. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease / C.C.Cronin, F.Shanahan // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96, № 8. - P. 2296-2298.
- Ganz T. Heparin in iron metabolism / T.Ganz // Curr. Opin. Hematol. - 2004. - Vol. 11, № 4. - P. 251-254.
- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain / C.Gasche // Inflamm. Bowel Dis. - 2000. - Vol. 6. - P. 142-150.
- Heparin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation / C.N.Roy, H.H.Mak, I.Akpan et al. // Blood. - 2007. - Vol. 109, № 9. - P. 4038-4044.
- Heparin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver / C.H.Park, E.V.Valore, A.J.Waring, T.Ganz // J. Biol. Chem. - 2001. - Vol. 276, № 11. - P. 7806-7810.
- Heparin: from discovery to differential diagnosis / E.H.J.M. Kemna, H.Tjalsma, H.L.Willems, D.W.Swinkels // Haematologica. - 2008. - Vol. 93, № 1. - P. 90-97.
- Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study / M.C.Lomer, K.Kodjabashia, C.Hutchinson et al. // Br. J. Nutr. - 2004. - Vol. 91, № 1. - P. 141-148.
- Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms - a prospective study / E.Niv, A.Elis, R.Zissin et al. // Fam. Pract. - 2005. - Vol. 22, № 1. - P. 58-61.
- Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases / C. Gasche, M.C.E. Lomer, I. Cavill, G. Weiss // Gut - 2004. - Vol. 53, № 8. - P. 1190-1197.
- Kulnigg S. Systematic Review: Managing Anaemia in Crohn's Disease / S. Kulnigg; C. Gasche // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2006. - Vol. 24, № 11-12. - P. 1507-1523.
- Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Means // Curr. Hematol. Rep. - 2003. - Vol. 2, № 2. - P. 116-121.
- Pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome and acute lung injury: role of iron mobilization and decompartmentalization / A.L. Lagan, D.D. Melley, T.W. Evans, G.J. Quinlan // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. - 2008. - Vol. 294, № 2. - P. L161-L174.
- Rumiantsev A.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D. Erythropoietin: biological properties, mechanisms of action and production, clinical application. - Budapest, 2002. - 360 p.
- Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease / S.Revel-Vilk, H.Tamary, E.Broide et al. // Eur. J. Pediatr. - 2000. - Vol. 159. - P. 585-589.
- Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G.Weiss, L.T.Goodnough // New. Eng. J. Med. - 2005. - Vol. 352, № 10. - P. 1011-1023.
- Weiss G. Response: Monocyte hepcidin and the anemia of chronic disease / G.Weiss, I.Theurl // Blood. - 2008. - Vol. 111, № 7. - P. 3902-3903.

Wilson A. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel

disease: a systematic review of the literature / A.Wilson, E.Reyes, J.Ofman

// Am. J. Med. - 2004. - Vol. 116, № Suppl. 7A. - P. 44S-49S.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И БОЛЕЗНИ КРОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Пивторак К.В.**

**Резюме.** В статье приведены данные литературы о механизмах формирования синдрома анемии в процессе развития неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Приводятся сведения о дефиците железа, недостаточности витаминов В 12 и фолиевой кислоты (через ухудшение всасывания в кишечнике и через антагонизм фолиевой кислоты с препаратами базисной терапии, такими, как сульфасалазин, аминсалициловая кислота), а также аутоиммунный гемолиз эритроцитов. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов, реактивного кислородного метаболизма и действия окисла азота. Обращается внимание на развитие анемии хронического заболевания при воспалительных заболеваниях кишечника.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, анемия, патогенез.

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ANAEMIC SYNDROME AT ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE (THE LITERATURE REVIEW)**

**Pivtorak K.V.**

**Summary.** The article cites the data from literature about the forming of pathogenetic mechanisms of anemia syndrome at case of ulcerative colitis and Crohn's disease. It also provides the information about the iron deficit, insufficiency of vitamins B12 and folic acid (as a result of intestinal absorption deterioration and antagonism of folic acid with the mainline therapy preparations such as sulfasalazin, aminosalicylic acid) and autoimmune hemolysis of erythrocytes. It is considered the role of inflammatory cytokines, reactive oxygen metabolism and actions of nitric oxide. The attention is paid to the development of anemia chronic disease at inflammatory disease of the bowels.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, anaemia, pathogenesis.

УДК: 618.3-06-08:616.61/.63.9

**МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ЙОГО НАСЛІДКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Шикалова Т.В.**

Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (вул. Героїв Сталінграда, 16, м. Київ, Україна, 04210)

**Резюме.** Проведено аналіз літератури клінічних досліджень багатьох країн, де застосовувалось медикаментозне переривання вагітності, проаналізовано його переваги над іншими методами, представлено різні методики виконання вказаного абортів.

**Ключові слова:** медикаментозний аборт, міфепристон, мізопростол, ускладнення, методики виконання.

На даний час однією з найважливіших проблем сучасної системи охорони здоров'я є збереження репродуктивного здоров'я жінки [Куземин, Жердев, 2004]. Незважаючи на широкий вибір сучасних методів контрацепції, проблема непланованої вагітності залишається актуальною для сучасної жінки [Куземин, Жердев, 2004]. При цьому навіть правильно виконаний хірургічний аборт може призвести до будь-яких наслідків, але на жаль на сьогоднішній день аборти залишаються основним методом планування сім'ї в нашій країні, хоча їх кількість і має тенденцію до зниження [Манушарова, Черкезова, 2004, Куземин, Жердев, 2004].

Тому проблема безпечного аборту є пріоритетною у роботі багатьох міжнародних організацій, діяльність яких пов'язана з охороною здоров'я. У вересні 2000 року на Генеральній асамблеї міжнародної федерації гінекологів та акушерів (FIGO) було затверджено доповідь, яка має рекомендації Комітету FIGO по етичним аспектам регуляції фертильності та здоров'я жінок. Суть рекомендацій полягає в тому, що "після консультування жінка повинна мати право на проведення медикаментозного або хірургічного штучного аборту, служби охорони здоров'я повинні надати такі послуги, які забезпечують при

цьому максимальну безпеку" [Городничева, Савельєва].

У зв'язку з цим розробка нових технологій виконання аборту, особливо впровадження медикаментозних методів, відкрили можливості медичним працівникам для задоволення індивідуальних потреб та переваги жінок, та розширили коло закладів охорони здоров'я, у яких можуть надати послуги по перериванню вагітності [Городничева, Савельєва].

На тепер, альтернативою хірургічному перериванню вагітності є медикаментозний аборт. Сучасна медицина пропонує різні схеми використання препаратів для переривання вагітності без хірургічного втручання або таких, що полегшують його виконання, та знижують ризик ускладнень [Heikinheimo, 1997; WHO, 1991].

Одним із найбільш ефективних препаратів, застосовуваних для виконання медикаментозного аборту як альтернативи хірургічному втручання, є міфепристон. Дослідницьким центром Романвіля у Франції в 1970 р. було розпочато програму дослідження стероїдів з антигормональною дією.

У 1980 р. дослідження фармацевтичної компанії "Roussel Uclaf" призвели до створення міфепристону (RU-486, міфегін), який є синтетичним стероїдним препаратом для перораль-

Wilson A. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel

disease: a systematic review of the literature / A.Wilson, E.Reyes, J.Ofman

// Am. J. Med. - 2004. - Vol. 116, № Suppl. 7A. - P. 44S-49S.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И БОЛЕЗНИ КРОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Пивторак К.В.**

**Резюме.** В статье приведены данные литературы о механизмах формирования синдрома анемии в процессе развития неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Приводятся сведения о дефиците железа, недостаточность витаминов В 12 и фолиевой кислоты (через ухудшение всасывания в кишечнике и через антагонизм фолиевой кислоты с препаратами базисной терапии, такими, как сульфасалазин, амносалициловая кислота), а также аутоиммунный гемолиз эритроцитов. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов, реактивного кислородного метаболизма и действия окисла азота. Обращается внимание на развитие анемии хронического заболевания при воспалительных заболеваниях кишечника.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, анемия, патогенез.

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ANAEMIC SYNDROME AT ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE (THE LITERATURE REVIEW)**

**Pivtorak K.V.**

**Summary.** The article cites the data from literature about the forming of pathogenetic mechanisms of anemia syndrome at case of ulcerative colitis and Crohn's disease. It also provides the information about the iron deficit, insufficiency of vitamins B12 and folic acid (as a result of intestinal absorption deterioration and antagonism of folic acid with the mainline therapy preparations such as sulfasalazin, aminosalicylic acid) and autoimmune hemolysis of erythrocytes. It is considered the role of inflammatory cytokines, reactive oxygen metabolism and actions of nitric oxide. The attention is paid to the development of anemia chronic disease at inflammatory disease of the bowels.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, anaemia, pathogenesis.

УДК: 618.3-06-08:616.61/.63.9

**МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ЙОГО НАСЛІДКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Шикалова Т.В.**

Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (вул. Героїв Сталінграда, 16, м. Київ, Україна, 04210)

**Резюме.** Проведено аналіз літератури клінічних досліджень багатьох країн, де застосовувалось медикаментозне переривання вагітності, проаналізовано його переваги над іншими методами, представлено різні методики виконання вказаного аборту.

**Ключові слова:** медикаментозний аборт, міфепристон, мізопростол, ускладнення, методики виконання.

На даний час однією з найважливіших проблем сучасної системи охорони здоров'я є збереження репродуктивного здоров'я жінки [Куземин, Жердев, 2004]. Незважаючи на широкий вибір сучасних методів контрацепції, проблема непланованої вагітності залишається актуальною для сучасної жінки [Куземин, Жердев, 2004]. При цьому навіть правильно виконаний хірургічний аборт може призвести до будь-яких наслідків, але на жаль на сьогоднішній день аборти залишаються основним методом планування сім'ї в нашій країні, хоча їх кількість і має тенденцію до зниження [Манушарова, Черкезова, 2004, Куземин, Жердев, 2004].

Тому проблема безпечного аборту є пріоритетною у роботі багатьох міжнародних організацій, діяльність яких пов'язана з охороною здоров'я. У вересні 2000 року на Генеральній асамблеї міжнародної федерації гінекологів та акушерів (FIGO) було затверджено доповідь, яка має рекомендації Комітету FIGO по етичним аспектам регуляції фертильності та здоров'я жінок. Суть рекомендацій полягає в тому, що "після консультування жінка повинна мати право на проведення медикаментозного або хірургічного штучного аборт, служби охорони здоров'я повинні надати такі послуги, які забезпечують при

цьому максимальну безпеку" [Городничева, Савельєва].

У зв'язку з цим розробка нових технологій виконання аборт, особливо впровадження медикаментозних методів, відкрили можливості медичним працівникам для задоволення індивідуальних потреб та переваги жінок, та розширили коло закладів охорони здоров'я, у яких можуть надати послуги по перериванню вагітності [Городничева, Савельєва].

На тепер, альтернативою хірургічному перериванню вагітності є медикаментозний аборт. Сучасна медицина пропонує різні схеми використання препаратів для переривання вагітності без хірургічного втручання або таких, що полегшують його виконання, та знижують ризик ускладнень [Heikinheimo, 1997; WHO, 1991].

Одним із найбільш ефективних препаратів, застосовуваних для виконання медикаментозного аборт як альтернативи хірургічному втручання, є міфепристон. Дослідницьким центром Романвіля у Франції в 1970 р. було розпочато програму дослідження стероїдів з антигормональною дією.

У 1980 р. дослідження фармацевтичної компанії "Roussel Uclaf" призвели до створення міфепристону (RU-486, міфегін), який є синтетичним стероїдним препаратом для перораль-

ного вживання, антагоністом прогестерону та глюкокортикоїдів. Препарат має унікальну можливість зв'язуватися з внутрішньоклітинними рецепторами прогестерону, тому антипрогестини є його інгібітором [Brogden et al., 1993]. Доведено, що міфепристон у великих дозах має антиглюкокортикоїдну активність, антиестрогенну [Aubeny et al., 1995; Spitz et al., 1998] та антиандрогенну активності [Aubeny et al., 1995]. Блокада рецепторів прогестерону призводить до руйнування материнських капілярів у відпадаючій оболонці, синтезу простагландинів у епітелії децидуальних залоз та пригніченню простагландиндегідрогенази [Cheng, 2006]. Збільшені у зв'язку з цим концентрації простагландинів індукують скорочення матки [Aubeny et al., 1995]. Зміни, які відбуваються у відторженій тканині ендометрію, схожі на ті, які є при запаленні та супроводжуються додатковим звільненням простагландинів. Схожі зміни відбуваються і в шийці матки, але концентрація простагландину Е не збільшується у тканинах шийки матки, а її дозрівання не блокується нестероїдними протизапальними засобами. Це пояснюється збільшенням кількості рецепторів простагландину під впливом міфепристону у цервікальних тканинах. Початку скорочень матки передують пом'якшення та розширення шийки матки [ВОЗ, 1990]. Перелічені зміни мають складний характер та до кінця не з'ясовані. Завдяки своїй дії на ендометрій, міометрій та шийку матки міфепристон знайшов використання для переривання вагітності в ранніх термінах у поєднанні з аналогом простагландину.

На сьогоднішній день накопичено великий клінічний досвід медикаментозного переривання вагітності з застосуванням міфепристону у багатьох країнах: Франція, Бельгія, Китай, Данія, Австрія, Фінляндія, Німеччина, Індія, Росія, США та ін. [Гусева і др., 2004; Heikinheimo, 1997; WHO, 1991].

У 1999 р. на фармакологічному ринку з'явився російський аналог міфепристону - пенкрофтон ("Пентрофт фарма", Росія). На сьогоднішній день в Росії зареєстровані і застосовуються в клінічній практиці два препарати, що містять міфепристон, пенкрофтон і міфегін [Хомасурідзе і др., 2006; Башлыков і др., 2004].

У 2002 р. в Україні були зареєстровані препарати для медикаментозного переривання вагітності в ранніх термінах - міфоліан (міфепристон) і мізоньювел (мізопростол) [Сольський, 2002].

У 2003 р. розповсюдження медикаментозного абортів, як альтернативи хірургічному втручанню, набуло великих розмірів в усьому світі. Так, в країнах Європою цим методом виконується 90% переривань вагітності. Зокрема, у Франції майже 80% усіх штучних абортів виконується медикаментозним методом; у Швейцарії та Швеції - 50%; у Бельгії, Фінляндії - 30%, США - 25%. За 2003 р. у Західній Європі 750-800 тис. фармакологічних абортів, у США - 50 000; в Китаї - 20 000 000 [Cheng, 2006; Kleiverda, 2006]. В Росії фармакологічний аборт виконується з 1998 р., а останнім часом він широко використовується в країнах СНД [Мельничук, 2007; 2007; Мельничук і др., 2007].

У різних клініках світу після синтезу міфепристону проводились дослідження для визначення найбільш ефективної та безпечної схеми застосування препарату для переривання

вагітності у 1 триместрі як альтернативи хірургічному втручанню.

У 1993 р. Peyron et al. [цит. по Манушаровой, Черкесовой, 2004; Куземину, Жердеву, 2004] опублікував результати перших клінічних досліджень з застосуванням дозування міфепристону 600 мг, з наступним призначенням через 36-48 годин 400 мкг мізопростолу (перорально) у 488 жінок з терміном аменореї до 49 днів. Ефективність даного методу без хірургічного втручання становила 97%.

У 1998 р. у США Spitz et al. [цит. по Манушаровой, Черкесовой, 2004; Куземину, Жердеву, 2004] доповіли про результати аналогічного багатоцентрового дослідження. Ефективність методу з застосуванням 600 мг міфепристону у поєднанні з 400 жінок мкг простагландину становила 92% у 827 жінок з терміном аменореї до 49 днів. За даними НЦАГіП РАМН, ефективність даної схеми з терміном аменореї до 49 днів становила 98% (дослідження було проведено у 527 жінок). Ефективність методу оцінено за даними клінічного обстеження, гінекологічного огляду, УЗ-дослідження, наявності бета-ХГ, гемоглобіну у периферичній крові у динаміці через 1-2 тижні після застосування препарату, та за даними клінічного спостереження протягом перших двох менструальних циклів. Міфепристон було застосовано з метою переривання вагітності в ранніх термінах у 90 пацієнток у віці від 17 до 43 років. У 88 з 90 відбувся повний викидень, що становило 96,6%. За даними динамічного спостереження, протягом двох менструальних циклів після медикаментозного абортів у більшості жінок (64 з 88) вже у першому циклі відмічено відновлення овуляторного менструального циклу. Другий менструальний цикл у всіх пацієнток був двохфазним. Таким чином на основі проведеного дослідження вважається, що міфепристон є високоефективним (96%) та безпечним засобом для переривання вагітності в ранніх термінах [Куземин, Жердев, 2004; Городничева, Савельева].

За даними проведеного клінічного дослідження Т.А.-Мельничук (2007) медикаментозний аборт було виконано у 29 пацієнток до 5 тижнів вагітності, та у 68 пацієнток до 12 тижнів вагітності. Пацієнткам до 5 тижнів вагітності було призначено 200 мг пенкрофтону, з букальним введенням 600 мг мізопростолу через 48 годин після застосування пенкрофтону. Пацієнтки з терміном вагітності до 12 тижнів приймали 200 мг пенкрофтону, з букальним введенням 800 мкг мізопростолу через 48 годин після застосування пенкрофтону [Мельничук, 2007].

З 29 жінок, з терміном вагітності до 5 тижнів, вагітність було перервано у 28 жінок (98%), з терміном вагітності до 12 тижнів у 60 жінок (88%). При проведенні медикаментозного абортів враховували показання та протипоказання до його проведення.

При прийомі мізопростолу основна увага приділялась часу появи кров'янистих виділень та їх тривалості. За даними літератури у 60-65% пацієнток кров'яністі виділення з'являються до застосування простагландинів. У основній кількості обстежених жінок (85%) час появи кров'янистих виділень було відмічено на 3 добу. У 8 жінок (6, 1%) кров'яністі виділення з'явилися у першу добу до введення мізопростолу.

У 11 жінок (8,4%) кров'янисті виділення було відмічено на другу добу після введення пенкрофтону [Мельничук, 2007]. Таким чином оцінка медикаментозного методу переривання вагітності за показниками чутливості, специфічності та прогностичної значущості результатів, показала його високу ефективність при перериванні вагітності. Метод медикаментозного переривання вагітності має дуже високу чутливість - 99,2%, тоді як специфічність становить усього 1,1%, тобто доля спостережень з негативним результатом переривання вагітності при застосуванні медикаментозного методу низька.

У багатьох країнах медикаментозний аборт передбачає прийом 200 мкг міфепрестону, а через 36-48 год. вагінальне введення 1,0 мг гемепросту або 800 мкг мізопростолу вагінально, чи 400 мкг мізопростолу перорально з терміном вагітності до 7 повних тижнів. Цей метод найефективніший при вагітності малого терміну (до 42 днів з першого дня останньої менструації) [Hausknecht, 2003; Liao et al., 2004].

В Росії досить поширена схема застосування міфепрестону (пенкрофтону) для безопераційного переривання вагітності: 600 мг перорально з подальшим прийомом через 36-48 годин 400 мкг мізопростолу перорально 4-ма етапами [Гатина, 2006].

З метою переривання вагітності в ранніх термінах В.В.Абрамченко (2003) застосовував препарат міфепрестон (комерційна назва "міфегін") за схемою: препарат дозою 600 мг (3 табл. по 200 мг) пацієнтки приймали за один прийом під наглядом лікаря. Через 48 год. вони приймали мізопростол (сайтотек) дозою 400 мкг перорально, що призводило до ініціації маткових скорочень і переривання вагітності. Якщо ж аборт не настав, то через 3 год. повторно застосовувався мізопростол (ще 400 мкг).

В Україні препарати застосовуються згідно з інструкціями [Наказ МОЗ України №192, 2003], міфепрестон 600 мг в амбулаторних умовах, а через 36-48 год. - 400 мкг мізопростолу.

Проте, на підставі кількох досліджень було встановлено, що 200 мг міфепрестону являє собою оптимальне дозування, через те, що воно має не лише таку ж ефективність, як і 600-міліграмове дозування, але і обумовлює зниження матеріальних витрат [Ashima et al., 2005; Hajri et al., 2004].

Ефективна схема медикаментозного переривання вагітності на сьогоднішній день передбачає пероральний прийом 200 мг міфепрестону у поєднанні з вагінальним або пероральним введенням 800 мкг мізопростолу [Ashima et al., 2005; Hajri et al., 2004; RCOG, 2001; Saha et al., 2006; Shannon et al., 2006; Nguyen et al., 2005; Arvidsson et al., 2005]. Таку схему медикаментозного переривання вагітності в ранніх термінах Р. Pradhan [2004] вважає золотим стандартом. Ефективність медикаментозного абортів із застосуванням міфепрестону і мізопростолу в ранні терміни першого триместру вагітності висока і складає майже 95%-97% [Hausknecht, 2003; Aldrich, Winikoff, 2007]. У 2-5% жінок, які пройшли курс лікування міфепрестоном і мізопростолом, виникає необхідність у хірургічному втручанні для усунення проблеми неповного абортів, припинення подальшої вагітності або контролю кровотечі [RCOG, 2001].

У багатьох країнах існують соціальні і політичні обмежен-

ня для застосування міфепрестону. Тому застосовують метотрексат (перорально і внутрішньом'язево) в комбінації з мізопростолом. Загальна тривалість абортів при такій комбінації більша (20-30% жінок очікують до 5 тижнів появи симптомів повного абортів), ефективність коливається від 70% до 97%, неповний аборт - 0,3-5% [Moreno-Ruiz et al., 2007; Iamakov et al., 2007].

Згідно з підсумками нещодавно проведеного рандомізованого контрольованого випробування, у 92% випадків досягнуто успіху при лікуванні метотрексатом у дозуванні 50 мг і подальшому інтравагінальному введенні через 6 або 7 днів 800 мкг мізопростолу. На 15-й день терапії показник успішного лікування становив 83% [Aubeny, Chatellier, 2000].

Проте, беручи до уваги стурбованість спеціалістів з приводу тератогенності метотрексату, Комітетом експертів ВООЗ з токсикології рекомендовано не використовувати даний препарат для індукування абортів (ПРООН/ЮНФПА/ВООЗ/Спеціальна програма Всесвітнього банку наукових досліджень, розробок та підготовки наукових кадрів з проблем відтворення населення, 1997 р.).

Застосування мізопростолу в багатьох країнах дозволяло знизити частоту ускладнень після небезпечного, кримінального абортів, подальші дослідження на сьогоднішній день спрямовані на розробку оптимального режиму лікування тільки одним мізопростолом або в комбінації з міфепрестоном [Aubeny, Chatellier, 2000].

Ряд дослідників пропонують використання одного мізопростолу як безпечного і ефективного методу, вважаючи застосування цього препарату перспективним для переривання вагітності в ранніх термінах [Shannon et al., 2006]. Доступна інформація, отримана в ході рандомізованих випробувань, підтримує вагінальне введення мізопростолу як медикаментозного переривання вагітності [Shannon et al., 2006; Arvidsson et al., 2005]. Тривають подальші дослідження для оцінки ефективності, безпеки, оптимальних шляхів введення та дозування.

В Україні порядок проведення процедури медикаментозного переривання вагітності затверджено в травні 2003 р. Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 192 з додатками інструкції, інформаційного листка для пацієнтки, бланк інформованої добровільної згоди пацієнтки на проведення даної процедури. За допомогою цих препаратів за порівняно короткий період в Україні було виконано медикаментозне переривання вагітності 2000 пацієнткам. З цією метою використовувалась широко відома схема прийому цих препаратів: 600 мг (три таблетки) Міфоліану перорально з наступним застосуванням через 36-48 годин 400 мкг (дві таблетки) Мізоньювела перорально.

Для точного визначення терміну вагітності (окрім даних анамнезу останньої менструації) велике значення має визначення довжини плодового яйця. Довжину плодового яйця варіювали від 3 мм до 31 мм, в середньому  $10,96 \pm 0,28$  мм з певними інтервалами при 95% вірогідності від 10,39 мм до 11,52 мм [Мельничук, 2007].

В.И.Краснопольським з співавторами (2003) надані результати тримірної реконструкції ультразвукового зображення плоду і ембріону у терміні вагітності від 3 до 13 тижнів;

висвітлені можливості ультразвукової візуалізації ембріону в ранні терміни вагітності та діагностична цінність тримірного дослідження.

Велике значення для контролю ефективності переривання вагітності в ранні терміни мають дані УЗД, які мають визначати трьома стандартними вимірами наявність або відсутність плодового яйця, вміст порожнини матки [Nguyen et al., 2005; Arvidsson et al., 2005]. На думку дослідників, УЗД обов'язково необхідно проводити на 3-4 і 7-10 добу з одночасним визначенням товщини ендометрію і характеру вмісту порожнини матки.

Т.А.Мельничук (2007) повідомляє, що ультразвукове дослідження проводилося у всіх жінок на 5-й, 10-й, 14-й і > 22-й день після переривання вагітності. За даними УЗД, на 5-й день після переривання вагітності у 2/3 пацієнок відзначена нормальна ультразвукова картина порожнини матки, характерна для невагітної жінки, звертає на себе увагу наявність у 1/3 пацієнок ознаки рідинного вмісту порожнини (кров), яка при контрольному ультразвуковому дослідженні вже не візуалізувалася. Очевидно наявність крові в порожнині матки на 5-й день може бути обумовлена особливостями дії Пенкрофтону (200 мг) і Мізопростолу (600 мкг) на рецептори і судини ендометрію матки, які викликають гіперемію останньої, що безпосередньо підтверджується даними УЗД збільшенням розмірів матки на 7-8 мм на 5-й день.

За даними ультразвукового дослідження при медикаментозному методі і мануальній вакуум-аспірації вірогідно встановлена більш фізіологічна проліферація ендометрію у порівнянні з кюретажем ( $p < 0,01$ ) [Мельничук, 2007].

На контрольних ультрасонограмах, що виконувалися на 14-16-ту добу після експульсії плодового яйця, стан ендометрію не відрізнявся від норми у 53,6%. Розширення М-ехо і наявність гіпоехогенного вмісту або неоднорідності і ехонегативні включення виявлялись у 42,8%. Цим пацієнткам додатково призначався препарат дюфастон дозою 10 мг 2 рази на добу протягом 10 днів і проводилося додаткове ультразвукове дослідження після чергової менструації, після чого відзначався нормальний стан М-ехо [Башлыкова и др., 2004].

В результаті дослідження розмірів матки в трьох проекціях і товщини ендометрію В.В.Абрамченко і Е.Н.Гусева (2005) здійснили розрахунок "об'єму матки" і "розміру матки" в умовних одиницях, що дозволяє зробити опис 73% спостережень мінливості лінійних розмірів матки. При цьому достатнім вважається 65%, що дозволило розробити формулу для визначення розмірів матки, яка визначає точний термін вагітності, ефективність препаратів, що застосовувались для переривання вагітності, а також імовірності прогнозування можливих ускладнень. Так, при неускладненому перебігу стану після абортів розміри матки відповідно були: до переривання -  $79,28 \pm 0,57$ ; через 3-4 доби після переривання -  $91,42 \pm 0,57$ ; через 7-10 доби після переривання -  $81,76 \pm 0,59$ .

Велика увага клініцистами приділяється дослідженню товщини ендометрію за даними УЗД при медикаментозному та хірургічному перериванні вагітності. При медикаментозному методі і мануальній вакуум-аспірації відмічається більш фізіологічна проліферація ендометрію у порівнянні з

кюретажем. Середня товщина ендометрію при медикаментозному перериванні вагітності і мануальній вакуум-аспірації складала  $12,32 \pm 0,25$  мм з певними інтервалами при 95% вірогідності, що дорівнювали 4,49-11,82, проти кюретажу -  $8,00 \pm 0,06$  мм ( $p < 0,01$ ). Різниця в середній величині товщини ендометрію складала 4 мм між медикаментозним та хірургічним методом переривання вагітності, очевидно це вказує на більш фізіологічний вплив на ендометрій при перериванні вагітності в умовах застосування медикаментозного аборту [Мельничук, 2007].

Таким чином, при хірургічному перериванні вагітності відзначається максимальна товщина ендометрію, що не перевищує 21 мм у порівнянні з максимальною товщиною ендометрію, що не перевищує 25 мм при медикаментозному перериванні вагітності. Ідентична закономірність простежується і при обчисленні середньої величини товщини ендометрію в обох групах [Мельничук, 2007].

В комплексному обстеженні пацієнок проводилась оцінка загального стану, гінекологічний огляд, УЗД органів малого тазу. У тому випадку, коли при УЗД ендометрій виглядає неоднорідним і потовщеним і у пацієнтки відсутні симптоми запалення, застосовується вичікувальна тактика, і оцінка стану ендометрію здійснюється після наступної менструації [Nguyen et al., 2005].

Як зазначено, основна перевага медикаментозного переривання вагітності полягає в тому, що такий метод не потребує хірургічного втручання. Він дозволяє уникнути ризику, пов'язаного з анестезіологічною допомогою, механічного пошкодження ендометрію і міометрію, непрохідності маткових труб, небезпеки висхідної інфекції, будучи більш "фізіологічним"; призводить до швидкого відновлення менструальної і репродуктивної функцій; зменшує психогенну травму у пацієнок у порівнянні з традиційними методами; йому віддають перевагу під час виконання аборту пацієнткам з першою вагітністю [Cheng, 2006; Ashima et al., 2005]. Крім того, цей метод значно знижує частоту таких ускладнень, як запальні захворювання матки і придатків.

Дослідження, що проводилися у Франції, Шотландії і Швеції показали, що у разі можливості вибору від 60 до 70% жінок зупинили свій вибір на медикаментозному аборті [Saha et al., 2006]. Дослідження, які проводилися в Китаї, на Кубі, в Індії, В'єтнамі і Танзанії (там, де частота абортів дуже висока), показали, що понад 90% жінок були "задоволені" або "дуже задоволені" медикаментозним абортим [Cheng, 2006; Saha et al., 2006]. В одному із досліджень проводилося також опитування жінок, які мали досвід як хірургічного, так і медикаментозного аборту, і більшість з них віддавали перевагу медикаментозному абортим.

При застосуванні препарату відмічався низький рівень ускладнень. Основним ускладненням є відсутність абортивного ефекту. Кількість негативних наслідків, за даними різних дослідників, коливається від 1,3% до 12,5% і залежить від індивідуальної реакції пацієнтки на препарат та знаходиться у прямій залежності від терміну вагітності. Із них: від 1% до 2,5% - випадки вагітностей, що продовжувалися, від 1,1 до 7,5% - перервана вагітність, але без

вигнання плоду, від 0,1 до 1,4% - підвищене виділення крові, від 0,5% до 9,48%, - залишки плідного яйця, які потребують хірургічного втручання [Гатина, 2006].

Після прийому міфепростону або мізопростолу більшість дослідників відмічають у 20,5% пацієток почуття дискомфорту, слабкість, головний біль, нудоту (10,7%), блювання (7,1%), лихоманку (1,58%), запаморочення (1,56%), гіпертермію (3,6%) і діарею [Гатина, 2006], частота інфекції після медикаментозного абортів була дуже низькою (0,92%). А взагалі прояви цих симптомів бувають незначними і вони проходять самостійно і не потребують медичного втручання [Башлыкова и др., 2004].

Переважаючим побічним ефектом всі дослідники відмічають больовий синдром, який може мати різноманітну інтенсивність.

У разі сильно вираженого болю можливий прийом анагіню, но-шпи або баралгіню. З метою аналгезії не рекомендується використовувати нестероїдні протизапальні препарати, через те, що вони можуть знизити абортивний ефект за рахунок інгібування синтезу простагландинів в матці [Гатина, 2006]. Больові відчуття більшого або меншого ступеня були майже у всіх пацієток, особливо після введення мізопростолу перорально [Saha et al., 2006]. За даними N.Hamoda et al.(2005) із 4343 пацієток 72% жінок були потрібні анальгетики в день прийому мізопростолу і частота їх застосування підвищувалася залежно від віку, 2,4% використовували опіати. Опіатну аналгезію застосовували L.V.Coughlin і співавтори з метою визначення кількості пацієток протягом перших годин після введення простагландину, які потребували анальгезії, G.Penney здійснив багаточислове дослідження. Автор у своєму огляді звертає увагу на широкий різновид у використанні анальгезії, але в цілому майже 75% використовували наркотичні анальгетики. Анальгезія, яка включала 325-500 мг парацетамолу з 10 мг dihydrocodeine 30 мг кодеїну, використовувалась тисячами жінок без очевидних проблем.

При дослідженні характеру крововтрати після раннього аборту більшість дослідників відмічають, що крововтрати при медикаментозному аборті продовжуються довше, ніж при вакуумній аспірації, середня тривалість крововтрати складала 14-16 днів, а при вакуумній аспірації - 9 днів [Башлыкова и др., 2004; Cheng, 2006]. Тривалість кровотечі корелювала з гестаційним віком ( $p < 0,009$ ) [Ashima et al., 2005]. Об'єм кров'янистих виділень, що потребують оперативного втручання, коливається від 1,4% до 5% і залежить від терміну вагітності, тобто, чим більший термін, тим більша крововтрата [Мельничук и др., 2007]. Проте, у більшості випадків, не дивлячись на великий об'єм кров'янистих виділень, необхідності у призначенні додаткової терапії немає. У той же час можлива гемостатична терапія: призначення діцинону по 1 табл. 4 рази на добу, памби, окситоцину, відвару кропиви та інших гемостатичних препаратів [Башлыкова и др., 2004].

A.Filippini et al. повідомляють про гемолітичну анемію, як результат прийому великої дози мізопростолу.

Медикаментозний метод переривання вагітності не має вираженого негативного впливу на стан подальшого репро-

дуктивного здоров'я жінки, і це підтверджується відновленням нормального менструального циклу вже в перший місяць після медикаментозного переривання вагітності. у 59,09%±27,90% жінок менструація була своєчасною зі звичайною крововтратою і тривалістю [Додон, Жук, 2001], а протягом двох наступних місяців - у 72,73% жінок, на відміну від жінок після оперативного переривання вагітності, у яких відновлення нормального менструального циклу було лише у 51,11% випадків. Серед порушень менструального циклу найчастіше реєструється гіперменорея (22,73% випадків).

За даними Ч.Г.Олійника (2003), в структурі ускладнень після аборту 16,8% складають запальні процеси. А у 52,3% жінок мав місце нейроендокринний синдром, який включав порушення генеративної і менструальної функції в поєднанні з вегетативно-обмінними порушеннями, провідним серед яких було прогресуюче збільшення маси тіла. Ці 52,3% можуть бути також преморбідним фоном для подальшого розвитку ендометріозу.

При медикаментозному перериванні вагітності основним ускладненням є повна або часткова відсутність абортивного ефекту. Кількість незадовільних наслідків, за даними різних авторів, коливається від 5% до 12,5% (з них: від 1 до 2,5% - випадки продовження вагітності, від 3 до 7,5% - перервана вагітність, але без експульсії плодового яйця, чи неповна експульсія, від 1 до 2,5% - підвищене виділення крові, яке потребує внутрішньоматкового втручання) і залежить від індивідуальної реакції пацієнтки на препарат і знаходиться в прямій залежності від терміну вагітності. Чим більший термін вагітності, тим більша кількість незадовільних наслідків. За даними дослідників, ранні ускладнення у вигляді залишків плодового яйця становили 0,8%, кровотечі - 3,8%, пізні ускладнення медикаментозного аборту були у вигляді сальпінгофориту - 5,3% [Tang, Ho, 2006; Shannon et al., 2006]. В структурі ускладнень медикаментозного аборту були ендометрит і прогресуюча вагітність з подальшою вакуум-аспірацією вмісту матки. У всіх пацієток з медикаментозним абортим вірогідно частіше мав місце больовий синдром, кровотеча, явища нудоти, блювання і запаморочення ( $p < 0,05$ ) [Мельничук, 2007].

Враховуючи те, що медикаментозний аборт не впливає на фертильність жінки, вона може завагітніти в першому менструальному циклі після проведеного фармакологічного аборту, тому вона повинна використовувати контрацепцію.

В 2003-2006 рр. було проведено аналіз поведінки жінок після аборту, в результаті чого було виявлено повторні вагітності з таким же завершенням у 37%, регулярно користувалися КОК і ВМП - 16%, традиційно користувалися перерваним статевим актом і сперміцидами - 18%. Під час опитування породіль лише 8,5% з них планували народження дитини; 68,7% опитаних відповіли, що в разі наступної вагітності вони, скоріш за все, перервуть її абортим, а 2,8% - не визначились [Айкашев, 2007].

Альтернативою перериванню вагітності служить її попередження за допомогою різноманітних методів і засобів, що перешкоджають зачаттю. Результати досліджень, які проводилися в різних країнах, показали, що з розширенням контра-

цептивного вибору і покращення доступу до послуг по плануванню сім'ї рівень абортів знижується [Сольский, 2002].

Використання гормональних методів контрацепції після абортів може розглядатися і як профілактика деяких гінекологічних захворювань (таких, наприклад, як енометрійоз, міома матки, гіперпластичні процеси ендометрію, запальні процеси репродуктивних органів та ін.), і як патогенетичний засіб при лікуванні ускладнень (порушення менструальної функції, запальні процеси статевих органів) [Абрамченко, Гусева, 2005].

Літературні дані свідчать про те, що профілактика ранніх і пізніх ускладнень зводиться до мінімуму негативний вплив переривання вагітності на здоров'я жінок, у тому числі на анатомо-функціональний стан репродуктивної системи [Абрамченко, Гусева, 2005].

Розробка безпечних і ефективних методів контрацепції на сьогоднішній день є одним з пріоритетів медичної науки [Tang, Ho, 2006; Shannon et al., 2006]. Гормональна контрацепція є найефективнішою, і останнім часом арсенал контрацептивних препаратів значно розширився в основному за рахунок низько- і мікродозованих. Використання саме цих гормональних компонентів забезпечує збереження високого контрацептивного ефекту в умовах значного зниження дозування, що забезпечує добру переносність препаратів і зменшує небажані побічні дії [Tang, Ho, 2006].

Одним із основних напрямків вирішення завдань покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку є

профілактика непланованої вагітності, зниження кількості медичних і кримінальних абортів. Роль ВООЗ полягає в розробці нормативів і стандартів, а також в підготовці рекомендацій, які сприяли б підсиленню потенціалу систем охорони здоров'я держав-членів. Протягом трьох десятиліть ВООЗ надає допомогу урядам країн, міжнародним установам і неурядовим організаціям в галузі планування і забезпечення служб охорони материнства, в тому числі в питаннях ведення ускладнень, пов'язаних з небезпечним абортів, і надання високоякісного обслуговування з планування сім'ї [Айкашев и др., 2006].

Багато дослідників вважають, що з метою підвищення інформативності населення з питань сексуальної і контрацептивної поведінки слід ввести "Валеологічні основи сімейного життя" в школах, спеціальних учбових закладах, вузах, жіночих консультаціях, гінекологічних відділеннях [Айкашев и др., 2006; Айкашев, 2007].

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. В доступній літературі немає об'єктивної клінічної оцінки результатів різних методів переривання вагітності.

Залишається актуальним вибір оптимальних доз препаратів, які застосовувалися при проведенні медикаментозного абортів в ранні терміни і шляхи їх введення з метою звести до мінімуму кількість побічних ефектів і ускладнень.

### **Література**

- Cheng L. Medical abortion in early pregnancy: experience in China // *Contraception*. - 2006. - Vol.74, №1. - P. 61-65.
- Мельничук Т.А. Клинические аспекты искусственных методов прерывания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. - Бишкек, 2007. - 20 с.
- Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. - 208 с.
- Абрамченко В.В., Гусева Е.Н. Медикаментозный аборт. - СПб.: "ЭЛБИС-СПб", 2005. - 116 с.
- Айкашев С.А. Медико-социальный статус и контрацептивное поведение пациенток при прерывании беременности в ранних сроках // *Здоровье женщины*. - 2007. - №1(29). - С. 168-172.
- Айкашев С.А., Чайка В.К., Квашенко В.П. Основные пути профилактики прерывания непланированной беременности в ранних сроках и коррекция осложнений // *Здоровье женщины*. - 2006. - №4(28). - С. 166-170.
- Гатина Т. Методы прерывания беременности у женщин старшего возраста, их эффективность и безопасность // *Врач*. - 2006. - №9. - С. 66-69.
- Городничева Ж.А., Савельева И.С. Медикаментозный аборт // *Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН*
- Додон І.Е., Жук С.І. Використання нових методів переривання вагітності в ранні терміни // *Буковин. мед. вісник*. - 2001. - Т.5, №4. - С. 60-62.
- Краснопольский В.И., Тимченко Л.И., Чечнева М.А. Трехмерное ультразвуковое исследование в диагностике ранних сроков беременности // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. - 2003. - №3. - С. 21-23.
- Кузмин А.А., Жердев Д.В. ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (дир.- акад. РАМН, проф. В.И. Кулаков) РАМН, Москва // *Гинекология*. - Т.6, №5. - 2004.
- Манушарова Р.А., Черкезова Э.Н. Медикаментозное прерывание малых сроков беременности // *Лечащий врач*. - 2004. - № 2. - С.70-72.
- Медикаментозный аборт: Метод. пособие / Мельничук Т.А., Терентьева Л.С., Асымбекова Г.У. и др. - Бишкек, 2007. - 19 с.
- Мельничук Т.А. Современные методы искусственного прерывания беременности // *Азиат. вестн. акушеров-гинекологов*. - 2007. - Т.12. - С. 69-76; 138.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 192 від 5 травня 2003 р. "Про затвердження інструкції про порядок проведення медикаментозного штучного переривання вагітності ранніх строків шляхом застосування препаратів міфепристон та мізопростолу і інших зареєстрованих в Україні препаратів аналогічної дії". - К., 2003.
- Опыт применения пенкрофтона в клинической практике / И.А.Башлыкова, Г.Б.Дикке, Д.М.Кочев, А.И.Худик // *Лечащий врач*. - 2004. - №3. - С. 74-75.
- Полякова В.А., Винокурова Е.А., Карпова И.А. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность при медицинском аборте // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. - 2007. - Т.7, №2. - С. 12-13.
- Применение антипрогестерона пенкрофтона с целью индукции аборта / А.Г.Хомасуридзе, Д.М.Кочев, Г.Л.Церцвадзе и др. // *Акушерство и гинекология*. - 2006. - №5. - С. 62-64.
- Применение мифепристонa для искусственного прерывания беременности ранних сроков / Е.Н.Гусева, В.В.Абрамченко, В.И.Курчишвили, А.Б.Карпов // *Акуш. и гинекол.* - 2004. - №5. - С. 41-2.
- Сольский С.Я. Первые результаты применения мифолиана в комбинации с мизоньювелом для медикаментозного прерывания беременности

- в малом сроке //Петроспективное здоровье женщины. - 2002. - №2(11). - С. 39-41.
- A randomized controlled study comparing 600 versus 1,200 microg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion /Nguyen T.N., Blum J., Durocher J. et al. //Contraception. - 2005. - Vol.72, №6. - P. 438-442.
- A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation /H.Hamoda, P.W.Ashok, G.M.Flett, A.Templeton //Hum. Reprod. - 2005. - Vol.20, №8. - P. 2348-2354.
- Aldrich T., Winikoff B. Does methotrexate confer a significant advantage over misoprostol alone for early medical abortion? A retrospective analysis of 8678 abortions //BJOG. - 2007. - Vol.114, №5. - P. 555-562.
- Alternatives to mifepristone for early medical abortion / Moreno-Ruiz N.L., Borgatta L., Yanow S. et al. //Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2007. - Vol.96, №3. - P. 212-218.
- Arvidsson C., Hellborg M., Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2005. - Vol.123, №1. - P. 87-91.
- Ashima T., Vinita A., Shalini R. Early medical abortion: a new regimen up to 49 days' gestation // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. - 2005. - Vol.45, №2. - P. 137-139.
- Aubeny E., Chatellier G. A randomized comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion //Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. - 2000. - Vol.5, №3. - P. 171-176.
- Aubeny E., Chatellier G.A. Randomized comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion //Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. - 2000. - №5. - P. 171-6.
- Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. Mifepristone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential //Drug. - 1993. - Vol.45. - P. 384-409.
- Can mifepristone medication abortion be successfully integrated into medical practices that do not offer surgical abortion? /Leeman L., Asaria S., Espey E. et al. //Contraception. - 2007. - Vol.76, №2. - P. 96-100.
- Early pregnancy termination with mifepristone and the orally active prostaglandin misoprostol /I.M.Spitz, C.W. Bardin, L.Benton, A.Robbins //N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol.176. - P. 1241-7.
- Expanding medical abortion in Tunisia: women's experiences from a multi-site expansion study /Hajri S., Blum J., Gueddana N. et al. //Contraception. - 2004. - Vol.70, №6. - P. 487-491.
- Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States // Contraception. - 2003. - Vol.67, №6. - P. 463-465.
- Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone //Clin. pharmacokinet. - 1997. - Vol.33. - P. 7-17.
- Iamakov K., Pekhlivanov B., Amaliev I. Medical abortion using methotrexate and misoprostol. Efficacy and tolerability //Akush. Ginekol. (Sofia). - 2005. - Vol.44, №3. - P. 16-18.
- Kleiverda G. First trimester medical abortion: a good method that is seldom used in The Netherlands //Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2006. - Vol.150, №14. - P. 766-769.
- Medical abortion in late second trimester-- a comparative study with misoprostol through vaginal versus oral followed by vaginal route /S.Saha, R.Bal, S.Ghosh, P.Krishnamurthy //J. Indian. Med. Assoc. - 2006. - Vol.104, №2. - P. 81-82, 84.
- Pradhan P. Making unsafe abortion safe: medical method //Nepal. Med. Coll. J. - 2004. - Vol.6, №2. - P. 147-151.
- Randomized, double-blind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion / Liao A.H., Han X.J., Wu S.Y. et al. //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2004. - Vol.116, №2. - P. 211-216.
- RCOG. Clinical Effectiveness Support Unit National Audit of Induced Abortion 2000 //Report of England and Wales London: Rpyal College of Obstetrics and Gynecologists. - 2001.
- Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial /Shannon C., Wiebe E., Jacot F. et al. //BJOG. - 2006. - Vol.113, №6. - P. 621-628.
- Tang O.S., Ho P.C. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion //Contraception. - 2006. - Vol.74, №1. - P. 26-30.
- Termination of early pregnancy (up. To 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol / Aubeny E., Peyron R., Tuprin C.L. et al. //Int. J. Fertil. Menopausal. Stud. - 1995. - Vol.40(suppl. 2). - P. 85-91.
- WHO. Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost: a multicentre comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone //Fertil. Sferil. - 1991. - Vol.56. - P. 32-40.

#### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Шикалова Т.В.**

**Резюме.** Проведен анализ литературы клинических исследований многих стран, где применялось медикаментозное прерывание беременности, проанализированы его преимущества над другими методами, представлены разные методики выполнения данного аборта.

**Ключевые слова:** медикаментозный аборт, мифепристон, мизопроустол, осложнения, методики выполнения.

#### MEDICAL ABORTION AND ITS CONSEQUENCES (THE LITERATURE REVIEW)

**Shykalova T.V.**

**Summary.** There have been analyzed many foreign clinical studies concerning medical abortion, its advantage over other methods has been analyzed, different methods of procuring of the abortion are presented.

**Key words:** medical abortion, mifepristone, misoprostol, complications, methods of procuring.

УДК: 547.532:547.857.4].577.121.7:615.015.4

#### ПЕРСПЕКТИВА ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Білай І. М., Остапенко А. О., Романенко М. І., Жмурін Р. В.**

- в малом сроке //Петроспективное здоровье женщины. - 2002. - №2(11). - С. 39-41.
- A randomized controlled study comparing 600 versus 1,200 microg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion /Nguyen T.N., Blum J., Durocher J. et al. //Contraception. - 2005. - Vol.72, №6. - P. 438-442.
- A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation /H.Hamoda, P.W.Ashok, G.M.Flett, A.Templeton //Hum. Reprod. - 2005. - Vol.20, №8. - P. 2348-2354.
- Aldrich T., Winikoff B. Does methotrexate confer a significant advantage over misoprostol alone for early medical abortion? A retrospective analysis of 8678 abortions //BJOG. - 2007. - Vol.114, №5. - P. 555-562.
- Alternatives to mifepristone for early medical abortion / Moreno-Ruiz N.L., Borgatta L., Yanow S. et al. //Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2007. - Vol.96, №3. - P. 212-218.
- Arvidsson C., Hellborg M., Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2005. - Vol.123, №1. - P. 87-91.
- Ashima T., Vinita A., Shalini R. Early medical abortion: a new regimen up to 49 days' gestation // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. - 2005. - Vol.45, №2. - P. 137-139.
- Aubeny E., Chatellier G. A randomized comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion //Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. - 2000. - Vol.5, №3. - P. 171-176.
- Aubeny E., Chatellier G.A. Randomized comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion //Eur. J. Contracept. Reprod. Health care. - 2000. - №5. - P. 171-6.
- Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. Mifepristone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential //Drug. - 1993. - Vol.45. - P. 384-409.
- Can mifepristone medication abortion be successfully integrated into medical practices that do not offer surgical abortion? /Leeman L., Asaria S., Espey E. et al. //Contraception. - 2007. - Vol.76, №2. - P. 96-100.
- Early pregnancy termination with mifepristone and the orally active prostaglandin misoprostol /I.M.Spitz, C.W. Bardin, L.Benton, A.Robbins //N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol.176. - P. 1241-7.
- Expanding medical abortion in Tunisia: women's experiences from a multi-site expansion study /Hajri S., Blum J., Gueddana N. et al. //Contraception. - 2004. - Vol.70, №6. - P. 487-491.
- Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States // Contraception. - 2003. - Vol.67, №6. - P. 463-465.
- Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone //Clin. pharmacokinet. - 1997. - Vol.33. - P. 7-17.
- Iamakov K., Pekhlivanov B., Amaliev I. Medical abortion using methotrexate and misoprostol. Efficacy and tolerability //Akush. Ginekol. (Sofia). - 2005. - Vol.44, №3. - P. 16-18.
- Kleiverda G. First trimester medical abortion: a good method that is seldom used in The Netherlands //Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2006. - Vol.150, №14. - P. 766-769.
- Medical abortion in late second trimester-- a comparative study with misoprostol through vaginal versus oral followed by vaginal route /S.Saha, R.Bal, S.Ghosh, P.Krishnamurthy //J. Indian. Med. Assoc. - 2006. - Vol.104, №2. - P. 81-82, 84.
- Pradhan P. Making unsafe abortion safe: medical method //Nepal. Med. Coll. J. -2004. - Vol.6, №2. - P. 147-151.
- Randomized, double-blind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion / Liao A.H., Han X.J., Wu S.Y. et al. //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2004. - Vol.116, №2. - P. 211-216.
- RCOG. Clinical Effectiveness Support Unit National Audit of Induced Abortion 2000 //Report of England and Wales London: Rpyal College of Obstetrics and Gynecologists. - 2001.
- Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial /Shannon C., Wiebe E., Jacot F. et al. //BJOG. - 2006. - Vol.113, №6. - P. 621-628.
- Tang O.S., Ho P.C. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion //Contraception. - 2006. - Vol.74, №1. - P. 26-30.
- Termination of early pregnancy (up. To 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol / Aubeny E., Peyron R., Tuprin C.L. et al. //Int. J. Fertil. Menopausal. Stud. - 1995. - Vol.40(suppl. 2). - P. 85-91.
- WHO. Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost: a multicentre comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone //Fertil. Sferil. - 1991. - Vol.56. - P. 32-40.

#### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Шикалова Т.В.**

**Резюме.** Проведен анализ литературы клинических исследований многих стран, где применялось медикаментозное прерывание беременности, проанализированы его преимущества над другими методами, представлены разные методики выполнения данного аборта.

**Ключевые слова:** медикаментозный аборт, мифепристон, мизопроустол, осложнения, методики выполнения.

#### MEDICAL ABORTION AND ITS CONSEQUENCES (THE LITERATURE REVIEW)

**Shykalova T.V.**

**Summary.** There have been analyzed many foreign clinical studies concerning medical abortion, its advantage over other methods has been analyzed, different methods of procuring of the abortion are presented.

**Key words:** medical abortion, mifepristone, misoprostol, complications, methods of procuring.

УДК: 547.532:547.857.4].577.121.7:615.015.4

#### ПЕРСПЕКТИВА ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Білай І. М., Остапенко А. О., Романенко М. І., Жмурін Р. В.**

Запорізький державний медичний університет (пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

**Резюме.** *Описано актуальність та перспективу використання в лікуванні атеросклерозу похідних ксантину. Вказується на їх перевагу перед іншими засобами в плані безпечності та застосуванні при супутніх хворобах.*

**Ключові слова:** *похідні ксантину, атеросклероз.*

На сьогодні з певністю можна стверджувати, що атеросклероз та його ускладнення мають першість в структурі популяційної захворюваності, ставши справжнім батоном сучасного суспільства. Епідеміологічні особливості серцево-судинних хвороб зазначеної етіології (найбільший пік уражень припадає на вік 40-50-ти років, частіше страждають чоловіки, міське населення має більшу захворюваність, ніж сільське) призводять до виключення з виробничого процесу осіб з високою потенційною працездатністю. Очевидність економічної та соціальної загрози цієї "хвороби цивілізації" постала в шестидесятих роках, але набула величезної актуальності нині. Наведемо приклад стосовно одного з проявів атеросклерозу - ішемічної хвороби серця: захворюваність в розвинених та тих, що розвиваються, країнах складає близько 90-100 осіб на 100 тисяч населення, летальність серед загальної з причин хвороби складає там же до 60 процентів. На протидію вказаній реальності створюються національні та міжнародні програми профілактичного спрямування. Вважається, що таке зростання захворюваності з ускладненням атеросклерозу протягом півстоліття пов'язане з *modus vivendi* сучасного суспільства: зростання інформаційних потоків, підвищена стресорність, порушення імунної регуляції в організмі внаслідок техногенної зміни довкілля та способу поведінки, модифікація культурологічних особливостей міського населення (пасивне пересування, підвищення соціальної забезпеченості, харчування фаст-фудами, пиття модифікованої води, вживання генетично змінених харчів, поширення горілкової алкогольної дієти, тютюнокуріння, відданість робочому місцю більшої частини вільного часу), значне збільшення тривалості життя в порівнянні з позаминулим століттям.

Відомо, що в патогенезі атеросклеротичного ураження магистральних артерій основною ланкою є порушення "ліпідного дзеркала" крові: підвищення вмісту ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та одночасне зниження концентрації ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), причому ці процеси протікають, як правило, на фоні гіперхолестеролемії [Климов, Нагорев, 1984; Климов, Никульчева, 1995]. Вторинна гіперліпідемія як клініко-біохімічний синдром супроводжує ряд захворювань: ішемічну хворобу серця, транзиторну ішемічну атаку, цукровий діабет, а також такий симптомокомплекс як метаболічний синдром Х. Це дає змогу визначити основні спрямування патогенетичної терапії: корекція порушень ліпідного, зокрема холестеролового, обміну та вплив на інші морфогенетичні фактори (активація перекисного окиснення ненасичених ліпідів, ендотеліальна дисфункція з гіперпродукцією атерогенних медіаторів, активація гуморальної імунної відповіді з утворенням аутоантитіл до ЛПНЩ та зниженням їх утилізації, порушення реологічних властивостей крові).

В сучасній практичній медицині використовуються в лікуванні атеросклерозу наступні групи препаратів: 1) інгібітори синтезу ендогенного холестеролу в печінці (інгібітори ГМГ-

CoA-редуктази, чи то статини); 2) препарати, що зменшують всмоктування ліпідів у кишківнику чи то порушують цей процес: а) інгібітор панкреатичної ліпази - ксенікал (використовують, здебільшого, при гіперліпідеміях з гіпертриацилгліцеролемією, при дисфункції системи ліпостату - адипозитальних порушеннях); б) інгібітор всмоктування в кишківнику вибірково холестеролу - езетіміб; в) неспецифічні адсорбенти ліпідів у кишківнику - гуар, клітковинні харчові інгредієнти; 3) стимулятори периферійної (а не тільки печінкової) утилізації ліпідів - фібрати, нікотинати, пробукол; 4) секвестранти метаболітів холестеролу в печінковій клітині - холєвих кислот - коlestипол, холєстирамін; 5) неспецифічні біостимулятори периферійної утилізації ЛПНЩ - препарати часнику, цибулі, вітаміни та вітаміноїди.

На превеликий жаль, сучасна терапія атеросклерозу за ефективністю та фармакоекономічними показниками (співвідношення ціна/якість лікування, кошторис курсової або пожиттєвої терапії) не відповідає основним вимогам до лікарських препаратів в лікуванні аналогічної патології, особливо, в країнах, що розвиваються (наприклад, Україна, Казахстан, Російська Федерація, Таджикистан тощо). Треба згадати, що препарати такого спрямування повинні покращувати не тільки тривалість життя, але й його якість. Стосовно останньої вимоги існує серйозна проблема: як правило, пацієнт має потребу в пожиттєвому застосуванні вказаних препаратів, але страждає від побічної дії цих лікарських засобів, що супроводжується депресивними станами, зниженням волі до вилікування, а, подекуди, й до життя. Зазначимо основні побічні властивості описаних вище груп препаратів: 1. гепатотоксичність (статини, фібрати, пробукол, нікотинати); 2. диспептичний синдром (нудота, блювання, обстипація або діарея, метеоризм, пседостеаторея); 3. міодистрофічний клініко-біохімічний синдром, пригнічення пагонів кровотворення в червоному кістковому мізку (анемія, тромбоцитопенія) - має місце при застосуванні статинів; 4. шкіряні прояви у вигляді токсикодермій, фотосенсибілізації, еритродермії, алергічне свербіння, кропив'янка - статини та нікотинати; 5. почастішання нападів ангінозного болю при ІХС, улцерогенність, дизуричний синдром та зниження толерантності до глюкози - нікотинати; 6. холелітіаз, підвищення ризику віддаленого первинного гепатоцелюлярного канцерогенезу - фібрати.

В цьому контексті особливу увагу дослідників привертають похідні пурину та ксантину, які відіграють важливу роль у регуляції фізіологічних функцій рослинних (зеатин) та тваринних (АДФ, циклічний АМФ та інші) організмів. Відомо, що аналоги вивчених сполук виявляють коронаролітичну, антигіпертензивну, протигерпетичну, антифлогогенну, бронхолітичну, салуретичну, антиагрегантну та міорелаксуючу активність. Необхідно зауважити, що вищевказані речовини мають досить низьку токсичність та високу біоло-

гічну доступність. Досить вказати такі широковідомі лікарські препарати, як пентоксифілін, ксантинолу нікотинат, теофілін. У дослідженнях, які було проведено у Запорізькому державному медичному університеті, виявлено, що похідні ксантину виявляють досить сильну холеретичну, протизапальну, анальгетичну, бактерицидну та актопротекторну дію.

В сучасній практичній медицині відчувається гострий дефіцит оригінальних вітчизняних препаратів протипухлинної, діуретичної, протизапальної, бронхолітичної та інших видів фармакологічної дії. В цьому аспекті особливу увагу дослідників привертають похідні пурину та ксантину, які відіграють важливу роль у життєдіяльності рослинних та тваринних організмів. Достатньо відмітити такі природні сполуки як аденін, гуанін, кінетин, теобромін, кофеїн.

Цілеспрямований пошук біологічно активних сполук - потенційних лікарських засобів на основі природних пуринів та ксантинів особливо інтенсивно став розвиватися з кінця 50-х років минулого століття. За цей період шляхом хімічної модифікації природних молекул був створений цілий ряд лікарських засобів, які успішно застосовуються в лікарській практиці дотепер. Достатньо згадати такі препарати, як теофілін, дипрофілін, ксантинолу нікотинат, пентоксифілін, нігексин, сплантін, теокор, теофібрат, гесотанол, ацикловір та інші. Слід також відмітити протипухлинні препарати похідні пурину: 6-меркаптопурин, тіогуанін, фопурин, флударабін. В подальших дослідженнях, проведених в ЗДМУ було знайдено, що похідні ксантина виявляють досить сильну холеретичну, протизапальну, анальгетичну, гіпоглікемічну, актопротекторну, протимікробну дії [Романенко и др., 2004; Романеско, та ін., 2006].

У зв'язку з тим, що похідні ксантинів є структурно наближеними сполуками до біологічних молекул організму людини (макроергічних фосфатів, нуклеозидів, нуклеїнових кислот, вторинних месенджерів, нейромедіаторів), а також, враховуючи той факт, що їх метаболізм в клітині був достатньо опрацьований протягом еволюційного процесу, особливого значення набуває вивчення фармакологічної дії нових похідних ксантину. Цілеспрямований пошук є основою створення нових оригінальних вітчизняних лікарських препаратів, які виявляли б значний терапевтичний ефект та мінімальну побічну дію. Це дало б змогу їх застосуванню в педіатричній та геріатричній практиці, також вони були б конкурентноспроможними в порівнянні з зарубіжними препаратами аналогічних видів фармакологічної дії, що в нашому сьогоденні є одним з найактуальніших завдань сучасної бізнесової фармакології.

Протягом останніх десятиліть першість актуальних медико-соціальних проблем охорони здоров'я очолюють профілактика та лікування ІХС, гострих порушень мозкового кровообігу, облітеруючих захворювань магістральних артерій, в етіології яких провідна роль належить атеросклерозу. Незважаючи на величезні досягнення у вивченні природи атерогенезу, в практичній медицині ще не існує відпрацьованих схем лікування захворювань, пов'язаних з атеросклеротичними ураженнями артерій. У теоретичному плані ще немає

загальноновизнаної теорії атерогенезу. Активно вивчається пекрекисна теорія атерогенезу, яка базується на тому, що важливим атерогенним фактором є дефіцит антиоксидантної системи тканин, який призводить до посилення автоокиснення ненасичених ліпідів та біополімерів з утворенням цитотоксичних дериватів. Вільні радикали, маючи неспарені електрони на зовнішньому енергетичному рівні електронної оболонки, здатні легко вступати в численні хімічні реакції окислення біосполук, внаслідок чого відбуваються різні структурні альтерації на рівні клітин та міжклітинної речовини. Ці зміни та утворення великої кількості біологічно активних сполук унаслідок дії окислювачів призводять до порушень метаболічних процесів, порушень цілісності біологічних мембран різних клітин. Так, дослідженнями останніх років доведено, що вільнорадикальні процеси відіграють істотну роль у розвитку атеросклерозу, ускладненнями якого є такі соціально значимі недуги, як ІХС (причому різних форм: стенокардія, інфаркт міокарду, раптова коронарна смерть), цереброваскулярні захворювання (ішемічний інсульт, ішемічна енцефалопатія), різноманітні порушення периферійного крово-обігу з розвитком гангрені кінцівок, інфаркту кишківника. Відомо, що розробкою та вивченням ангіопротекторів займаються в Інституті експериментальної медицини РАМН, Інституті геронтології АМН України та Інституті терапії ім. Л.Т.Малого.

Тому значний інтерес представляють препарати на основі природних та синтетичних похідних ксантинів, які відрізняються нешкідливістю, можливістю їх тривалого застосування без ускладнень. Слід зазначити, що гіполіпемічна, антиатероматозна та антиоксидантна активність похідних ксантину практично не вивчена.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Зважаючи на грізні побічні ефекти ксантинів - аналогів тих сполук (трентал, еуфілін, ксантинолу нікотинат), що ми будемо вивчати, необхідно звернути увагу на: неймовірно велику здатність до кумуляції, що обмежує лікаря в правильному дозуванні, необхідність титрації дози (вказане можна ліквідувати за допомогою аналітичного визначення концентрації ксантинів та їх метаболітів в крові та сечі); підвищення потреби міокарда в кисні, що викликають феномен "обкрадання"; ульцерогенні властивості при пероральному застосуванні у зв'язку із стимуляцією шлункової секреції; артеріальну гіпотензію при внутрішньовенному застосуванні; обстипацію та атонію кишківника; гіперурикемію. Необхідно спромогтися знайти сполуку, що виключатиме більшість вказаних ефектів.

Виходячи з вищенаведеного, а також враховуючи низьку токсичність похідних ксантину можна вважати, що пошук біологічно активних сполук серед вказаних, які б мали гіполіпемічні та антиоксидантні властивості, є досить перспективним та актуальним напрямком сучасної фармакології, оскільки останні можуть бути використані для фармакологічної корекції метаболічних змін, які мають місце при вищеназваних патологічних станах.

### Література

- Климов А.Н., Нагорнев В.А. Клеточные и молекулярные механизмы транспорта липопротеидов в артериальную стенку при развитии атеросклероза // Успехи современной биологии. - 1984. - Т.98, №2. - С. 38-39.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. - СПб: Питер Пресс, 1995. - 297 с.
- Синтез и гиполипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Якушев В.С. и др. // Запорожский мед. журнал. - 2004. - №3(24). - С. 127-129.
- Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(п-толілокси)пропіл-3-метилксантину / Романенко М.І., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорізький мед. журнал. - 2006. - №3(36). - С. 147-151.

### ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Белай И. М., Остапенко А. А., Романенко Н. И., Жмурин Р. В.*

**Резюме.** *Описана актуальность и перспектива использования в лечении атеросклероза производных ксантина. Указывается на их преимущества перед другими препаратами в плане безопасности в использовании при сопутствующих заболеваниях.*

**Ключевые слова:** *производные ксантина, атеросклероз.*

### PERSPECTIVES OF USING OF XANTHINE'S NATURAL AND SYNTHETIC DERIVATIVES AT ATHEROSCLEROSIS (THE LITERATURE REVIEW)

*Belay I. M., Ostapenko A. A., Romanenko N. I., Zhmurin R. V.*

**Summary.** *It was described an actuality and perspectives of using of new xanthine's derivatives in treatment of atherosclerosis. It has been revealed their prerogatives before other drugs as more safe and effective in case of additional pathology.*

**Key words:** *xanthine's derivatives, atherosclerosis.*

УДК: 615.015.11.011.6.2

### ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ПРОДУКТОВ ИХ ЦИКЛИЗАЦИИ

*Зленко В.В.*

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

**Резюме.** *В настоящем обзоре обобщены современные представления о реакционной способности дикарбонových кислот и продуктов их циклизации, фармакологический скрининг, биологические эффекты в зависимости от структуры, роль в регуляции воспалительного процесса.*

**Ключевые слова:** *дикарбонové кислоты, фармакологическая активность, воспаление.*

Многолетние синтетические и биологические исследования позволили накопить большой материал по структурно-фармакологическим свойствам производных карбоновых кислот, которые были положены в основу поиска новых субстанций с целью создания новых лекарств [Головченко, Тотрова, 1986; Безуглий та ін., 1996].

В ряду производных малоновой кислоты синтезированы лекарственные препараты - малобен, новдимал и новамид, обладающие сердечно-сосудистым действием. Среди производных малоновой кислоты получены соединения, обладающие противовоспалительной активностью. Так, бумодизонкальций применяется в зарубежных клиниках для лечения ревматоидного и прогрессирующего полиартрита [Филимонов, 1998].

Некоторые производные малоновой кислоты проявляют бактерицидную активность, среди которых применяются в медицинской практике такие антибиотики, как карбенициллина динатриевая соль, карфециллин-натрия [Українець та ін., 1999].

В последнее время синтезированы гетероциклические производные малоновой кислоты, обладающие противовоспалительной активностью. Однако, они обладают высокой токсичностью [Таран и др., 1999].

Производные дикарбонových кислот обладают высокой степенью связывания с белками крови и могут быть активаторами и ингибиторами свертывающей системы крови [Герогянц та ін., 1997].

Замещенные имидазы янтарной кислоты используют при фармакотерапии почечно-каменной болезни для разрушения оксалатных камней. Перспективной группой соединений для поиска пероральных антиаллергических средств оказались некоторые производные щавелевой кислоты [Українець та ін., 2000].

Среди производных оксаминовой кислоты выявлены соединения с высокой противовоспалительной активностью [Таран и др., 1999].

Перспективными оказались поиски соединений сахароснижающего действия в ряду амидов и гидразидов оксаминовой кислоты. Высокой сахароснижающей активностью обладает сама щавелевая кислота. Для проявления сахароснижающей активности сульфамиды и сульфагидразиды должны быть ацилированы амидными и гидразидными остатками карбоновых кислот (карбаминовой или оксаминовой), а замещение этих группировок приводит к уменьшению или утрате их активности [Филимонов, 1998].

Сочетание сульфамидного фрагмента с остатками двух

### Література

- Климов А.Н., Нагорнев В.А. Клеточные и молекулярные механизмы транспорта липопротеидов в артериальную стенку при развитии атеросклероза // Успехи современной биологии. - 1984. - Т.98, №2. - С. 38-39.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. - СПб: Питер Пресс, 1995. - 297 с.
- Синтез и гиполипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Романенко Н.И., Приймченко Б.А., Якушев В.С. и др. // Запорожский мед. журнал. - 2004. - №3(24). - С. 127-129.
- Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(п-толілокси)пропіл-3-метилксантину / Романенко М.І., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорізький мед. журнал. - 2006. - №3(36). - С. 147-151.

### ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Белай И. М., Остапенко А. А., Романенко Н. И., Жмурин Р. В.**

**Резюме.** Описана актуальность и перспектива использования в лечении атеросклероза производных ксантина. Указывается на их преимущества перед другими препаратами в плане безопасности в использовании при сопутствующих заболеваниях.

**Ключевые слова:** производные ксантина, атеросклероз.

### PERSPECTIVES OF USING OF XANTHINE'S NATURAL AND SYNTHETIC DERIVATIVES AT ATHEROSCLEROSIS (THE LITERATURE REVIEW)

**Belay I. M., Ostapenko A. A., Romanenko N. I., Zhmurin R. V.**

**Summary.** It was described an actuality and perspectives of using of new xanthine's derivatives in treatment of atherosclerosis. It has been revealed their prerogatives before other drugs as more safe and effective in case of additional pathology.

**Key words:** xanthine's derivatives, atherosclerosis.

УДК: 615.015.11.011.6.2

### ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ПРОДУКТОВ ИХ ЦИКЛИЗАЦИИ

**Зленко В.В.**

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

**Резюме.** В настоящем обзоре обобщены современные представления о реакционной способности дикарбоновых кислот и продуктов их циклизации, фармакологический скрининг, биологические эффекты в зависимости от структуры, роль в регуляции воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** дикарбоновые кислоты, фармакологическая активность, воспаление.

Многолетние синтетические и биологические исследования позволили накопить большой материал по структурно-фармакологическим свойствам производных карбоновых кислот, которые были положены в основу поиска новых субстанций с целью создания новых лекарств [Головченко, Тотрова, 1986; Безуглий та ін., 1996].

В ряду производных малоновой кислоты синтезированы лекарственные препараты - малобен, новдимал и новамид, обладающие сердечно-сосудистым действием. Среди производных малоновой кислоты получены соединения, обладающие противовоспалительной активностью. Так, бумодизонкальций применяется в зарубежных клиниках для лечения ревматоидного и прогрессирующего полиартрита [Филимонов, 1998].

Некоторые производные малоновой кислоты проявляют бактерицидную активность, среди которых применяются в медицинской практике такие антибиотики, как карбенициллина динатриевая соль, карфециллин-натрия [Українець та ін., 1999].

В последнее время синтезированы гетероциклические производные малоновой кислоты, обладающие противовоспалительной активностью. Однако, они обладают высокой токсичностью [Таран и др., 1999].

Производные дикарбоновых кислот обладают высокой степенью связывания с белками крови и могут быть активаторами и ингибиторами свертывающей системы крови [Герогянц та ін., 1997].

Замещенные имидазы янтарной кислоты используют при фармакотерапии почечно-каменной болезни для разрушения оксалатных камней. Перспективной группой соединений для поиска пероральных антиаллергических средств оказались некоторые производные щавелевой кислоты [Українець та ін., 2000].

Среди производных оксаминовой кислоты выявлены соединения с высокой противовоспалительной активностью [Таран и др., 1999].

Перспективными оказались поиски соединений сахароснижающего действия в ряду амидов и гидразидов оксаминовой кислоты. Высокой сахароснижающей активностью обладает сама щавелевая кислота. Для проявления сахароснижающей активности сульфамиды и сульфагидразиды должны быть ацилированы амидными и гидразидными остатками карбоновых кислот (карбаминовой или оксаминовой), а замещение этих группировок приводит к уменьшению или утрате их активности [Филимонов, 1998].

Сочетание сульфамидного фрагмента с остатками двух

дикарбоновых кислот (щавелевой и янтарной), а также присутствие в амидной части молекулы гидрофобного адамантильного радикала предопределило поиск веществ, обладающих гипогликемической, диуретической, антигипоксической, антивирусной и гепатозащитной активностями.

Сила и направленность фармакологического эффекта синтезированных веществ зависит от влияния заместителей ароматического ядра, амидной цепи фрагментов оксаминных, оксаниловых, сукцинаниловых кислот, а также от характера катионов и анионов органических соединений [Филимонов, 1998].

В опытах на белых крысах была выявлена противосудорожная активность у дибензиламидов R-карбамоилметилмалоновых кислот, децилмалоновой кислоты и бензиламида-4-метоксималонаниловой кислоты, антиконвульсивный эффект которых превосходит действие фенобарбитала [Филимонов, 1998].

На моделях острой лучевой болезни, вызванной  $\gamma$ -излучением и введением высокой дозы цезия-137, в условиях хронического эксперимента выявлено радиозащитное действие натриевой соли 4-ацетилсукцинаниловой кислоты. Установлено, что натриевая соль 4-ацетилсукцинаниловой кислоты снижает содержание изотопа цезия-137 в мышцах, костном мозге, печени и костях от 25 до 77% [Leine et al., 1995].

Установлено, что карбоксималониловая кислота у лабораторных животных вызывает расслабление миомерия в концентрации  $1 \times 10^{-7}$  г/мл, а с увеличением концентрации ингибирующий эффект закономерно возрастал [Auer, 1986].

Синтезированные 3-оксипропиламид 4-гидроксихинолон 2-карбоновой-3-кислоты и 4-фенилтиазолил-2-амид 4-карбоксималонаниловой кислоты оказывают психостимулирующее действие, уменьшая продолжительность этаминал-натриевого сна у белых крыс [Украинец и др., 1994].

Нейролептическая активность была обнаружена у N-2-фууроилгидразид 2-карбоксифениламида малоновой кислоты, действие которой превосходит эффект аминазина [Головченко, Тотрова, 1986].

Установлено, что большинство исследованных N-ацил-N-ариламиноэтил-амидов аренсульфонилксаминовых кислот увеличивают продолжительность барбитурового сна. Наиболее активным оказалось соединение, содержащее в молекуле атом водорода, хлорметильный и метильный радикалы, которые увеличивают продолжительность наркотического сна на 75,8%. Замена в структуре молекулы метильного радикала на атом водорода, а хлорметильного на фенильный радикалы, ведет к снижению депримирующей активности [Георгянц та ін., 1997].

Введение в молекулу оксаминных кислот атома брома, гидроксильного, пропильного, а в молекулу сукцинаминовых кислот аминового и пропилиден-аминового заместителей, способствует проявлению выраженной депримирующей активности [Таран та ін., 1999].

Галоидзамещенные производные 1N-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидрокси-хинолины оказывают влияние на функциональное состояние щитовидной железы, снижая содержание трийодтиронина на уровне мерказолила и проявляют

антииреодное действие [Leine et al., 1995].

Оценивая возможность регуляции функции почек производными карбоновых кислот, содержащими фармакофоры различной природы, можно проводить коррекцию мочеотделения [Филимонов, 1998].

Независимо от природы дикарбоновой кислоты, активность тиазолиламидов возрастает при переходе от незамещенного тиазола к конденсированным бензотиазолам. Однако дальнейший переход от конденсированных систем к неконденсированным и арилтиазолам приводит к существенному ослаблению диуретической активности. Наиболее перспективными являются производные щавелевой кислоты, в то время как производные янтарной кислоты обладают умеренной диуретической активностью.

Благоприятным фактором в этом ряду соединений является наличие свободной карбоксильной группировки, что повышает диурез в 1,5-2 раза по сравнению с веществами, у которых карбоксил блокирован амидной группировкой [Украинец и др., 1992].

Введение в структуру тиазола диуретогенных (кислых) группировок -COOH и -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> э - не приводит к увеличению мочегонного эффекта. В ряду производных сульфацилгидразидов глутаровой кислоты, их амидов и солей выявлены вещества, обладающие умеренным диуретическим, противовоспалительным и анальгетическим действием [Украинец та ін., 2000].

Выраженный диуретический эффект оказывает N-метоксисукциноилгидразид 2-карбоксифениламида малоновой кислоты, проявляющий диуретический эффект, превосходящий активность гипотиазида [Украинец та ін., 2000].

Среди производных 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонилсукцинаминовых кислот выраженный диуретический эффект оказывают соединения, содержащие 3-нитрофенильный, 4-нитрофенильный, бензильный, гидроксильный и изопропильный заместители. Более выраженный диуретический эффект оказывает соединение, содержащее амидный заместитель в боковой цепи молекулы. Выраженное влияние диуретических фармакофоров прослеживается на примере ариламидов дикарбоновых кислот, диуретический эффект которых проявляется при введении в ароматическое кольцо акцепторных заместителей, причем уровень их активности пропорционален кислотности соответствующих группировок [Украинец и др., 1992].

Поиск оптимального варианта введения в структуру соединений сульфамидного фрагмента, наиболее близкого для традиционных салуретиков и ингибиторов карбоангидразы, позволил установить, что оптимальным вариантом можно считать непосредственный (амидный) контакт с карбониллом ацильного фрагмента. Подтверждением этого является группа аренсульфо-гидразидов, которые увеличивают диурез в 1,5-2,5 раза [Дзяк, 1997].

Среди производных дикарбоновых кислот выявлены вещества, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность [Радько и др., 1992]. Наибольший антиэкссудативный эффект был выявлен у производных ариламидов дикарбоновых кислот. Независимо от природы ди-

карбоновой кислоты, уровень противовоспалительной активности связан с наличием кислотных заместителей в ариламидном фрагменте [Таран та ін., 1992].

Сравнительная оценка противовоспалительной активности N-(2-тиазолил-2)амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот показала, что наибольшее торможение экссудативной реакции вызывают 1-амил и нонил замещенные производные, введение которых сопровождаются ингибированием каррагенинового отека.

На модели хлоркальциевой аритмии была изучена антиаритмическая активность гидрохлоридов диалкиламиноалкиламинов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Установлено, что по количеству выживших животных и по времени наступления фибрилляции желудочков указанные вещества не уступают лидокаину [Прескоп, 1998].

Ариламиноэтиламиды аренсульфонилоксиаминовых кислот проявляют умеренную противовоспалительную активность [Украинец и др., 1994].

Наиболее выраженным антиэкссудативным эффектом обладает соединение, содержащее в своей структуре метильный и метоксикарбониламиноновый радикалы. При замене метоксикарбониламинового радикала на атом хлора и перемещение метильного радикала из 4-го во 2-е положение происходит уменьшение антиэкссудативной активности [Радько и др., 1992].

Противовоспалительная активность в значительной мере зависит не только от природы фармакофора, но и от его положения в структуре молекулы, влияющего на величину его кислотности. Так, введение кислотного сульфамидного фармакофора в структуру аренсульфогидазидов менее эффективно, чем в боковую цепь ариламинов [Безуглый и др., 1989].

Установлено, что ди-(2,4-диметил)анилид малоновой кислоты обладает высокой антиэкссудативной активностью. Производные гетериламидов дикарбоновых кислот, проявляющие антиэкссудативную активность, обладают анальгетическими свойствами. В плане анальгетического эффекта наибольшего внимания заслуживают производные глюкозамидов, эффективность которых превышает действие аналгина. Умеренную анальгетическую активность проявляют ариламиноэтиламиды аренсульфонилоксиаминовых кислот. Перемещение метильного радикала в 4-е положение молекулы приводит к снижению анальгетической активности, а замена данного радикала на атом водорода приводит к утрате анальгетических свойств [Дзяк, 1997].

В ряду ариламинов, диалкиламинов и комбинированных арилсульфамидов янтарной и щавелевой кислот выявлены вещества, обладающие антигипоксической активностью. Одним из факторов высокой активности производных

дикарбоновых кислот является способность их подавлять свободнорадикальные процессы, усугубляющие патогенез воспаления [Безуглый и др., 1989].

Наличие у амидов и арилсульфамидов щавелевой кислоты выраженных антисеротониновой, антиоксидантной, антихолинергической и антигистаминной активностей свидетельствует о том, что в основе их высокого противовоспалительного действия лежит способность подавлять выделение медиаторов воспаления: серотонина и гистамина [Таран та ін., 1999].

Показано, что 2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновой кислоты и ее этиловый эфир проявляют выраженную антифибринолитическую активность, которая реализуется путем угнетения процессов фибринолиза и превосходит эффект аминокапроновой кислоты [Дзяк, 1997].

Установлено, что диэтиламиноэтиламид 1-этил-4-гидрокси-2-хинолон-3-карбоновой кислоты гидрохлорид проявляет местноанестезирующую, антимикробную и противогрибковую активности, что может найти применение в медицине [Таран та ін., 1999].

В ряду бензилиденгидазидов 1-R-4-гидрокси-2-оксихинолин-3-карбоновых кислот выявлены вещества, обладающие высокой антимикробной активностью по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* и комплексу *Mycobacterium avium* [Прескоп, 1998].

Среди арилалкиламинов 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2,4-дион-3-карбоновой кислоты, выявлены соединения, проявляющие диуретическую активность и имеющие низкую токсичность [Дзяк, 1997].

Большинство замещенных амидов 4-(R-бензамидо)-бензолсульфонилоксиаминовых кислот в МПК 62,5-125 мкг/мл подавляет рост *St. aureus*, *E. coli*, *S. typhi*, *B. anthracoides*, *Ps. aeruginosa* и *C. albicans* [Таран и др., 1999].

### **Выводы и перспективы дальнейших исследований**

1. Проведенный анализ доступной отечественной и зарубежной литературы подтверждает, что современные нестероидные противовоспалительные средства играют важную роль в регуляции воспалительного процесса, однако вызываемые ими побочные явления свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска новых лекарственных средств.

Высокая реакционная способность карбоновых кислот и продуктов их циклизации показывает целесообразность дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга, что представляет существенный резерв в создании новых, более эффективных и менее токсичных нестероидных противовоспалительных препаратов.

### **Литература**

- N-(2-тиазолил-2)амиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот - новая группа потенциальных противовоспалительных средств /Украинец И.В., Горохова О.В., Таран С.Г. и др. //Химия гетероциклических соединений. - 1994. - №10. - С. 1397-1399.
- Головченко Н.Л., Тотрова М.Ю. Стратегия поиска физиологически активных веществ по их метаболитам // Хим. фармац. журн. - 1986. - Т.20, №3. - С. 148-156.
- Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности. (Обзоры, лекции) //Лікування та діагностика. - 1997. - №3. - С. 12-16.
- Оптимальний синтез та антитероїдна активність N-3-(бензімідазолід-2)-4-гідроксифінолону-2 /Безуглый П.А., Таран С.Г., Горохова О.В. та ін. //Вісник фармації. - 1996. - Т.26. -

- №1-2. - С. 109-113.  
Прескоп Л.Ф. Парацетамол: прошлое, настоящее и будущее //Журн. практ. врача. - 1998. - №1. - С. 49-50.
- Радько А.П., Коваль О.Н., Залюбовская О.И. Влияние нового нестероидного противовоспалительного средства диоксамида на калликреин-кининовую систему //Лекарственные средства Украины синтез, научные исследования, производство, реализация: Тез. докл. науч.-практ. конф. Харьков, 23-24 сентября 1992 г. - Харьков, 1992. - С. 233-235.
- Синтез амидів N-заміщених аміномалонічних кислот як можливих нейротропних засобів /В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич, М.В.Рахімова //Вісник фармації. - 1997. - №2. - С. 40-43.
- Синтез и биологическая активность N-о-карбокисфениламидов-N-аренсульфогидразида щавелевой кислоты /Безуглий П.А., Черных В.П., Дроговоз С.М. и др. //Хим.-фармац. журн. - 1989. - Т.13, №8. - С. 38-39.
- Синтез та біологічні властивості метилзаміщених тіазоліл-2-амідів 1-К.-2-оксо-4-гидроксинолін-3-карбо-
- новых кислот /Українець І.В., Горлачова І.В., Горохова О.В. та ін. // Фармац. журн. - 2000. - №1. - С. 75-80.
- Синтез, физико-химические и биологические свойства новых производных 3-оксопиразоло-[4,3-с]-5-Р-хинолонов-4 /Українець І.В., Безуглий П.А., Трескач В.И. и др. //Химия гетероциклических соединений. - 1992. - №8. - С. 1086-1090.
- Синтез, хімічні і біологічні властивості 2-гідроксиетиламідів 1-К.-4-гідрокси-2-оксисінолін-3-карбонових кислот та їх похідних /Таран С.Г., Українець І.В., Ліханова Н.В. та ін. //Фізіологічно активні речовини. - 1999. - №2(28). - С. 30-34.
- Таран С.Г., Каменецкая О.Л., Марусенко Н.А. Синтез, строение и биологическая активность N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксинолин-3 уксусной кислоты //Достижения современной фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. - Харків, 1999. - С. 453-454.
- Українець І.В., Джарадат НА., Філімонова Н.І. Синтез та антимікробні властивості 2-Р-4-оксохіназолін-3-іл)-амідів 1-Р1 -2-оксо-4-гідроксисінолін-3-карбонових кислот //Достижения современной фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. - Харків, 1999. - С. 459-460.
- Филимонов Д.А. Компьютерная оценка свойств химических соединений с использованием неполной химической информации //V Российский национальный конгресс. Тез. докл., 21-25 апреля Москва, 1998г. - М., 1998. - С. 629.
- A randomized, double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production /Leine L., Sloane R., Ferretti M. et al. //Gastrontes. Endosc. - 1995. - Vol.42, №5. - P. 428-433.
- Auer T.O. First-rate and perspectives deer Prophylaxes und Therapies gastnintestinales Nebenwirkungen der medicaments Therapies mit nichtsteroidale antirheumatica //Actual Rheumatol. - 1986. - Vol.11.

#### ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ І ПРОДУКТІВ ЇХНЬОЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ

**Зленко В.В.**

**Резюме.** У даному огляді узагальнені сучасні уявлення про реакційну здатність дикарбонових кислот і продуктів їх циклізації, фармакологічний скринінг, біологічні ефекти залежно від структури, роль в регуляції запального процесу.

**Ключові слова:** дикарбонові кислоти, фармакологічна активність, запалення.

#### RESERCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG DICARBONIC ACIDS AND PRODUCTS OF THEIR CYCLIZATION

**Zlenko V.V.**

**Summary.** In the real review pictures are generalized of reactionary ability of dicarbonic acids and products of their cyclization, pharmacological search, biological effects depending on a structure, role in adjusting of inflammatory process.

**Key words:** dicarbonic acids, pharmacological activity, inflammation.

УДК: 616.65-002.2:616-08-035

#### ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Кривов'яз О.В.**

Кафедра фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У статті наведені основні принципи лікування хронічного простатиту та обґрунтовано доцільність розробки апіфітопрепарату комбінованої дії для перспективної фармакотерапії незлоякісних захворювань передміхурової залози.

**Ключові слова:** хронічний простатит, продукти бджільництва, прополіс, обніжжя бджолине (пилкок квітковий).

Простатит - запалення залозистої (паренхіматозної) та інтерстиціальної тканини передміхурової залози. Запалення передміхурової залози, як самостійна нозологічна форма, вперше було описано Ledmish у 1857 році. Однак, незважаючи на 150-річну історію, простатит залишається доволі розповсюдженим, недостатньо вивченим захворюванням, яке погано

піддається лікуванню. Це зумовлено і тим, що в більшості випадків хронічного простатиту його етіологія, патогенез та патофізіологія залишаються невідомими.

Сьогодні в урології немає іншої такої проблеми, де правда, сумнівні дані та відвертий вимисел були б так тісно переплетені, як у випадку хронічного простатиту. Це здебільшо-

- №1-2. - С. 109-113.  
Прескоп Л.Ф. Парацетамол: прошлое, настоящее и будущее //Журн. практ. врача. - 1998. - №1. - С. 49-50.
- Радько А.П., Коваль О.Н., Залюбовская О.И. Влияние нового нестероидного противовоспалительного средства диоксамида на калликреин-кининовую систему //Лекарственные средства Украины синтез, научные исследования, производство, реализация: Тез. докл. науч.-практ. конф. Харьков, 23-24 сентября 1992 г. - Харьков, 1992. - С. 233-235.
- Синтез амидів N-заміщених аміномалонічних кислот як можливих нейротропних засобів /В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич, М.В.Рахімова //Вісник фармації. - 1997. - №2. - С. 40-43.
- Синтез и биологическая активность N-о-карбокисфениламидов-N-аренсульфогидразида щавелевой кислоты /Безуглий П.А., Черных В.П., Дроговоз С.М. и др. //Хим.-фармац. журн. - 1989. - Т.13, №8. - С. 38-39.
- Синтез та біологічні властивості метилзаміщених тіазоліл-2-амідів 1-К.-2-оксо-4-гидроксинолін-3-карбо-
- новых кислот /Українець І.В., Горлачова І.В., Горохова О.В. та ін. // Фармац. журн. - 2000. - №1. - С. 75-80.
- Синтез, физико-химические и биологические свойства новых производных 3-оксопирозоло-[4,3-с]-5-Р-хинолонов-4 /Українець І.В., Безуглий П.А., Трескач В.И. и др. //Химия гетероциклических соединений. - 1992. - №8. - С. 1086-1090.
- Синтез, хімічні і біологічні властивості 2-гідроксиетиламідів 1-К.-4-гідрокси-2-оксисінолін-3-карбонових кислот та їх похідних /Таран С.Г., Українець І.В., Ліханова Н.В. та ін. //Фізіологічно активні речовини. - 1999. - №2(28). - С. 30-34.
- Таран С.Г., Каменецкая О.Л., Марусенко Н.А. Синтез, строение и биологическая активность N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксинолин-3 уксусной кислоты //Достижения современной фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. - Харків, 1999. - С. 453-454.
- Українець І.В., Джарадат НА., Філімонова Н.І. Синтез та антимікробні властивості 2-Р-4-оксоіназолін-3-іл)-амідів 1-Р1 -2-оксо-4-гідроксисінолін-3-карбонових кислот //Достижения современной фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. - Харків, 1999. - С. 459-460.
- Філімонов Д.А. Компьютерная оценка свойств химических соединений с использованием неполной химической информации //V Российский национальный конгресс. Тез. докл., 21-25 апреля Москва, 1998г. - М., 1998. - С. 629.
- A randomized, double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production /Leine L., Sloane R., Ferretti M. et al. //Gastrontes. Endosc. - 1995. - Vol.42, №5. - P. 428-433.
- Auer T.O. First-rate and perspectives deer Prophylaxes und Therapies gastnintestinales Nebenwirkungen der medicaments Therapies mit nichtsteroidale antirheumatica //Actual Rheumatol. - 1986. - Vol.11.

#### ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ І ПРОДУКТІВ ЇХНЬОЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ

**Зленко В.В.**

**Резюме.** У даному огляді узагальнені сучасні уявлення про реакційну здатність дикарбонових кислот і продуктів їх циклізації, фармакологічний скринінг, біологічні ефекти залежно від структури, роль в регуляції запального процесу.

**Ключові слова:** дикарбонові кислоти, фармакологічна активність, запалення.

#### RESERCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG DICARBONIC ACIDS AND PRODUCTS OF THEIR CYCLIZATION

**Zlenko V.V.**

**Summary.** In the real review pictures are generalized of reactionary ability of dicarbonic acids and products of their cyclization, pharmacological search, biological effects depending on a structure, role in adjusting of inflammatory process.

**Key words:** dicarbonic acids, pharmacological activity, inflammation.

УДК: 616.65-002.2:616-08-035

#### ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Кривов'яз О.В.**

Кафедра фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У статті наведені основні принципи лікування хронічного простатиту та обґрунтовано доцільність розробки апіфітопрепарату комбінованої дії для перспективної фармакотерапії незлоякісних захворювань передміхурової залози.

**Ключові слова:** хронічний простатит, продукти бджільництва, прополіс, обніжжя бджолине (пилкок квітковий).

Простатит - запалення залозистої (паренхіматозної) та інтерстиціальної тканини передміхурової залози. Запалення передміхурової залози, як самостійна нозологічна форма, вперше було описано Ledmish у 1857 році. Однак, незважаючи на 150-річну історію, простатит залишається доволі розповсюдженим, недостатньо вивченим захворюванням, яке погано

піддається лікуванню. Це зумовлено і тим, що в більшості випадків хронічного простатиту його етіологія, патогенез та патофізіологія залишаються невідомими.

Сьогодні в урології немає іншої такої проблеми, де правда, сумнівні дані та відвертий вимисел були б так тісно переплетені, як у випадку хронічного простатиту. Це здебільшо-

го обумовлене високим ступенем комерціалізації лікування захворювання, для чого пропонується величезна кількість різноманітних методів та лікарських препаратів, які починають рекламувати ще до одержання достовірної інформації про їх ефективність та безпеку. Причому агресивна реклама, що ведеться з використанням усіх засобів масової інформації, орієнтована, в першу чергу, на пацієнта, який не здатний оцінити усі переваги та недоліки лікування, що пропонується. З іншого боку, розвиток сучасної медичної науки призвів до появи ряду нових принципів та методів лікування хронічного простатиту.

Незважаючи на величезну кількість публікацій з діагностики та лікування хронічного простатиту, дані у необхідному для прийняття в якості стандарту вигляді, практично відсутні.

Це ускладнює прийняття ефективних клінічних рішень, обмежує використання достовірних методів діагностики та лікування, веде до "каскадності" лікування, коли після невдачі застосування одного методу без належних підстав призначається інший і т.д. В результаті - порушення балансу між клінічною та економічною ефективністю та ріст витрат на надання медичної допомоги. Компенсувати цей недолік допомагає знання основ та впровадження принципів доказової медицини для уніфікації підходів до діагностики та вибору тактики лікування хронічного простатиту.

Сучасне трактування терміну "хронічний простатит" та класифікація захворювання неоднозначні. Під його маскою може приховуватися широкий спектр станів передміхурової залози та сечовивідних шляхів від інфекційного простатиту та синдрому хронічного тазового болю до нейрогенних дисфункцій, алергічних та обмінних порушень.

Багато спеціалістів розглядають хронічний простатит як запальне захворювання, переважно інфекційного ґенезу з можливим приєднанням аутоімунних порушень, яке характеризується ураженням паренхіми та інтерстиціальної тканини передміхурової залози. Необхідно зазначити, що хронічний абактерійний простатит у вісім разів більш розповсюджений, ніж бактерійна форма захворювання, яка складає близько 10% усіх випадків.

Хронічний простатит належить до числа широко розповсюджених захворювань, а його прояви відрізняються різноманітністю симптомів. Нерідко зустрічаються публікації, які вказують на надзвичайно високу захворюваність на хронічний простатит, який призводить до значного погіршення якості життя у чоловіків працездатного віку (його вплив порівнюють за стенокардією, хворобою Крона, інфарктом міокарду). За зведеними даними Американської Асоціації Урологів захворюваність на хронічний простатит варіює від 35 до 78% у чоловіків репродуктивного віку.

В сучасній науковій літературі зустрічається більше 50 класифікацій простатиту. В наш час за кордоном широко використовується та прийнята в якості основної класифікація Національного Інституту Здоров'я США, згідно з якою виділяють: гострий бактерійний простатит (I); хронічний бактерійний простатит (II); хронічний абактерійний простатит або синдром хронічного тазового болю (III), у т.ч. з запальним компонентом (ША) або без нього (ШВ); асимптоматичний

простатит з наявністю запалення (IV).

Проблема вибору лікарського препарату для лікування хворих на хронічний простатит становить значну складність. Це пов'язано з невизначеністю самого поняття, що в свою чергу спричинено неясністю етіології та патогенезу цього захворювання.

Сьогодні можна з упевненістю сказати, що єдиний підхід до лікування хворих на хронічний простатит ще не сформований. З тієї самої причини для лікування цих станів запропоновано різноманіття лікарських засобів, основні з яких можна представити таким чином: антибіотики та антибактерійні препарати; нестероїдні протизапальні засоби; міорелаксанти та спазмолітики;  $\alpha_1$ -адреноблокатори; рослинні екстракти; інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази; антихолінергічні препарати; імуномодулятори та імуностимулятори; біорегуляторні пептиди; комплекси вітамінів та мікроелементів; антидепресанти та транквілізатори; анальгетики; препарати, які покращують мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, антикоагулянти; ензими; інгібітори ксантиноксидази.

Неможливо не погодитися з думкою, що терапія хронічного простатиту повинна бути направлена на усі ланки етіології та патогенезу захворювання, враховувати активність, категорію та ступінь розповсюдженості процесу, бути комплексною. В той час, коли причина виникнення хронічного простатиту точно не встановлена, застосування багатьох з перерахованих вище лікарських засобів основане лише на епізодичних повідомленнях про досвід їх застосування, часто сумнівних з точки зору доказової медицини. На сьогоднішній день лікування хронічного простатиту є важкодосяжною метою, тому симптоматичне лікування, особливо для пацієнтів з хронічним абактерійним простатитом без запального компонента, залишається найбільш вірогідним способом покращення якості життя.

Для простатиту характерним є тривалий перебіг з частими рецидивами, що диктує необхідність пошуку нових підходів до лікування.

Фітотерапія широко використовується для лікування незлоякісних захворювань передміхурової залози. Використання апіфітопрепаратів обумовлене комплексною дією, можливістю тривалого застосування, відсутністю негативного впливу на функціонування різних органів та систем, а також низькою частотою побічних ефектів. До того ж більшу довіру у більшості пацієнтів викликають препарати з природної сировини.

Серед інших продуктів бджільництва нашу увагу привернули такі як фенольний гідрофобний препарат прополісу та ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного.

Прополіс володіє широким спектром дії на весь організм, на всі його органи і системи. Біологічні властивості прополісу пояснюються перш за все наявністю значних кількостей фенольних сполук (флавоноїдів та фенолокислот), терпеноїдів та бензойної кислоти, які володіють вираженою здатністю уповільнювати ріст та розвиток мікроорганізмів; мають виражену в'язучу, жовчогінну, сечогінну, капіляррозміцнюючу та протизапальну дію.

В прополісі виявлено калій, кальцій, фосфор, натрій, магній, сірку, залізо, марганець, цинк, мідь, селен, фтор, ко-

бальт та інші елементи у сприятливому для людського організму співвідношенні. Всі мінеральні речовини прополісу активують діяльність біологічних центрів організму: сприяють процесам росту, розвитку та розмноження, виконують кровотворні функції, регулюють обмін речовин, позитивно впливають на функціонування статевих залоз.

Прополіс містить у невеликих кількостях азотисті речовини (білки, аміді, аміни, амінокислоти) та вітаміни (В), В<sub>6</sub>, А, Е, нікотину та пантотенову кислоти).

Основна властивість прополісу - бактерицидна і бактериостатична. Його застосування здатне пригнічувати активність і знищувати широкий спектр патогенних мікроорганізмів, не впливаючи на власну мікрофлору кишківника. Важливо відзначити, що при застосуванні прополісу у мікроорганізмів не розвивається резистентності. Це відбувається за рахунок того, що поліфлорний прополіс володіє властивостями багатьох рослин, що згубно для мікробів.

Одночасне застосування прополісу з антибіотиками є доцільним, оскільки прополіс в цьому випадку одночасно підсилює дію антибіотиків і зберігає власну мікрофлору кишківника. Це ефективна профілактика дисбактеріозу у разі важкої або масивної інфекції, коли без застосування антибіотиків не обійтись.

Прополіс не тільки впливає на мікроорганізми, але і одночасно підсилює фагоцитоз - процес виведення чужорідного матеріалу з організму, що сприяє зменшенню інтоксикації; одночасно з антибіотичною дією проявляє протизапальні властивості, чим запобігає, послаблює і зупиняє розвиток запальної реакції організму; підсилює імунітет, підвищує рівень гаммаглобулінів в організмі (підвищується так званий специфічний імунітет); володіє антиоксидантними властивостями; сприяє регенерації тканин, відновленню цілісності слизових оболонок, володіє унікальними протипухлинними та антиоксидантними властивостями; бере участь в локалізації пухлинного процесу, очищенні клітинних мембран, нормалізації процесів клітинного дихання, контролі процесів розвитку клітин в цілому, точніше в стабілізації їх розмноження в організмі.

Пилок квітковий (обніжжя бджолине) є складним концентратом багатьох біологічно активних речовин. Він багатий на білок, вуглеводи, ліпіди, нуклеїнові кислоти, зольні елементи, вітаміни.

Білок пилку за своєю біологічною цінністю (вмістом незамінних амінокислот) переважає над білком молока (казеїном), який за цим показником є одним з найбільш повноцінних.

В комплексі ліолева, ліоленова та арахідонова кислоти володіють F-вітамінною активністю: виступаючи складовою частиною простагландинів, вони виконують в організмі лю-

дини функції регуляторів гормональної активності, сприяють зниженню концентрації холестерину в крові та виведенню його з організму. В обніжжі виявлено фосфоліпіди, які входять до складу напівпроникних мембран клітин людського організму, вибірково регулюють надходження іонів, беручи активну участь в обміні речовин.

Виявлено значні кількості вуглеводів (30%), каротиноїдів, які в організмі перетворюються на вітамін А; вітаміну С, біотину та вітамінів групи В.

Серед зольних елементів до складу пилку входять: калій - 0,6-1,0%; фосфор - 0,43%; кальцій - 0,29%; магній - 0,25%; мідь - 1,7%; ферум - 0,55%. Крім цього міститься сірка, хлор, марганець, барій, кобальт, цинк тощо - загалом більше 28 елементів-стимуляторів фізіологічних та біохімічних процесів в організмі.

В значних кількостях містяться фенольні сполуки - флавоноїди та фенолокислоти. Це група речовин, які володіють широким спектром дії на організм: капіляррозміцнюючою, протизапальною, протиатеросклеротичною, радіопротекторною, протіокислювальною, жовчогінною, сечогінною, протипухлинною.

Наявність значних кількостей урсолової та інших тритерпенових кислот поряд з іншими біологічно активними речовинами забезпечується протизапальна, ранозагоююча, кардіотонічна та протиатеросклеротична дія обніжжя бджолиного.

Ферменти відіграють важливе значення в обмінних процесах, регулюють найважливіші біохімічні процеси в організмі.

Встановлено також наявність сполук, які володіють антибактеріальними та гормональними властивостями (властивостями фітогормонів).

## Висновки та результати подальших розробок

1. З точки зору наукового пошуку перспективними є препарати з комплексною фармакологічною дією на основі прополісу та обніжжя бджолиного (квіткового пилку), застосування яких дозволяє одночасно впливати на різні етіологічні та патогенетичні механізми захворювання.

2. До складу біологічно активних продуктів бджільництва (зокрема фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного) входять десятки високоактивних компонентів у збалансованому поєднанні, що пояснює їх унікальність та різнобічні регуляторні впливи. Різноманітні біологічно активні продукти бджільництва можуть застосовуватись як для монотерапії, так і у комплексі з іншими препаратами, даючи можливість підійти до кожного пацієнта індивідуально.

## Література

- Вивчення впливу супозиторіїв "Полен-фен" на перебіг експериментального простатиту, викликаного прошиванням простати /Яковлева Л.В., Леницька О.Б., Зайченко Г.В. та ін. //Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку: Матеріали III з'їзду апітерапевтів України. - Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2006. - С. 220-226.
- Волошин О.І., Пішак О.В., Мещишен І.Ф. Пилок квітковий (бджолина обніжка) - в клінічній та експериментальній медицині. - Чернівці: Прут, 1998. - С. 161.
- Зкспериментальные модели хронического простатита /В.Х.Хейфец, М.А.-Забезинский, А.Б.Хролович, В.Х.Хавинсон //Урология. - 1999. - №5. - С. 48-53.
- Клименко П.М. Обоснование альтернативной терапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом //Здоровье мужчины. - 2003. - №2(11). - С. 56-58.
- Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит //X Российский съезд уро-

- логов. - М., 2002. - С. 209-222.
- Петров С.Б., Бабкин П.А. Бактериальные простатиты //Клиническая антимикробная химиотерапия. - 1999. - №3. - С. 95-100.
- Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение): Монография /А.И.Тихонов, К. Содзавичньш, С.А.Тихонова, Т.Г.Ярных, Л.И.Боднарчук, А.М.Котенко; За ред. акад. А.И.Тихонова. - Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. - 308 с.
- Россихин В.В. Апитерапия в лечении заболеваний простаты //Апитерапія: досягнення та перспективи розвитку: Матеріали ІІІ з'їзду апітерапевтів України. - Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2006. - С. 278-282.
- Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. /Под ред. А.И.Тихонова. - Х.: Основа, 1998. - 384 с.
- A review of clinical and pathological prostatitis syndromes /Roberts R.O., Lieber M.M., Bostwick D.G. et al. //Urology. - 1997. - Vol.49. - P. 809-821.
- Batstone G.R., Doble A., Batstone D. Chronic prostatitis //Current Opinion in Urology. - 2003. - Vol.13, №1. - P. 23-29.
- Dreicorn K. Complementary and alternative medicine in urology //BJU International. - 2005. - Vol.96, №8. - P. 1177-1184.
- Lowe F.C, Fagelman E. Phytotherapy for Chronic Prostatitis //Current Urology Reports. - 2000. - Vol.1. - P. 164-166.
- Weiss S.G., Moon T.D. P-Blocker therapy / /Textbook of prostatitis /Ed. J.C.Nickel. - Oxford, 1999. - P. 319-327.

#### ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Кривовяз Е.В.**

**Резюме.** В статье приведены основные принципы лечения хронического простатита и обоснована целесообразность разработки апифитопрепарата комбинированного действия для перспективной фармакотерапии незлокачественных заболеваний предстательной железы.

**Ключевые слова:** хронический простатит, продукты пчеловодства, прополис, обножка пчелиная (цветочная пыльца).

#### CHRONIC PROSTATITIS: CONTEMPORARY STATE AND PROSPECTS OF TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

**Krivovyz O.V.**

**Summary.** Basic principles of treatment of chronic prostatitis are shown and expediency of the elaboration of combined action apiphytomedicine for prospective pharmacotherapy of non-malignant prostate diseases is proved in the article.

**Key words:** chronic prostatitis, beekeeping products, propolis, bee pollen.

УДК: 616.12-008.46-085:575.191

## ОТ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ К ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Рудык Ю.С., Пивовар С.Н.**

ГУ "Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины", Отдел клинической фармакологии и фармакотерапии (пр. Постышева, 2а, г. Харьков, Украина, 61039)

**Резюме.** Крупнейшим достижением науки, ознаменовавшим переход в III тысячелетие, явилась расшифровка генома человека. Это открытие определяет новый уровень развития медицины во всех областях исследований. В первую очередь возникает необходимость пересмотра характеристик нормального физиологического состояния: от биохимических до психологических. Приобретают материальную основу и подлежат раскрытию факторы предрасположенности к заболеваниям, механизмы патогенеза. И на этой основе, безусловно, должны совершенствоваться методы лечения, прежде всего фармакотерапия. В краткой обзорной статье приводятся данные о значении полиморфизма генов в развитии побочных реакций на лекарственные средства, применяемые для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, а также взаимосвязь с их эффективностью.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, хроническая сердечная недостаточность, эффективность, безопасность лекарственных средств.

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по всему миру принимает масштабы эпидемии. Значение ХСН для здравоохранения и в дальнейшем будет неуклонно возрастать, так как стимулируется улучшением профилактики, ранней диагностики и усовершенствования методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. "Постарение" человечества неминуемо будет сопровождаться возрастанием количества атипичных форм заболевания, и в первую очередь с асимптомной дисфункцией левого желудочка, а также форм, которые имеют сохраненную систолическую функцию сердца.

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) позволяют снизить риск смерти больных с ХСН в среднем только на 23%. Согласно результатам исследования SOLVD, постоянное на протяжении 4 лет применение эналаприла у больных с ХСН приводило к снижению риска смерти в среднем на 16%. Подобные данные выявлены и при исследовании эффективности применения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) при ХСН. Одним из объяснений этого феномена может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на применение лекарственных средств.

Для лечения ХСН применяются такие группы лекарствен-

- логов. - М., 2002. - С. 209-222.
- Петров С.Б., Бабкин П.А. Бактериальные простатиты //Клиническая антимикробная химиотерапия. - 1999. - №3. - С. 95-100.
- Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение): Монография /А.И.Тихонов, К. Содзавичньш, С.А.Тихонова, Т.Г.Ярных, Л.И.Боднарчук, А.М.Котенко; За ред. акад. А.И.Тихонова. - Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. - 308 с. Россихин В.В. Апитерапия в лечении заболеваний простаты //Апитерапія: досягнення та перспективи розвитку: Матеріали ІІІ з'їзду апітерапевтів України. - Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2006. - С. 278-282.
- Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. /Под ред. А.И.Тихонова. - Х.: Основа, 1998. - 384 с.
- A review of clinical and pathological prostatitis syndromes /Roberts R.O., Lieber M.M., Bostwick D.G. et al. //Urology. - 1997. - Vol.49. - P. 809-821.
- Batstone G.R., Doble A., Batstone D. Chronic prostatitis //Current Opinion in Urology. - 2003. - Vol.13, №1. - P. 23-29.
- Dreicorn K. Complementary and alternative medicine in urology //BJU International. - 2005. - Vol.96, №8. - P. 1177-1184.
- Lowe F.C, Fagelman E. Phytotherapy for Chronic Prostatitis //Current Urology Reports. - 2000. - Vol.1. - P. 164-166.
- Weiss S.G., Moon T.D. P-Blocker therapy / /Textbook of prostatitis /Ed. J.C.Nickel. - Oxford, 1999. - P. 319-327.

#### ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Кривовяз Е.В.**

**Резюме.** В статье приведены основные принципы лечения хронического простатита и обоснована целесообразность разработки апитотопрепарата комбинированного действия для перспективной фармакотерапии незлокачественных заболеваний предстательной железы.

**Ключевые слова:** хронический простатит, продукты пчеловодства, прополис, обножка пчелиная (цветочная пыльца).

#### CHRONIC PROSTATITIS: CONTEMPORARY STATE AND PROSPECTS OF TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

**Krivovyz O.V.**

**Summary.** Basic principles of treatment of chronic prostatitis are shown and expediency of the elaboration of combined action apiphytomedicine for prospective pharmacotherapy of non-malignant prostate diseases is proved in the article.

**Key words:** chronic prostatitis, beekeeping products, propolis, bee pollen.

УДК: 616.12-008.46-085:575.191

## ОТ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ К ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Рудык Ю.С., Пивовар С.Н.**

ГУ "Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины", Отдел клинической фармакологии и фармакотерапии (пр. Постышева, 2а, г. Харьков, Украина, 61039)

**Резюме.** Крупнейшим достижением науки, ознаменовавшим переход в III тысячелетие, явилась расшифровка генома человека. Это открытие определяет новый уровень развития медицины во всех областях исследований. В первую очередь возникает необходимость пересмотра характеристик нормального физиологического состояния: от биохимических до психологических. Приобретают материальную основу и подлежат раскрытию факторы предрасположенности к заболеваниям, механизмы патогенеза. И на этой основе, безусловно, должны совершенствоваться методы лечения, прежде всего фармакотерапия. В краткой обзорной статье приводятся данные о значении полиморфизма генов в развитии побочных реакций на лекарственные средства, применяемые для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, а также взаимосвязь с их эффективностью.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, хроническая сердечная недостаточность, эффективность, безопасность лекарственных средств.

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по всему миру принимает масштабы эпидемии. Значение ХСН для здравоохранения и в дальнейшем будет неуклонно возрастать, так как стимулируется улучшением профилактики, ранней диагностики и усовершенствования методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. "Постарение" человечества неминуемо будет сопровождаться возрастанием количества атипичных форм заболевания, и в первую очередь с асимптомной дисфункцией левого желудочка, а также форм, которые имеют сохраненную систолическую функцию сердца.

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) позволяют снизить риск смерти больных с ХСН в среднем только на 23%. Согласно результатам исследования SOLVD, постоянное на протяжении 4 лет применение эналаприла у больных с ХСН приводило к снижению риска смерти в среднем на 16%. Подобные данные выявлены и при исследовании эффективности применения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) при ХСН. Одним из объяснений этого феномена может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на применение лекарственных средств.

Для лечения ХСН применяются такие группы лекарствен-

ных средств как диуретики, (иАПФ) и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (сартаны),  $\beta$ -АБ, сердечные гликозиды (дигоксин). Каждый из представителей данных групп лекарственных средств могут по-разному действовать у больных, что обусловлено их фармакогенетическим профилем.

Дигоксин широко применяется в клинической практике более двухсот лет. Препарат, будучи представителем лекарственных средств с узкой терапевтической широтой, в 10-30% случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции [Kerb, 2006] в виде гликозидной интоксикации. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипокалиемией, находящихся в тяжелом состоянии [Кукес, 2004]. Существуют также и генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации [Середенин, 2004]. Именно такими факторами является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P. Гликопротеин-P обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он осуществляет активную секрецию дигоксина в желчь и мочу [Сычев и др., 2006; Rathore et al., 2002].

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер C3435T гена MDR1, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на тимин [Kurata et al., 2002]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у носителей TT генотипа отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в ряде органов: 12-перстной кишке [Kurata et al., 2002; Stephen, 2004], лимфоцитах [Nakamura et al., 2002], почках и печени [Hoffmeyer et al., 2000]. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-P [Kurata, 2002].

В исследовании, проведенном Д.А.Сычевым и соавторами (2006) чаще выявляли симптомы гликозидной интоксикации у больных с TT генотипом. Кроме того, именно у этой группы пациентов регистрировались более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови, по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG. S.Hoffmeyer et al. (2000), Y.Kurata et al. (2002), C.Verstuyft et al. (2003), анализируя фармакокинетику дигоксина после его однократного приема в исследованиях на здоровых добровольцах, показали, что максимальная концентрация дигоксина в плазме крови, а также площадь под фармакокинетической кривой (AUC) достоверно больше у лиц с TT генотипом по сравнению с индивидуумами, имеющими CC генотип. A.Johne et al. (2002) выявили более высокие значения минимальных равновесных концентраций (C<sub>min,ss</sub>) дигоксина у здоровых добровольцев с TT генотипом при его длительном применении.

Механизм действия иАПФ при ХСН обусловлен блокадой ангиотензин-превращающего фермента. Доказано, что уровень АСЕ примерно на 50% находится под генетическим

контролем и, соответственно, зависит от полиморфизма гена АСЕ, структура которого была определена в 1988 году. Вскоре после этого был идентифицирован insertion/deletion (I/D) полиморфизм, который заключается в наличии (insertion) или отсутствии (deletion) фрагмента из 287 нуклеотидов в 16-м интроне гена АСЕ. На основании распределения I - и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма: гомозиготные - I/I, D/D, а также гетерозиготный I/D. Многими исследованиями доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска сердечно-сосудистых поражений, в то время как I-аллель и II-генотип являются протективными факторами. Проведено большое количество работ по изучению полиморфизма гена АПФ у больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и дилатационной кардиомиопатией - основных причин развития ХСН, где была выявлена высокая частота встречаемости D-аллеля и DD-генотипа [Бойцов и др., 2006].

Сартаны блокируют рецепторы первого типа ангиотензина-II. Ген сосудистого рецептора 1-го типа ангиотензина-II (ATR1), расположен на хромосоме 3q21-q25. Описано 16 его полиморфных состояний, из них клинически наиболее полно охарактеризована мутация в положении 1166, приводящая к замене аденина (A) на цитозин (C). Таким образом, возможны следующие варианты генотипов гена ATR1: AA, AC, CC [Бойцов и др., 2006]. От типа полиморфизма вышеуказанных генов зависит эффективность иАПФ блокаторов рецепторов ангиотензина-II.

В лечении больных ХСН в настоящее время рекомендовано применение четырех  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ): метопролола-сукцината, карведилола, бисопролола и небиволола. Препараты связываются с  $\beta_1$ -рецепторами ( $\beta_1$ -АР) кардиомиоцитов. В проведенных раньше исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -АР сопоставимо с трехкратным повышением уровня изопротеренолол-стимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly 389. Полиморфизм  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза [Colovo et al., 2004]. Однако, в этом исследовании не было выявлено никаких расхождений в частоте появления полиморфизмов  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР и их комбинации в группе пациентов с ХСН и в группе здоровых добровольцев.

В исследовании BEST была изучена роль полиморфизма  $\beta_1$ -АР в клинической эффективности применения  $\beta$ -АБ у больных ХСН. Проведенное ранее экспериментальное исследование ХСН на линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии  $\beta$ -АБ обнаружило роль Arg 389 генотипа в ответ на антагонизм  $\beta$ -АР. После проведения исследования буциндолола у больных ХСН I-III класса NYHA был выполнен фармакогенетический анализ образцов ДНК, в результате которого установленное отсутствие расхождений в базовых характеристиках больных с генотипом Arg 389 и носителей Gly 389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg /Gly 389). Было выявлено, что терапевтическая эффективность применения буциндолола отсутствовала в

группе Gly 389-носителей, что доказывает роль полиморфизма  $\beta_1$ -AP в фармакологическом эффекте буциндолола [Stephen, 2004].

Ряд исследований продемонстрировали более яркие фармакологические эффекты  $\beta$ -АБ у носителей аллельных вариантов данного гена. В работе Н. Bruck и соавторов (2005) показано, что бисопролол блокировал влияние агониста  $\beta$ -AP добутамина на гемодинамику и гуморальный статус (повышение активности ренина) в большей мере у носителей варианта Arg389, чем у носителей Gly389 (42% в белой популяции).

Успехи современной фармакологии в расшифровке механизмов действия препаратов на молекулярном уровне и распознавании причин неэффективности приводит к созданию качественно новых классов лекарственных средств ингибиторов мРНК рецепторов [Середнин, 2004]. В исследовании Y. C. Zhang et al. (2000) апробировалась способность ингибитора мРНК  $\beta_1$ -AP олигонуклеотида оказывать гипотензивный эффект и ингибировать кардиальные  $\beta_1$ -AP линии гипертензивных крыс. Исследование показало, что однократное введение препарата приводило к снижению плотности  $\beta_1$ -AP на 30-50% без влияния на  $\beta_2$ -AP. Липофильные  $\beta$ -АБ (карведилол и метопролол) быстро и полностью (около 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, проходят через гематоэнцефалический барьер. Карведилол является субстратом для гликопротеина-P. Все липофильные  $\beta$ -АБ биотрансформируются путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм данных лекарственных средств во время первого прохождения через печень составляет до 80%. Необходимо учитывать, что метаболизм  $\beta$ -АБ с эффектом "первого прохождения" через печень может изменяться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные  $\beta$ -АБ, уменьшая печеночный кровоток (пропранолол, например, на 30%), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинять период полувыведения (T1/2) во время продолжительного применения. Так, при длительном назначении T1/2 пропранолола может увеличиться в 2-3 раза в сравнении с одноразовым приемом. Пропранолол, как и другие липофильные  $\beta$  1-АБ, может замедлять вывод из крови других ЛЗ, которые метаболизируются в печени (например, лидокаин, гидралазин, теofilлин).

Скорость биотрансформации  $\beta$ -АБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6. Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, т.н. "медленные" метаболизаторы по CYP2D6, в популяции могут составлять от 0,7% (китайцы) до 6% среди белого населения США, и даже 20%, среди жителей Гонконга. При этом 95% всех "медленных" метаболизаторов по CYP2D6 - носители вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, другие варианты (CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*8, и др.) встречаются намного реже [Кукес, 2004]. Накопилось большое количество данных, которые свидетельствуют о том, что по-

лиморфизм гена CYP2D6 влияет на фармакокинетику  $\beta$ -АБ, что проявляется замедлением их биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к нежелательным реакциям.

В настоящее время у врачей имеется ложное предубеждение о фармакогенетическом тестировании как об очень сложном, дорогом и недоступном методе. Фармакогенетическое тестирование основано на рутинной полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом от больного нужен всего лишь 1 мл крови из вены. Многие врачи даже и не подозревают, что фармакогенетический тест выполняется один раз и на всю жизнь. При этом не имеет никакого значения, когда берется материал для фармакогенетического тестирования (при обострении заболевания или в период ремиссии, до еды или после и т. д.). Что касается финансовых затрат, то стоимость выявления 1-го полиморфизма не превышает стоимости 1-го анализа, который выполняется с помощью ПЦР (например, на ВИЧ-инфекцию).

Кроме того, в настоящее время активно разрабатываются так называемые ДНК-чипы, с помощью которых у одного больного быстро можно определить несколько десятков генетических полиморфизмов, определяющих чувствительность тех или иных лекарственных средств. Уже один такой фармако-генетический ДНК-чип разрешен к применению в Европе (Ампличип P-450), он создан для выбора нейрорептиков и антидепрессантов и режимов дозирования. Также создан и фармакогенетический чип в Российской Федерации (НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, В.С.Баранов и соавт.). Вероятно, в скором времени будут созданы кардиологические, пульмонологические, гастроэнтерологические, онкологические, психиатрические чипы и т. д. В будущем речь пойдет о создании фармакогенетического паспорта пациента. При этом врач, даже видя пациента в первый раз, посмотрев в его фармакогенетический паспорт, может выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе. Здесь уже речь идет не о фармакогенетике, а о фармакогеномике [Verstuyft et al., 2003].

### **Выводы и перспективы дальнейших исследований**

1. Персонализированная медицина, и, в частности, клиническая фармакогенетика, является перспективным направлением, которое только начинает реализовываться на практике. Проблемы персонализированной медицины и клинической фармакогенетики постоянно обсуждаются практически на всех крупных медицинских симпозиумах, а в 2005 г., на Всемирном экономическом форуме в Давосе был организован семинар по этой теме. Кроме того, 2 года назад эксперты Еврокомиссии в своих "25 рекомендаций по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования" подчеркнули необходимость государственной поддержки активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику.

### **Литература**

Значение фармакогенетических исследований гликопротеина-P для индивидуализации фармакотерапии

дигоксинам: новый подход к старой проблеме // Сычев Д.А., Игнатев И.В., Андреев Д.А. и др. // Рос-

сийский кардиологический журнал. - 2006. - №4. (<http://medi.ru/doc>) Исследование I/D полиморфизма гена

- ангиотензинпревращающего фермента и А/С полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС /Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. // Сердечная недостаточность. - 2006. - Т.4, №2. - С. 98-102.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. - М.: Реафарм, 2000. - С. 113-120.
- Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 303 с.
- Сычев Д. Лечить не болезнь, а болезнь у больного, или фармакогенетика в действии //www.zdrav.net/analysis/lechit
- Antisense inhibition of beta(1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats /Y.C. Zhang, J.D.Bui, L.Shen, M.I.Phillips //Circulation. - 2000 Feb. 15. - Vol.101(6). - P. 682-8.
- Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms /Verstuyft C., Schwab M., Schaeffeler E. et al. //Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2003. - Apr. - Vol. 58(12). - P. 809-12.
- Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects /Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. - 2002. - Apr. - Vol.71(4). - P. 297-303.
- Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo /Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2000. - Mar. - Vol.28, №97(7). - P. 3473-8.
- Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy //Cancer Letters. - 2006. - P. 4-33.
- Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene /John A., Kopke K., Gerloff T. et al. //Clin. Pharmacol. Ther. - 2002. - Nov. - Vol.72(5). - P. 584-94.
- Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H.M. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart failure //N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol.347. - P. 1403-1411.
- Role of human MDR1 gene poly-morphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein /Kurata Y., Ieiri I., Kimura M. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. - 2002. - Aug. - Vol.72(2). - P. 209-19.
- Role of  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case - control study /Colovo L., Gelatti U., Metra M. et al. //Eur.Heart J. - 2004. - Sep. - Vol.25(17). - P. 1534-1548.
- Stephen B. Liggett BEST Substudy: Beta 1-adrenergic Receptor Polymorphism and the Prediction of Clinical Response in the beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Presented at the 8th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; September 12-15, 2004; Toronto, Ontario, Canada.
- The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity /Bruck H., Leineweber K., Temme T. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Dec. - Vol.6, №46(11). - P. 2111-5.

**ВІД ВИВЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ДО ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Рудик Ю.С., Пивовар С.М.**

**Резюме.** Найбільшим досягненням науки, що ознаменувало перехід в III тисячоріччя, є розшифровка геному людини. Це відкриття визначає новий рівень розвитку медицини у всіх областях досліджень. У першу чергу виникає необхідність перегляду характеристик нормального фізіологічного стану: від біохімічних до психологічних. Отримують матеріальну основу і підлягають розкриттю фактори схильності до захворювань, механізми патогенезу. І на цій основі, безумовно, повинні вдосконалюватися методи лікування, насамперед фармакотерапія. У короткій оглядовій статті наводяться дані про значення поліморфізму генів у розвитку побічних реакцій на лікарські засоби, що застосовуються для лікування хворих на хронічну серцеву недостатність, а також взаємозв'язок з їх ефективністю.

**Ключові слова:** поліморфізм генів, хронічна серцева недостатність, ефективність, безпека лікарських засобів.

**FROM STUDY OF POLYMORPHISM OF GENES TO THE INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT OF THE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE (THE LITERATURE REVIEW)**

**Rudyk Y.S., Pivovar S.N.**

**Summary.** The largest achievement of a science is the decoding human's genome. This opening determines a new level of development of medicine in all areas of researches. First of all there is a necessity of reconsideration of the characteristics of a normal physiological condition: from biochemical up to psychological. Genetic factors of sensitivity to diseases and mechanisms of pathogenesis undergo different studies and have a material basis. That's why we have to improve methods of treatment especially pharmacotherapy. The short review describes the relation of polymorphism of genes with affectivity and safety of drugs for treatment of patients with heart failure.

**Key words:** polymorphism of genes, chronic heart failure, efficiency and safety of medicinal drugs.

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК: 331.7:338.984.2:328.4(094.5)

### УПОВНОВАЖЕНА ОСОБА: ПРОФЕСІЙНИЙ СТАТУС ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ДІЯЛЬНОСТІ

**Бобрук В.П., Благун О.Д., Гайдай О.Д., Клімас Л.А., Дученко М.А.**

Кафедра фармації Вінницького національного медичного університету (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** В статті обговорюються питання статусу уповноваженої особи аптечного підприємства, її функціональних обов'язків, розподілу її робочого часу на підприємстві, а також проведений аналіз законодавчих документів, які регламентують діяльність уповноваженої особи.

**Ключові слова:** уповноважена особа, лікарські засоби, фальсифіковані та неякісні лікарські засоби, вироби медичного призначення, міжнародні стандарти (GMP, GDP), регламентуючі документи.

Контроль якості лікарських засобів (ЛЗ) охоплює всі етапи обігу ліків - від їх створення до реалізації та застосування споживачем. Метою національної системи контролю якості є постійне піклування про здоров'я кожного громадянина України. Одним з найважливіших організаційних питань при забезпеченні ЛЗ і виробів медичного призначення (ВМП) у товаропровідній мережі є наявність двох форм контролю: вхідного (або попереднього); вибіркового (подальшого).

Вибірковий державний контроль якості ЛЗ і ВМП під час їх оптової та роздрібною реалізації здійснюється шляхом інспектування територіальними інспекціями з контролю якості ЛЗ суб'єктів господарювання всіх форм власності і підпорядкування. Вхідний контроль здійснюється за допомогою візуальних методів уповноваженими особами суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на право оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ [Немченко, 2007].

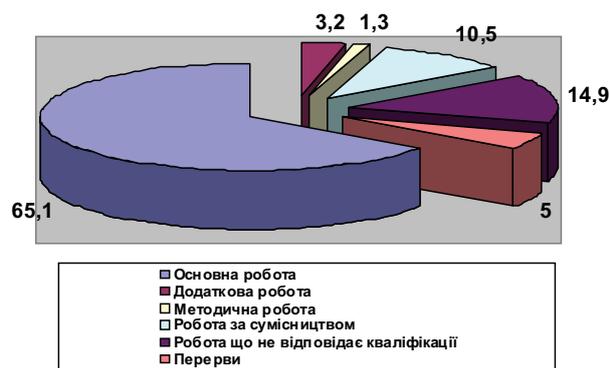
З часу прийняття Наказу МОЗ України від 30.10.2001р. №436 "Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібною торгівлі", яким передбачено існування уповноваженої особи у складі фахівців, що працюють на підприємствах минуло вже сім років, але багато питань, що з'явилась у суб'єктів ринку після появи зазначеного документу, так і не знайшла свого вирішення.

Як відомо, професійний статус уповноваженої особи не чітко визначений в Україні існуючими нормативними документами: відповідно до Наказу МОЗ №436 ця особа (Authorized Persons) призначається наказом керівника суб'єкта господарювання і здійснює вхідний контроль якості ЛЗ. Відповідно до діючого наказу ця особа повинна мати вищу, або середню фармацевтичну освіту. Постановою КМУ від 17.11.2004р. №1570 "Про затвердження Правил торгівлі лікарськими засобами в аптечних закладах" уточнені кваліфікаційні вимоги до спеціаліста, на якого можуть бути покладені функції уповноваженої особи (працівник з вищою фармацевтичною освітою та стажем роботи не менше двох років), серед яких відповідальність за функціонування системи забезпечення якості ЛЗ на фармацевтичному підприємстві та надання дозволу на подальшу їх реалізацію. Уповноважена особа діє на підприємстві відповідно до ви-

мог затвердженої наказом керівника типової інструкції і керується в своїй роботі Законом України "Про лікарські засоби", Державною фармакопеею України та нормативними документами, затвердженими МОЗ України, приписами, розпорядженнями Державної інспекції з контролю лікарських засобів МОЗ України і територіальних Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів.

Наявність уповноваженої особи є обов'язковою складовою концепції менеджменту якості (Total Quality Management), яка відображена у загальноприйнятих у світі стандартах належних практик: виробничої (GMP), дистриб'юторської (GDP) та ISO-9001. Згідно з вимогами GMP така особа обирається з керівного складу фармацевтичного підприємства та персонально відповідає за надання дозволу на реалізацію кожної серії ЛЗ, несе відповідальність за організацію та функціонування системи якості, наглядає за роботою відділу контролю якості тощо.

У країнах ЄС керівництво підприємства не має дозволу змінювати персональний склад уповноважених осіб без попередньої згоди з органом ліцензування, так як призначення її - це попередня умова для отримання ліцензії на виробництво ЛЗ, та її особисті дані ліцензіат повинен вказувати у ліцензії. Такий порядок забезпечує відносну незалежність уповноваженої особи від керівництва підприємства. Крім того, у країнах ЄС існують чіткі вимоги до підготовки вищевказаної особи. На вітчизняному фармацевтичному ринку прослідковується невідповідність функцій уповноваженої особи вказаним вимогам стандартів фармацевтичної діяльності країн Європейського співтовариства. Не зважаючи на створену систему контролю, на виконання Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ на 2003-2008 рр., виконання Постанови КМУ №902 від 14.09.2005р. "Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за якістю ЛЗ, що ввозяться в Україну" на території України згідно приписів Державних та територіальних інспекцій з контролю якості лікарських засобів виявляють фальсифіковані та неякісні ЛЗ. Найбільшу відповідальність за це покладено на уповноважених осіб суб'єктів господарювання під час оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ. Очевидно, що



**Рис. 1.** Розподіл робочого часу уповноваженої особи в сучасних реаліях.

на сьогоднішній день назріла необхідність в удосконаленні та конкретизації самого змісту її роботи, оскільки у нормативних документах чинного законодавства відсутній єдиний підхід до визначення її статусу на підприємстві, приналежності до керівного складу, рівня заробітної плати, не визначені чіткі вимоги до підготовки уповноваженої особи. Впровадження перерахованих змін в роботі уповноваженої роботи максимально попередить потрапляння неякісних і фальсифікованих ЛЗ в аптечну мережу. Важливим є те, що в розподіл робочого часу цих осіб втручаються керівники підприємств, при цьому їх залучають до роботи, яка не обумовлена її функціональними обов'язками. Проблематичним на сьогоднішній день є те, що багато ЛЗ стають неякісними в процесі їх транспортування, зберігання та реалізації. Запобігти цьому може лише повна віддача робочого часу уповноваженої особи функціональним обов'язкам, властивим її кваліфікації. Наявність окреслених проблем спонукало нас до аналізу робочого часу цієї особи.

За нашими дослідженнями та оцінками діючих уповноважених осіб провідних фірм Вінниччини з'ясувалось, що сучасний баланс розподілу робочого часу складається із складових, представлених на рис. 1.

З наведеного рисунку випливає, що значний відсоток робочого часу уповноваженої особи займає робота, що не вла-

стива кваліфікації та робота за сумісництвом. Безумовно, що загальний відсоток основної роботи уповноваженої особи повинен бути значно вищим. Проблемним на сьогоднішній день є те, що відповідно до чинного законодавства не визначена кількість ЛЗ з кожної серії, що підлягає візуальному контролю при надходженні товару, як правило, більшість уповноважених осіб проводять тотальний візуальний контроль ЛЗ. Наказ №436 не чітко визначає обов'язки цих осіб; з відповідного нормативного документу випливає, що головна функція уповноваженої особи - це здійснення вхідного контролю ЛЗ, в той час як провідною функцією її повинний бути контроль за функціонуванням системи забезпечення якості ЛЗ в цілому. Мабуть тому у суб'єктів господарської та підприємницької діяльності повинні бути розроблені внутрішній порядок обігу ЛЗ з визначенням заходів та відповідальних осіб за дотриманням належних умов обігу ЛЗ та план термінових дій з визначенням заходів про виявлені фальсифіковані, незареєстровані та неякісні лікарські засоби.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Належне виконання обов'язків уповноваженої особи гарантує якість ЛЗ і ВМП, що надходять і реалізуються суб'єктами господарювання, які забезпечують виконання основної задачі провізора (фармацевта) відповідно до національних правил GPP - забезпечення професійною фармацевтичною допомогою пацієнтів, незалежно від їх соціально-економічного статусу, етнічної належності, віку, статі та активним сприянням раціональному, економічному і фармакологічно-обґрунтованому застосуванню ЛЗ.

2. Налагодити тісний зв'язок у роботі уповноважених осіб по схемі: виробник лікарських засобів → оптова фармацевтична мережа → роздрібна фармацевтична мережа.

3. Керівникам аптечних підприємств не залучати уповноважених осіб до робіт, які не властиві їх кваліфікації.

За таких умов неможливо вважати роботу уповноважених осіб достатньо ефективною і потребує чіткого визначення її статусу, що забезпечить якість ЛЗ і ВМП, які надходять споживачам.

### Література

Наказ МОЗ України від 30.10.2001р. №436 "Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібної торгівлі".  
 Організація фармацевтичного забезпечення населення // Навч. посібник

для студентів вищих навч. закладів / Під ред. А.С.Немченко. - Харків, 2007. - С. 350.  
 Постанова КМУ №902 від 14.09.2005р. "Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за якістю ЛЗ, що ввозяться в Україну".

Постанова КМУ від 17.11.2004р. №1570 "Про затвердження Правил торгівлі лікарськими засобами в аптечних закладах".  
 Програма боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ на 2003-2008 рр.

### УПОЛНОМОЧЕННОЕ ЛИЦО: ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**Бобрук В.П., Благун О.Д., Гайдай О.Д., Климас Л.А., Дученко М.А.**

**Резюме.** В статье обсуждаются вопросы статуса уполномоченного лица, его функциональных обязанностей, распределения его рабочего времени на предприятии, а также проведен анализ законодательных документов, которые регламентируют деятельность уполномоченного лица.

**Ключевые слова:** уполномоченное лицо, лечебные средства, фальсифицированные и некачественные лечебные средства, изделия медицинского назначения, международные стандарты (GMP, GDP), регламентирующие документы.

### AN AUTHORIZED PERSON: PROFESSIONAL STATUS AND PROSPECTS OF ITS ACTIVITY

**Bobruk V.P., Blagun O.D., Gajdaj O.D., Klimas L.A., Duchenko M.A.**

**Summary.** Questions of the authorized person's status, its functional duties, and distributions of its working hours were discussed at the enterprise, and also the legislative documents which regulate activity of the authorized person were analyzed.

**Key words:** authorized person, medical means, forged and poor-quality medical means, medical tools, international standards (GMP, GDP), regulating documents.

УДК: 616-071:33

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ТЯЖКИХ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Овчарук М.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Бронхіальна астма є економічним тягарем для багатьох розвинених країн світу та для України зокрема. Метою даної роботи став аналіз витрат як держави так і пацієнтів, що пов'язані з бронхіальною астмою та її тяжкими загостреннями. Встановлено, що частка коштів, виділених на безкоштовні рецепти зменшилась з 4% в попередні роки до 2,5% в 2007 році, в той час як рівень захворюваності залишається незмінним, а первинна захворюваність збільшилась на 46 випадків. Витрати на виклики швидкої допомоги в 2003 році склали 127,530 тис. грн., а в 2007 році ця цифра збільшилась майже вдвічі і склала 285,573 тис. грн. Доходи хворих, що 4 і більше разів на рік викликають швидку допомогу становлять до 500 грн. у 72,0% хворих і лише 28,0% вказали на прибуток від 500 до 1000 грн. На лікування астми 33% витрачають до 100 грн., 43% від 100 до 200 грн. на місяць. Вартість базисної терапії необхідної таким хворим коливається від 46 до 850 грн. на місяць в залежності від тяжкості перебігу. Приведені дані свідчать про те, що фінансування диспансерної групи повинно проводитись з урахуванням епідеміологічних даних, з урахуванням інфляційних процесів в державі та з урахуванням особливостей перебігу захворювання у різних контингентів хворих.

**Ключові слова:** витрати, тяжке загострення бронхіальної астми, невідкладна допомога.

### Вступ

Хронічний перебіг бронхіальної астми (БА) потребує тривалого лікування захворювання, що призводить до значних матеріальних витрат системи охорони здоров'я, пацієнтів, їхніх родин і суспільства в цілому. У 1996 р. загальні витрати на лікування 1 хворого на БА склали у Великобританії 1067 доларів США, у Франції - 837 доларів США, у Росії (Самара) - 561 доларів США, і ці витрати продовжують зростати. За даними фармакоекономічних досліджень, в структурі грошового забезпечення хворого з БА найчастіше переважають прямі витрати. Вони припадають в основному на виклики швидкої допомоги та лікування загострень БА в умовах стаціонару (в середньому 4-5 госпіталізацій на рік), яке було найбільш затратною часткою. Структура прямих витрат на БА варіювала не тільки в різних країнах, а і в різних регіонах однієї країни. Якщо розглядати Росію, то у Самарі річна вартість лікування 1 хворого на БА у 1995 р. склала 1478 доларів США, у Калусі - 2500, при легкому перебігу - 87 та 412 доларів США відповідно [Заліська, 2000а]. Різниця у витратах пояснювалась відмінністю обсягів медичної допомоги, кількістю використаних препаратів [Заліська, 2000б], а і тяжкістю хвороби. Прогноз БА та якості життя хворого, його самопочуття й рівень активності, успіх лікування напряму залежать від ефективності та варіанту обраної протиастматичної терапії [Мостовий, 2000; 2004]. Фармакоекономічний аналіз не тільки БА, а саме, її важких загострень потребує постійного моніторингу і більш поглибленого вивчення з урахуванням змін, що відбуваються в епідеміології БА. Метою став аналіз витрат у м. Вінниці, пов'язаний з БА.

### Матеріали та методи

Нами розраховувались витрати пов'язані з невідклад-

ною медичною допомогою, власні витрати хворих та вартість базисного лікування пацієнтів з середньої тяжкості та тяжким персистуючим перебігом.

Вартість виклику швидкої допомоги надана планово-економічним відділом міської станції швидкої допомоги. Кошти, виділені на безкоштовні рецепти надані економічним відділом управління охорони здоров'я м. Вінниці.

Епідеміологічні дані надані Вінницьким обласним медико-статистичним інформаційно-аналітичним центром. Вартість базисного лікування розраховувалась згідно середніх цін аптечної мережі міста станом на 2008 р. Оцінка прямих витрат, що пов'язані з захворюванням, вираховували наступним чином:

*Вартість невідкладної мед. допомоги* = вартість одного звернення за невідкладною медичною допомогою х число звернень за невідкладною медичною допомогою;

*Вартість амбулаторної допомоги* вираховували за наступними показниками:

Вартість одного звернення до дільничного лікаря у поліклініці х число звернень лікаря; Вартість одного звернення до лікаря-спеціаліста х число звернень; Вартість проведення в поліклініці діагностичних досліджень х число досліджень;

*Вартість лікування препаратом* вираховували на основі формули: вартість 1 одиниці лікарського препарату х кількість препарату, використаного при лікуванні;

*Вартість поїздок, що пов'язані з консультаціями*, вираховували на основі формули: вартість 1 поїздки, що пов'язана з консультацією х кількість поїздок. Вираховуючи вище наведене, можна визначити орієнтовну суму прямих витрат. Дані, щодо витрат пацієнта, були отримані шляхом анкетування 81 хворого, що 4 і більше разів на рік викликали швидку

**Summary.** Questions of the authorized person's status, its functional duties, and distributions of its working hours were discussed at the enterprise, and also the legislative documents which regulate activity of the authorized person were analyzed.

**Key words:** authorized person, medical means, forged and poor-quality medical means, medical tools, international standards (GMP, GDP), regulating documents.

УДК: 616-071:33

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ТЯЖКИХ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Овчарук М.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** Бронхіальна астма є економічним тягарем для багатьох розвинених країн світу та для України зокрема. Метою даної роботи став аналіз витрат як держави так і пацієнтів, що пов'язані з бронхіальною астмою та її тяжкими загостреннями. Встановлено, що частка коштів, виділених на безкоштовні рецепти зменшилась з 4% в попередні роки до 2,5% в 2007 році, в той час як рівень захворюваності залишається незмінним, а первинна захворюваність збільшилась на 46 випадків. Витрати на виклики швидкої допомоги в 2003 році склали 127,530 тис. грн., а в 2007 році ця цифра збільшилась майже вдвічі і склала 285,573 тис. грн. Доходи хворих, що 4 і більше разів на рік викликають швидку допомогу становлять до 500 грн. у 72,0% хворих і лише 28,0% вказали на прибуток від 500 до 1000 грн. На лікування астми 33% витрачають до 100 грн., 43% від 100 до 200 грн. на місяць. Вартість базисної терапії необхідної таким хворим коливається від 46 до 850 грн. на місяць в залежності від тяжкості перебігу. Приведені дані свідчать про те, що фінансування диспансерної групи повинно проводитись з урахуванням епідеміологічних даних, з урахуванням інфляційних процесів в державі та з урахуванням особливостей перебігу захворювання у різних контингентів хворих.

**Ключові слова:** витрати, тяжке загострення бронхіальної астми, невідкладна допомога.

### Вступ

Хронічний перебіг бронхіальної астми (БА) потребує тривалого лікування захворювання, що призводить до значних матеріальних витрат системи охорони здоров'я, пацієнтів, їхніх родин і суспільства в цілому. У 1996 р. загальні витрати на лікування 1 хворого на БА склали у Великобританії 1067 доларів США, у Франції - 837 доларів США, у Росії (Самара) - 561 доларів США, і ці витрати продовжують зростати. За даними фармакоекономічних досліджень, в структурі грошового забезпечення хворого з БА найчастіше переважають прямі витрати. Вони припадають в основному на виклики швидкої допомоги та лікування загострень БА в умовах стаціонару (в середньому 4-5 госпіталізацій на рік), яке було найбільш затратною часткою. Структура прямих витрат на БА варіювала не тільки в різних країнах, а і в різних регіонах однієї країни. Якщо розглядати Росію, то у Самарі річна вартість лікування 1 хворого на БА у 1995 р. склала 1478 доларів США, у Калугі - 2500, при легкому перебігу - 87 та 412 доларів США відповідно [Заліська, 2000а]. Різниця у витратах пояснювалась відмінністю обсягів медичної допомоги, кількістю використаних препаратів [Заліська, 2000б], а і тяжкістю хвороби. Прогноз БА та якість життя хворого, його самопочуття й рівень активності, успіх лікування напружено залежать від ефективності та варіанту обраної протиастматичної терапії [Мостовий, 2000; 2004]. Фармакоекономічний аналіз не тільки БА, а саме, її важких загострень потребує постійного моніторингу і більш поглибленого вивчення з урахуванням змін, що відбуваються в епідеміології БА. Метою став аналіз витрат у м. Вінниці, пов'язаний з БА.

### Матеріали та методи

Нами розраховувались витрати пов'язані з невідклад-

ною медичною допомогою, власні витрати хворих та вартість базисного лікування пацієнтів з середньої тяжкості та тяжким персистуючим перебігом.

Вартість виклику швидкої допомоги надана планово-економічним відділом міської станції швидкої допомоги. Кошти, виділені на безкоштовні рецепти надані економічним відділом управління охорони здоров'я м. Вінниці.

Епідеміологічні дані надані Вінницьким обласним медико-статистичним інформаційно-аналітичним центром. Вартість базисного лікування розраховувалась згідно середніх цін аптечної мережі міста станом на 2008 р. Оцінка прямих витрат, що пов'язані з захворюванням, вираховували наступним чином:

*Вартість невідкладної мед. допомоги* = вартість одного звернення за невідкладною медичною допомогою х число звернень за невідкладною медичною допомогою;

*Вартість амбулаторної допомоги* вираховували за наступними показниками:

Вартість одного звернення до дільничного лікаря у поліклініці х число звернень лікаря; Вартість одного звернення до лікаря-спеціаліста х число звернень; Вартість проведення в поліклініці діагностичних досліджень х число досліджень;

*Вартість лікування препаратом* вираховували на основі формули: вартість 1 одиниці лікарського препарату х кількість препарату, використаного при лікуванні;

*Вартість поїздок, що пов'язані з консультаціями*, вираховували на основі формули: вартість 1 поїздки, що пов'язана з консультацією х кількість поїздок. Вираховуючи вище наведене, можна визначити орієнтовну суму прямих витрат. Дані, щодо витрат пацієнта, були отримані шляхом анкетування 81 хворого, що 4 і більше разів на рік викликали швидку

допомогу в 2005 році.

### Результати. Обговорення

Нами вивчені в динаміці витрати на безкоштовні рецепти хворим на БА в м. Вінниці за період 2003-2007 рр. (табл. 1).

У 2003 р. сума, виділена на безкоштовні рецепти складала 532,6 тис. грн. Із них кошти, виділені на безкоштовні рецепти хворим на БА, склали 26,4 тис. грн., що склало 4,95%. У 2005 р. загальна сума грошей на безкоштовні рецепти зросла на 259,3 тис. грн. і склала 791,9 тис. грн. Із них на БА було виділено 32,7 тис. (4,1%), тобто, на 6,3 тис. грн. більше. У 2007 році коштів було виділено 2 млн. 38 тис. 900 грн., сума збільшилась майже в 4 рази в порівнянні з 2003 р., а кошти, виділені на БА, зросли вдвічі і склали 2,5%.

Аналізуючи отримані дані постає питання про рівень захворюваності на БА в м. Вінниці (табл. 2). Загальний рівень залишається практично незмінним і становить, у середньому, 0,77% від загальної кількості населення (табл. 3). Так, якщо в 2003 році держава витрачала на виклики 127,530 тис. грн., то в 2007 році ця цифра збільшилась вдвічі і склала 285573,6 тис. грн. Окрім державних витрат на пацієнтів з тяжкими загостреннями БА, хворі також витрачають певні власні кошти на лікування свого захворювання.

**Таблиця 1.** Частка витрат на безкоштовні рецепти хворим на БА в м.Вінниці за період 2003-2007 рр.

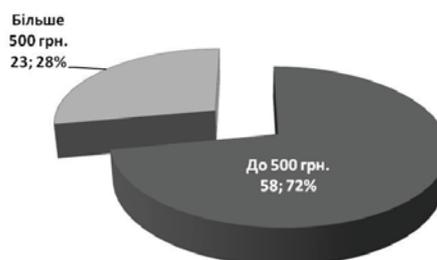
Рік	Загальна сума на безкоштовні рецепти (грн.)	З них на БА (грн.)	Частка (%)
2003	532,6 тис.	26,4 тис.	4,95%
2004	638,8 тис.	25,6 тис.	4%
2005	791,9 тис.	32,7 тис.	4,1%
2006	1 млн., 7 тис. 900	42,8 тис.	4,2%
2007	2 млн., 38 тис., 900	52,2 тис.	2,5%

**Таблиця 2.** Захворюваність на БА в м. Вінниці в період за 2005-2007 рр.

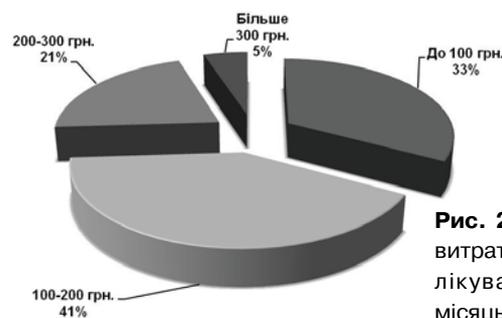
	2005 р.		2006 р.		2007 р.	
	абс.	пок.	абс.	пок.	абс.	пок.
Населення м. Вінниці	358403		360363		362249	
Показники						
Загальна захворюваність на 10000 населення	2807	78,32	2787	77,34	2802	77,14
Первинна захворюваність на 10000 всього населення	165	4,60	201	5,58	211	5,81

**Таблиця 3.** Витрати на надання невідкладної допомоги хворим на БА з 2003-2007 рр.

Рік	Загальна кількість викликів	Кількість викликів з приводу БА	Вартість 1 виклику (грн.)	Загальна сума, витрачена на виклики
2003	117694	3924	32,5	127,530 тис.
2004	117130	3314	43,5	144,159 тис.
2005	122540	3190	56	178,640 тис.
2006	119103	3331	74,8	249,158,8 тис.
2007	117711	2712	105,3	285,573,6 тис.



**Рис. 1.** Прибуток пацієнтів з важким неконтрольованим перебігом БА (n=81).



**Рис. 2.** Власні витрати хворих на лікування БА в місяць (n=81).

Хворим під час анкетування ставили запитання відносно затрат на БА з метою дізнатись скільки такі хворі витрачають на лікування своєї хвороби та виявити їх платоспроможність взагалі. Проаналізувавши анкетні дані, встановлено, що прибуток таких хворих жодного разу не склав більше 1000 грн., тому логічно було розділити їх платоспроможність до 500 грн. та більше 500 грн. (рис. 1).

Більшість хворих, а саме 58 чол., що складає 72,0%, отримують до 500 грн. на місяць, менша частина (28%), отримують більше 500 грн. на місяць, але менше, ніж 1000 грн. у місяць.

Як видно з даних рис. 1, пацієнти з важким неконтрольованим перебігом БА не відрізняються платоспроможністю. Переважна більшість хворих - 33 чол., що склало 41,0% хворих в середньому в місяць виділяють до 100 грн. на лікування свого захворювання, 17 чол. (21,0%) пацієнтів витрачають на лікування астми 200-300 грн., 4 чол. (5,0%) - більше 300 грн. (рис. 2).

Згідно наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. пацієнти з персистоючим перебігом БА повинні отримувати щоденне тривале лікування протизапальними засобами для контролю над симптомами БА. Ми розрахували вартість 2-х схем протизапальної терапії протягом року для пацієнтів із середньоважким персистоючим перебігом БА та важким персистоючим перебігом БА (табл. 4, 5). Відносно зростання загальної суми, виділеної на безкоштовні ліки й суми, виділеної на антиастматичну терапію, частка коштів на рецепти з приводу БА до 2006 р. складала в середньому 4% від загальної суми, а в 2007 р. значно зменшилась й склала 2,5%.

Констатуємо факт про зменшення суми коштів виділеної на безкоштовні рецепти хворим БА, необхідно звернути увагу на відносно стабільний рівень захворюваності на БА в м. Вінниці. В той час як первинна захворюваність зросла з 2005 до 2007 року на 46 випадків. Це збільшення можна пояснити

**Таблиця 4.** Вартість базисної терапії хворого на БА з середньої тяжкості персистоючим перебігом.

Схема	Препарати	Добова доза, мкг	Кількість доз на місяць	Витрати на місяць (грн.)	Витрати протягом року
Схема 1	Беклофорт, 200 доз, 250 мкг в 1 дозі	500-1000	60-120	46	552
	Вентолін, 200 доз, 100 мкг в 1 дозі	400	120		
Схема 2	Сальметерол/флютиказон (евохалер), 120 доз, 25/125 мкг в 1 дозі	50/250-100/500	60-120	346	4152
	Вентолін, 200 доз, 100 мкг	400	120		

**Таблиця 5.** Вартість базисної терапії хворого на БА з важким персистоючим перебігом.

Схема	Препарати	Добова доза, мкг	Кількість доз на місяць	Витрати на місяць (грн.)	Витрати протягом року
Схема 1	Беклофорт, 200 доз, 250 мкг в 1 дозі	1000-2000	120-240	46-92	552-1104
	Вентолін, 200 доз, 100 мкг в 1 дозі	800	240		
Схема 2	Сальметерол/флютиказон (евохалер), 120 доз, 25/250 мкг в 1 дозі	50/500-100/1000	120-240	425-850	5100-10200
	Вентолін, 200 доз, 100 мкг	800	240		

покращенням діагностики та виявлення БА серед населення. Враховуючи, що рівень захворюваності на БА залишається незмінним, необґрунтоване зниження частки коштів на безкоштовні рецепти відносно загальної суми не тільки не виправдане, але й потребує збільшення, так як згідно наказу МОЗ України №128 БА - це хронічне захворювання, яке потребує щоденного та тривалого комбінованого лікування для контролю за симптомами БА.

Не дивлячись на зменшення кількості викликів з приводу БА в період з 2003-2007 р.р., витрати держави на них суттєво зросли в зв'язку з подорожчанням вартості 1 виклику. Починаючи з 2003 року вартість 1 виклику невпинно зростає - якщо в 2003 р. 1 виїзд карети швидкої допомоги державі обходився в суму 32,5 грн., в 2005 р. - 56 грн., то в 2007 році вартість одного виїзду склала 105,3 грн. (табл. 4). Це пов'язано з інфляційними процесами в державі, які повинні враховуватись при фармакоекономічних розрахунках.

Цікаво співставити суму витрачену на виклики в 2007 р. - 258,573 тис. грн., з сумою виділеною на безкоштовні рецеп-

ти в 2007 р. - 52,2 тис. грн. Як видно, сума, витрачена на виклики, в 5 разів перевищує суму, виділену на безкоштовні рецепти. Якщо б виділялися достатні кошти для забезпечення повноцінної базисної терапії БА, то навантаження на ШД та сума, витрачена на виклики, могли би значно зменшитись.

Пацієнти, що користуються послугами швидкої допомоги (згідно анкетування), мають низьку платоспроможність. Це можна пояснити тим, що в зв'язку зі своїм захворюванням, яке до того ж протікає некеровано, пацієнти не можуть повноцінно працювати, тому більшість з них отримують лише пенсію з інвалідності. З опитуваних лише 26% витрачають на захворювання більше 200 грн. в місяць, тобто можуть придбати інгалятори, які б допомагали контролювати захворювання. Але проблемою є хаотичне, некероване придбання великої кількості медикаментозних засобів, таких як бронходилататори короткої дії, теофіліни та ін., з метою зняття симптомів захворювання, а не попередження їх виникнення. Ми розраховували вартість базисних ліків для таких хворих, призначення яких не завжди дозволяє досягти повного контролю над захворюванням, однак, їх застосування забезпечує постійний протизапальний ефект, попереджає часте виникнення тяжких нападів ядухи.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. У даному дослідженні ми зробили спробу продемонструвати медико-економічний підхід для надання допомоги хворим на БА. Продемонстрували встановлені тенденції щодо захворюваності та витрат, пов'язаних з бронхіальною астмою.

2. Із великої частки державних витрат, пацієнтам, що мають важкий неконтрольований перебіг БА, повинні виділятися кошти на планову терапію з метою скорочення затрат на надання інших видів послуг, що не стабілізують стан пацієнта, а лише ведуть до прогресування захворювання та, відповідно, до подальшого збільшення цих самих державних затрат.

Вважаємо, що врахування встановлених клініко-епідеміологічних особливостей БА необхідне в подальшому при виділенні та розподіленні коштів.

### **Література**

Заліська О.М. Уніфіковані стандарти медичних технологій як база фармакоекономічних досліджень в Україні /О.М.Заліська, Б.Л.Парновський, М.В.Слабий //Ліки України. - 2000. - №9. - С. 13-14.  
 Заліська О.М. Фармакоэкономика: теоретические и практические направ-

ления исследований /О.М.Заліська, Б.Л.Парновський //Провизор. - 2000. - №13.- С. 32-34.  
 Мостовой Ю.М. О некоторых экономических аспектах медицины. Расчет стоимости лечения бронхиальной астмы с использованием беклазона и саламола /Ю.М.Мостовой //

Укр. мед. часопис. - 2000. - №7-8. - С. 54-57.  
 Мостовой Ю.М. Коментар до інструкції про діагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень /Ю.М.Мостовой. - Вінниця, 2004. - 12 с.

### **ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ** **Овчарук М.В.**

**Резюме.** Бронхиальна астма являється економічною обузою для багатьох розвинутих держав у світі і для України в тому числі. Цель даної роботи - аналіз витрат як держави так і пацієнта, які пов'язані з бронхіальною астмою і обостреннями бронхіальної астми. Установлено, що частка сумми, яка виділяється на безплатні рецепти, зменшилася з 4% в попередні роки до 2,5% в 2007 році, незважаючи на те, що рівень захворюваності залишається стабільним, а первинна захворюваність збільшилася на 46 випадків. Витрати на виклики швидкої допомоги в 2003 році становили 127,530 тисяч гривень, а в 2007 році ця цифра збільшилася вдвоє і становила 285,530 тисяч гривень. Доходи пацієнтів, які викликають швидку допомогу, становлять до 500 гривень у 72,0% пацієнтів і тільки 28,0% вказали на дохід від 500 до 1000 гривень. На лікування астми 33% витратять до 100 гривень в місяць, 43% від 100 до 200 гривень в місяць. Вартість базисної терапії таким хворим коливається від 46 до 850 гривень в місяць в залежності від тяжкості перебігу. Приведені дані говорять про те, що фінансування диспансерної групи повинно проводитися з урахуванням епідеміологічних даних, з урахуванням інфляційних процесів в державі і з урахуванням особливостей перебігу захворювання у різних контингентів хворих.

**Ключові слова:** витрати, тяжке обострення астми, неотложна допомога.

#### PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF SEVERE ASTHMA EXACERBATIONS

**Ovcharuk M.V.**

**Summary.** Bronchial asthma is an economical burden for different developed countries included Ukraine. The aim of this work is to analyze expenses of the state and patients, which are connect with asthma and severe asthma exacerbation. We have determined that part of the sum, given by the state for free prescriptions, are decreased from 4% in last years to 2,5% in 2007 year, in spite of sick rate still equally and primary sick rate is increased on 46 cases. Expenses on the ambulance calls were 127,530 thousand hrs. in 2003 year, in 2007 year this figure was increased twice and was 285,530 thousand hrs. 72% patients, which call to the ambulance more then 4 times a year, indicated that their incomes were less then 500 hrs., 28 % patients said that their incomes were from 500 to 1000 hrs. 33% patients spend about 100 hrs., 43 % patients spend from 100 to 200 hrs. per month for asthma cure. Basic therapy for this patients costs from 46 to 850 hrs. per month, it depends on stage of the disease. Results of the research show that it is necessary to take into consideration epidemiological data, inflation in the country and peculiarities of different groups of patients with this disease.

**Key words:** expenses, severe asthma exacerbation, urgent help.

УДК: 612.015.036:355.33:357.72

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ МИРОТВОРЧОЇ МІСІЇ В ГОСПІТАЛЬНИХ УМОВАХ

**Колесюк В.С.**

Вінницький військово-медичний клінічний центр центрального регіону (вул. Свердлова, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)

**Резюме.** В роботі представлена оцінка функціонального стану й працездатності військовослужбовців українського миротворчого контингенту в Республіці Ірак по завершенню їх місії, а також після отриманих ними реабілітаційних процедур. Встановлено зниження та погіршення ряду показників: самооцінки свого стану - на 1,7-2,1 бали, індексу напруги, резерву уваги - на 17% і більше, збільшення показників термометрії - на 11% та негативних психофізіологічних показників за даними тесту Люшера, розвинулись астенічний і дискоординаційний синдроми, відзначався синдром міжпівкульової асиметрії. Показано, що самомасаж точок акупунктури найбільш ефективно впливає на параметри професійної працездатності, часові інтервали, термометрію, результати тесту Люшера, а комплекс фізичних вправ - на статокінетичну стійкість і стан серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** функціональний стан, реабілітація, український миротворчий контингент.

### Вступ

Діяльність військовослужбовців миротворчих контингентів характеризується рядом особливостей, які суттєво впливають на медичне забезпечення миротворчої операції, і в першу чергу, високим рівнем емоційної напруги. Відчуття відповідальності за свої дії має місце протягом всієї миротворчої операції.

Під час виконання миротворчої місії на організм військовослужбовця діє професійне навантаження набагато вище, ніж на території України [Шинкаренко, 1996]. За часом миротворчої місії по місяцях це навантаження розподіляється майже рівномірно. Більшу його частину складає патрулювання й вартова служба. У середньому це становить 62%. Інше професійне навантаження пов'язане з виконанням господарських робіт (17%), обслуговуванням і ремонтом техніки (14%), навчан-

ням (7%). У період інтенсивних миротворчих акцій збільшується тривалість робочого часу. У деяких випадках акції проводяться за межами обладнаних місць гарнізону, де створити оптимальні побутові умови не можливо.

Всі ці особливості здійснюють відчутний вплив на функціональний стан організму військовослужбовців. Нерідко розвивається втома, знижується працездатність. Метою роботи було визначення ефективності відновлення функціонального стану військовослужбовців після виконання ними миротворчої місії.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилися в госпітальних умовах відділення нетрадиційних методів лікування. Вивчалася

**Резюме.** Бронхиальна астма являється економічною обузою для багатьох розвинутих держав у світі і для України в тому числі. Цель даної роботи - аналіз витрат як держави так і пацієнта, які пов'язані з бронхіальною астмою і обостреннями бронхіальної астми. Установлено, що частка сумми, яка виділяється на безплатні рецепти, зменшилась з 4% в попередні роки до 2,5% в 2007 році, незважаючи на те, що рівень захворюваності залишається стабільним, а первинна захворюваність збільшилась на 46 випадків. Витрати на виклики швидкої допомоги в 2003 році становили 127,530 тисяч гривень, а в 2007 році ця цифра збільшилась вдвоє і становила 285,530 тисяч гривень. Доходи пацієнтів, які 4 і більше разів в рік викликають швидку допомогу, становлять до 500 гривень у 72,0% пацієнтів і тільки 28,0% вказали на прибуток від 500 до 1000 гривень. На лікування астми 33% витратять до 100 гривень в місяць, 43% від 100 до 200 гривень в місяць. Вартість базисної терапії таким хворим коливається від 46 до 850 гривень в місяць в залежності від тяжкості перебігу. Приведені дані говорять про те, що фінансування диспансерної групи повинно проводитися з урахуванням епідеміологічних даних, з урахуванням інфляційних процесів в державі і з урахуванням особливостей перебігу захворювання у різних контингентів хворих.

**Ключові слова:** витрати, тяжке обострення астми, неотложна допомога.

#### PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF SEVERE ASTHMA EXACERBATIONS

**Ovcharuk M.V.**

**Summary.** Bronchial asthma is an economical burden for different developed countries included Ukraine. The aim of this work is to analyze expenses of the state and patients, which are connect with asthma and severe asthma exacerbation. We have determined that part of the sum, given by the state for free prescriptions, are decreased from 4% in last years to 2,5% in 2007 year, in spite of sick rate still equally and primary sick rate is increased on 46 cases. Expenses on the ambulance calls were 127,530 thousand hrs. in 2003 year, in 2007 year this figure was increased twice and was 285,530 thousand hrs. 72% patients, which call to the ambulance more then 4 times a year, indicated that their incomes were less then 500 hrs., 28 % patients said that their incomes were from 500 to 1000 hrs. 33% patients spend about 100 hrs., 43 % patients spend from 100 to 200 hrs. per month for asthma cure. Basic therapy for this patients costs from 46 to 850 hrs. per month, it depends on stage of the disease. Results of the research show that it is necessary to take into consideration epidemiological data, inflation in the country and peculiarities of different groups of patients with this disease.

**Key words:** expenses, severe asthma exacerbation, urgent help.

УДК: 612.015.036:355.33:357.72

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ МИРОТВОРЧОЇ МІСІЇ В ГОСПІТАЛЬНИХ УМОВАХ

**Колесюк В.С.**

Вінницький військово-медичний клінічний центр центрального регіону (вул. Свердлова, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)

**Резюме.** В роботі представлена оцінка функціонального стану й працездатності військовослужбовців українського миротворчого контингенту в Республіці Ірак по завершенню їх місії, а також після отриманих ними реабілітаційних процедур. Встановлено зниження та погіршення ряду показників: самооцінки свого стану - на 1,7-2,1 бали, індексу напруги, резерву уваги - на 17% і більше, збільшення показників термометрії - на 11% та негативних психофізіологічних показників за даними тесту Люшера, розвинулись астенічний і дискоординаційний синдроми, відзначався синдром міжпівкульової асиметрії. Показано, що самомасаж точок акупунктури найбільш ефективно впливає на параметри професійної працездатності, часові інтервали, термометрію, результати тесту Люшера, а комплекс фізичних вправ - на статокінетичну стійкість і стан серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** функціональний стан, реабілітація, український миротворчий контингент.

### Вступ

Діяльність військовослужбовців миротворчих контингентів характеризується рядом особливостей, які істотно впливають на медичне забезпечення миротворчої операції, і в першу чергу, високим рівнем емоційної напруги. Відчуття відповідальності за свої дії має місце протягом всієї миротворчої операції.

Під час виконання миротворчої місії на організм військовослужбовця діє професійне навантаження набагато вище, ніж на території України [Шинкаренко, 1996]. За часом миротворчої місії по місяцях це навантаження розподіляється майже рівномірно. Більшу його частину складає патрулювання й вартова служба. У середньому це становить 62%. Інше професійне навантаження пов'язане з виконанням господарських робіт (17%), обслуговуванням і ремонтом техніки (14%), навчан-

ням (7%). У період інтенсивних миротворчих акцій збільшується тривалість робочого часу. У деяких випадках акції проводяться за межами обладнаних місць гарнізону, де створити оптимальні побутові умови не можливо.

Всі ці особливості здійснюють відчутний вплив на функціональний стан організму військовослужбовців. Нерідко розвивається втома, знижується працездатність. Метою роботи було визначення ефективності відновлення функціонального стану військовослужбовців після виконання ними миротворчої місії.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилися в госпітальних умовах відділення нетрадиційних методів лікування. Вивчалася

динаміка функціонального стану й працездатності військовослужбовців після виконання миротворчої місії в Республіці Ірак під впливом реабілітаційних процедур. Під час обстеження проводилась діагностика функціонального стану військовослужбовців з використанням комплексу психофізіологічних методик. Оцінювалися рівень фізичної працездатності, функціональний стан центральної нервової системи, резервні можливості кардіореспіраторної системи, функція зовнішнього дихання.

### Результати. Обговорення

За даними нашого спостереження за 81 військовослужбовцем до кінця миротворчої місії втома розвивалася майже у всіх військовослужбовців. Зміни рівня функціонального стану й працездатності порівняно з фоновими даними засвідчували, що показники самооцінки свого стану знизилися на 1,7-2,1 бали, погіршилися показники професійної працездатності (індекс напруги, резерви уваги) на 17% і більше, збільшилося число запізнь і зменшилося число точних реакцій при відмірюванні 10-секундних годинних інтервалів, показники термометрії виросли на 11%, показники КЧСМ скоротилися на 2-4 Гц, стало більше негативних психофізіологічних показників за даними тесту Люшера, розвинулись астеничний і дискоординаційний синдроми, відзначався синдром міжпівкульової асиметрії під час неврологічного обстеження (у деяких випадках спостерігались патологічні рефлексії, що було розглянуто як ознаки перевтоми). Всі ці дані узгоджуються з результатами досліджень Н.О.Пономаренко [2005].

**Таблиця 1.** Ефективність методів корекції функціонального стану військовослужбовців українського миротворчого контингенту в Республіці Ірак за результатами психофізіологічних і клінічних досліджень.

Метод досліджень (показник)	Метод корекції	
	Самомасаж ТА	Комплекс фізичних вправ
САН	+	-
Професійна працездатність	++	++
КЧСМ	+	+
Вимір часових інтервалів	++	-
Шкірно-гальванічна реакція	-	-
Термометрія	++	-
Тест Люшера	++	++
Неврологічний статус	+	++
Стан серцево-судинної системи	-	++
Статокінетична стійкість	-	++
Зорова працездатність	++	-

**Примітка:** (++) - виразний позитивний ефект при порівнянні результатів обстеження військовослужбовця, що застосовував ті або інші засоби корекції (експериментальна група) і без їхнього використання (контрольна група); відмінності достовірні (+) - помірний позитивний ефект (тенденція) при такому ж зіставленні матеріалів, як показано вище; вірогідність змін не підтверджувалася: (-) - незмінність реакції при зіставленні результатів обстежень як в експериментальній, так і у контрольній серії.

Відомо ряд способів підтримки оптимального функціонального стану організму й підвищення працездатності осіб небезпечних професій. Зокрема, виділяють два напрямки: оптимізацію об'єкта, змісту й умов на робочому місці, а також організації діяльності; використання засобів і методів безпосереднього впливу на особу, у які входить загальна й спеціальна фізична підготовка, активний і пасивний відпочинок, фізіолого-гігієнічні методи (масаж та ін.), психогенні, електрофізіологічні, фармакологічні засоби, рефлексотерапія. Ми у своїй роботі використали саме ті з них, які можна використати в місцях дислокації українського миротворчого контингенту в Республіці Ірак: організований відпочинок в Інтернет-клубі, самомасаж точок акупунктури, комплекс спеціальних фізичних вправ на тренажерах.

Результати досліджень ще раз підтвердили, що підтримка нормального функціонального стану організму військовослужбовців українського миротворчого контингенту під час миротворчої операції в Республіці Ірак можлива, у першу чергу, за умови правильної організації режиму праці, відпочинку й харчування, а також раціонального використання профілактичного відпочинку. У військовослужбовців, які в період інтенсивного професійного навантаження могли користуватися організованим відпочинком, не спостерігалось виразних ознак втоми. На наш погляд, доцільно надавати такий відпочинок військовослужбовцям у період інтенсивного професійного навантаження. При цьому нами враховується, що патрулювання й вартова служба в них збігається з великим навантаженням службовими й господарськими заходами в повсякденних умовах. Позитивний вплив цього методу полягає в нормалізації співвідношення процесів порушення й гальмування в центральній нервовій системі, поліпшенні регуляції кровопостачання головного мозку, що проявляється в зниженні відчуття втоми, зменшення сонливості, виразності астеничного стану й м'язового дискомфорту.

Нами для самомасажу були використані точки акупунктури (ТА), вплив на які є найбільш ефективним для корекції функціонального стану організму військовослужбовця в процесі інтенсивного навантаження. Подібні за ефектом і локалізацією ТА поєднувалися в зони, що полегшило їх пошук і проведення самомасажу. Військовослужбовець, що перебував на робочому місці в захисному спорядженні, міг виконувати самомасаж, не припиняючи основної діяльності.

Самомасаж ТА виявився досить дієвим способом для зняття проявів втоми військовослужбовців українського миротворчого контингенту в Республіці Ірак. Позитивний його вплив відзначався особливо при оцінці параметрів професійної працездатності, виміру часових інтервалів, термометрії, тесту Люшера, зорової працездатності й ін. Набагато менше масаж ТА впливає на статокінетичну стійкість і стан серцево-судинної системи.

З робіт багатьох дослідників відомо, що спеціальні фізичні вправи спрямовані на активацію функцій організму, зниження емоційної напруги й відновлення функціональних резервів організму. У розробленому В.И.Варусом [1997] комплексі фізичних вправ основна увага звернена на посилення функцій нервової, серцево-судинної й рухової систем організму.

му. Комплекс включав набір коротких за часом вправ (потягування, нахили тулуба, ривки руками, прогини, усакування та ін.). Види вправ визначалися лікарем при участі фахівців з фізичної підготовки військовослужбовців.

Комплекс вправ для активізації функцій виконувався перед чергуваннями протягом 10 хв. з таким розрахунком, щоб він закінчувався за 10-20 хв. до початку чергування. Вправи виконувалися індивідуально, у середньому темпі, навантаження контролювались шляхом підрахунку пульсу, який до кінця вправи не повинен перевищувати 90 ударів у хвилину. Комплекс вправ для зняття емоційної напруги (типу "бій півнів", "плескання руками", "витисни з колапри чергуванні із вправами на розслаблення м'язів) проводився у вільний час у режимі ігрового єдиноборства (пари "військовослужбовець-військовослужбовець") протягом 10 хвилин. Відзначена висока ефективність цього прийому як для зняття високої нервово-емоційної напруги (за тестом Люшера, при оцінці неврологічного статусу), так і для активації функції серцево-судинної й інших систем організму. При цьому підви-

щувалася працездатність і статокінетична стійкість. Узагальнені дані результатів досліджень подані в таблиці 1.

Як видно з наведених даних, всі методи, які застосовувалися нами для корекції функціонального стану, мають позитивну дію, але їхній вплив на різні функції організму неоднаковий.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Залежно від індивідуальної характеристики проявів втоми у військовослужбовців миротворчих контингентів, лікар може використати той або інший метод корекції функціонального стану. Але найбільший ефект буде спостерігатися при поєднанні методів.

Застосування методів корекції функціонального стану організму військовослужбовців українського миротворчого контингенту під час миротворчої операції в Республіці Ірак хоча і не замінює собою раціональний режим праці й відпочинку, все ж може слугувати в якості допоміжного способу.

### Література

Здоров'я здорової людини (Основи відбудовної медицини) / Під ред. В.С.Шинкаренко. - Москва: Медицина, 1996. - 413 с.  
Варус В.І. Превентивні реабілітаційні за-

ходи щодо збереження здоров'я й професійної надійності літнього складу // Воен. мед. журн.- 1997.- №2.- С. 19-23.  
Пономаренко Н.О. Особливості впливу професійних факторів на організм

військовослужбовців миротворчих підрозділів (до обґрунтування гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 2005. - 18 с.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ МИРОТВОРЧЕСКОЙ МИССИИ В ГОСПИТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

**Колесюк В.С.**

**Резюме.** В работе представлена оценка функционального состояния и работоспособности военнослужащих украинского миротворческого контингента в Республике Ирак по завершению их миссии, а также после полученных ими реабилитационных процедур. Установлено снижение и ухудшение ряда показателей: самооценки своего состояния - на 1,7-2,1 балла, индекса напряжения, резерва внимания - на 17% и больше, увеличение показателей термометрии - на 11% и отрицательных психофизиологических показателей по данным теста Люшера, развились астенический и дискоординативный синдромы, отмечался синдром межполушарной асимметрии. Показано, что самомассаж точек акупунктуры наиболее эффективно влияет на параметры профессиональной трудоспособности, временные интервалы, термометрию, результаты теста Люшера, а комплекс физических упражнений - на статокINETическую стойкость и состояние сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** функциональное состояние, реабилитация, украинский миротворческий контингент.

### EFFICIENCY OF RESTORATION OF A FUNCTIONAL CONDITION AFTER PERFORMANCE OF PEACE-MAKING MISSION IN HOSPITAL CONDITIONS

**Kolesyuk V.S**

**Summary.** In the work it is shown the estimation of a functional condition and working capacity of military men of the Ukrainian peace-making contingent in the Republic Iraq on the end of their mission, and also after the rehabilitative procedures received by them. Decrease and deterioration of some indicators is established: self-estimation of the own condition - on 1.7-2.1 points, the index of a stress and attention reserve - on 17% and more, increase in indicators of thermometry - on 11%, and negative psychophysiological indicators according to the test of Ljushera, asthenic and discoordination syndromes, the syndrome of between-hemispheres asymmetries has been marked. It is shown that self-massage of acupunctural points have more effective influence on parameters of the professional work capacity, time intervals, thermometry, results of the test of Ljushera, and a complex of physical exercises influence on statokinetic firmness and a condition of cardiovascular system.

**Keywords:** a functional condition, rehabilitation, the Ukrainian peace-making contingent.

УДК: 61:612.015.036:613.86:355.25:358(477):616.89

### ПРОБЛЕМИ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ МИРОТВОРЧИХ КОНТИНГЕНТІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ З ГРАНИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

**Колесюк В.С.**

му. Комплекс включав набір коротких за часом вправ (потягування, нахили тулуба, ривки руками, прогини, усакування та ін.). Види вправ визначалися лікарем при участі фахівців з фізичної підготовки військовослужбовців.

Комплекс вправ для активізації функцій виконувався перед чергуваннями протягом 10 хв. з таким розрахунком, щоб він закінчувався за 10-20 хв. до початку чергування. Вправи виконувалися індивідуально, у середньому темпі, навантаження контролювались шляхом підрахунку пульсу, який до кінця вправи не повинен перевищувати 90 ударів у хвилину. Комплекс вправ для зняття емоційної напруги (типу "бій півнів", "плескання руками", "витисни з колапри чергуванні із вправами на розслаблення м'язів) проводився у вільний час у режимі ігрового єдиноборства (пари "військовослужбовець-військовослужбовець") протягом 10 хвилин. Відзначена висока ефективність цього прийому як для зняття високої нервово-емоційної напруги (за тестом Люшера, при оцінці неврологічного статусу), так і для активації функції серцево-судинної й інших систем організму. При цьому підви-

щувалася працездатність і статокінетична стійкість. Узагальнені дані результатів досліджень подані в таблиці 1.

Як видно з наведених даних, всі методи, які застосовувалися нами для корекції функціонального стану, мають позитивну дію, але їхній вплив на різні функції організму неоднаковий.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Залежно від індивідуальної характеристики проявів втоми у військовослужбовців миротворчих контингентів, лікар може використати той або інший метод корекції функціонального стану. Але найбільший ефект буде спостерігатися при поєднанні методів.

Застосування методів корекції функціонального стану організму військовослужбовців українського миротворчого контингенту під час миротворчої операції в Республіці Ірак хоча і не замінює собою раціональний режим праці й відпочинку, все ж може слугувати в якості допоміжного способу.

### Література

Здоров'я здорової людини (Основи відбудовної медицини) / Під ред. В.С.Шинкаренко. - Москва: Медицина, 1996. - 413 с.  
Варус В.І. Превентивні реабілітаційні за-

ходи щодо збереження здоров'я й професійної надійності літнього складу // Воен. мед. журн.- 1997.- №2.- С. 19-23.  
Пономаренко Н.О. Особливості впливу професійних факторів на організм

військовослужбовців миротворчих підрозділів (до обґрунтування гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 2005. - 18 с.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ МИРОТВОРЧЕСКОЙ МИССИИ В ГОСПИТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

**Колесюк В.С.**

**Резюме.** В работе представлена оценка функционального состояния и работоспособности военнослужащих украинского миротворческого контингента в Республике Ирак по завершению их миссии, а также после полученных ими реабилитационных процедур. Установлено снижение и ухудшение ряда показателей: самооценки своего состояния - на 1,7-2,1 балла, индекса напряжения, резерва внимания - на 17% и больше, увеличение показателей термометрии - на 11% и отрицательных психофизиологических показателей по данным теста Люшера, развились астенический и дискоординативный синдромы, отмечался синдром межполушарной асимметрии. Показано, что самомассаж точек акупунктуры наиболее эффективно влияет на параметры профессиональной трудоспособности, временные интервалы, термометрию, результаты теста Люшера, а комплекс физических упражнений - на статокINETическую стойкость и состояние сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** функциональное состояние, реабилитация, украинский миротворческий контингент.

### EFFICIENCY OF RESTORATION OF A FUNCTIONAL CONDITION AFTER PERFORMANCE OF PEACE-MAKING MISSION IN HOSPITAL CONDITIONS

**Kolesyuk V.S**

**Summary.** In the work it is shown the estimation of a functional condition and working capacity of military men of the Ukrainian peace-making contingent in the Republic Iraq on the end of their mission, and also after the rehabilitative procedures received by them. Decrease and deterioration of some indicators is established: self-estimation of the own condition - on 1.7-2.1 points, the index of a stress and attention reserve - on 17% and more, increase in indicators of thermometry - on 11%, and negative psychophysiological indicators according to the test of Ljushera, asthenic and discoordination syndromes, the syndrome of between-hemispheres asymmetries has been marked. It is shown that self-massage of acupunctural points have more effective influence on parameters of the professional work capacity, time intervals, thermometry, results of the test of Ljushera, and a complex of physical exercises influence on statokinetic firmness and a condition of cardiovascular system.

**Keywords:** a functional condition, rehabilitation, the Ukrainian peace-making contingent.

УДК: 61:612.015.036:613.86:355.25:358(477):616.89

### ПРОБЛЕМИ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ МИРОТВОРЧИХ КОНТИНГЕНТІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ З ГРАНИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

**Колесюк В.С.**

**Резюме.** В статті наведені дані обстеження психічного здоров'я 1500 військовослужбовців миротворчого контингенту ЗС України в Республіці Ірак. Показано, що по закінченні миротворчої місії у 75% осіб від загальної кількості обстежених військовослужбовців спостерігались непатологічні невротичні прояви: неспецифічні невротичні реактивно спровоковані феномени (44%), загострення акцентованих особистісно-типологічних ознак (24%) та соматизовані еквіваленти (32%). У 25% хворих від загальної кількості обстежених спостерігались початкові прояви основних форм невротичних розладів: депресивні епізоди (17%), посттравматичні стресові розлади (21%), безсоння неорганічної природи (22%), невротична симптоматика (26%), виразні психологічні прояви сексуальної деривації (14%). В статті розкривається сутність структури технології відновлення психофізіологічного резерву здоров'я та даються пропозиції щодо термінового удосконалення системи медичного забезпечення ММК ЗС України.

**Ключові слова:** граничні психічні розлади, миротворчий контингент ЗС України.

## Вступ

Як засвідчують офіційні статистичні дані, актуальним напрямом у вирішенні проблеми охорони здоров'я військовослужбовців миротворчих контингентів ЗС України є забезпечення соціально-психологічних умов професійної діяльності: насамперед психологічної готовності до небезпеки, надійності дій у нестандартних умовах. Саме неготовність до небезпечних умов, невідповідність до дій у ситуації дефіциту часу та інформації приводять до травматизації психіки. Професія миротворця вимагає життєвої активності для здолання згубного впливу ворожого середовища.

У світлі сказаного слід особливо зупинитися на ролі медичної реабілітації в охороні психічного здоров'я військовослужбовців миротворчих контингентів. На диво не далекоглядно з нашої, лікарської, точки зору втрачати з поля зору охорону психічного здоров'я миротворців. Адже саме граничні психічні розлади, в основі яких лежать вичерпування психофізіологічних резервів, є домінуючими порушеннями здоров'я у військовослужбовців миротворчих контингентів ЗС України [Пономаренко, 2005]. Звідси й витікає, що ефективна охорона здоров'я військовослужбовців миротворчих контингентів неможлива без психофізіологічного відновлення резервів.

На сьогоднішній день можна стверджувати, що слабке використання наукових досягнень психофізіології та реабілітації у практиці медичного забезпечення миротворчих контингентів ЗС України сприяло зниженню рівня професійного здоров'я, тому що не забезпечується у повній мірі збереження професійного довголіття, висока мотивація та надійність військовослужбовців, не створено інноваційної системи передбачення впливу факторів ризику на здоров'я та надійність дій миротворчих підрозділів. На жаль, за всім цим стоїть зниження психічного здоров'я військовослужбовців миротворчих підрозділів.

В підтвердження сказаного розглянемо результати спеціального дослідження.

## Матеріали та методи

З метою встановлення рівня психічного здоров'я військовослужбовців миротворчого контингенту в Республіці Ірак нами обстежено 1500 військовослужбовців 5, 6 та 7 окремої механізованої бригади (ОМБР). Рівень психічного здоров'я визначали за допомогою методики В.А.Пономаренко та А.В.Белинського (1995). Нами виділені наступні рівні: 1-й рівень - "здоровий", 2-й - "практично здоровий", 3-й - "на-

явність несприятливих прогностичних ознак", 4-й - "із ознаками патології". В умовах Центру нетрадиційних методів лікування 11 військового госпіталю військовослужбовці ММК ЗС України були розділені на дві групи. У першу групу включались особи з непатологічними невротичними проявами, а в другу - хворі з початковими проявами основних форм невротичних розладів.

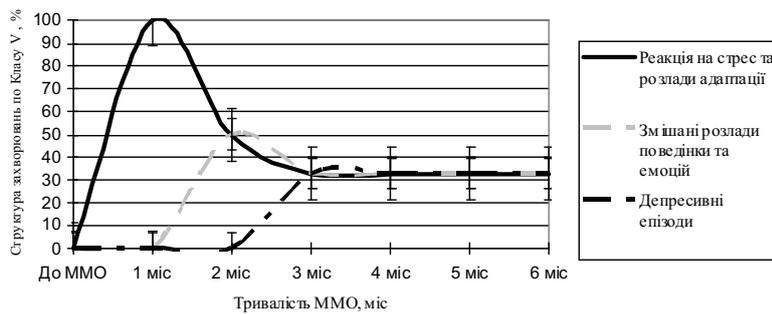
## Результати. Обговорення

Виділення рівнів психічного здоров'я, на думку В.А.Пономаренко, А.В.Белинського (1995), визначається комплексом показників та ступенем виразності спадково-анамнестичних, особистісних та медичних факторів ризику розвитку психічної декомпенсації, порушення у системі відносин, клініко-психологічних відхилень, показників професійної надійності та успішності діяльності.

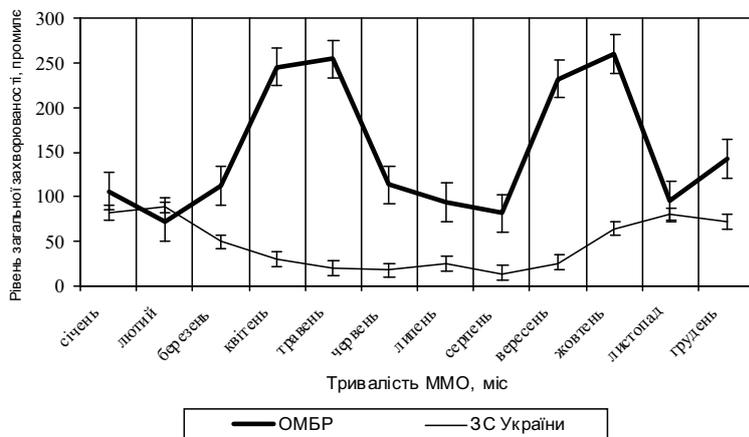
У обстежених нами військовослужбовців виявлена негативна динаміка структури рівнів їх психічного здоров'я після миротворчої місії. Так, якщо до початку міжнародної миротворчої операції (ММО) частка військовослужбовців із 1 та 2 рівнями психічного здоров'я складала більш як 90%, то до кінця операції вона зменшилась до 25%. Після 6 місяця операції у 60% військовослужбовців миротворчих підрозділів ЗС України виявляються невротичні феномени.

У осіб першої групи, що склали 75% від загальної кількості обстежених військовослужбовців, відмічались непатологічні невротичні прояви, які протікали за типом неспецифічних астеноневротичних порушень і які, зазвичай, не описуються у межах сформованих невротичних розладів та схожих до них граничних психічних розладів, що розглядаються спеціалістами як розлади адаптації (F43.2 МКБ-10). За формальними показниками обстежені особи з цієї групи не являлись хворими, ніхто з них за психотерапевтичною допомогою не звертався.

Обстежених цієї групи об'єднувала наявність таких невротичних проявів, як підвищена втома та роздратування, емоційна напруженість та лабільність, афективні розлади, порушення нічного сну, головна біль, вегетативні дисфункції, психосоматичні порушення. Вказані порушення мали свою динаміку, вони виникали не одномоментно, а формувались у тісному взаємозв'язку з факторами, які їх викликали та підтримували і розвивались від епізодичних проявів у формі тимчасової реакції до феноменологічного ускладнення та ста-



**Рис. 1.** Динаміка структури захворювань по Класу V (Розлади психіки і поведінки серед військовослужбовців 5, 6 та 7 ОМБР ЗС України в залежності від тривалості миротворчої операції).



**Рис. 2.** Динаміка рівня загальної захворюваності військовослужбовців ОМБР та ЗС України протягом календарного року.

білізації. Непатологічні невротичні реакції звичайно виникали на фоні відносного тривалого емоційного перенапруження, безпосередньо зв'язаного як з індивідуально значимими психотравмуючими обставинами, так і з особливостями професійної діяльності в процесі міжнародної миротворчої операції (ММО): бойові сутички, караульна служба, бойові чергування та патрулювання, несприятливі кліматичні умови. На фоні загальних невротичних проявів, а у деяких випадках і випереджаючи їх, відмічалось деяке підвищення або, навпаки, зниження тону м'язів, рухливої активності, прискорення асоціативних процесів, покращення пам'яті. Ці явища віддзеркалювали мобілізацію всіх прихованих резервів психічної діяльності, що забезпечувала розширення можливостей фізіологічної регуляції. В результаті на фоні, як правило, загострення особистісно-типологічних ознак проявлялось вміння орієнтуватись у складній ситуації, переборювати труднощі або, навпаки, уникати від вирішення повсталих перед ними проблем, іншими словами, оригінальним чином пристосовуватись до ситуації, яка складається.

За провідними ознаками непатологічні невротичні прояви, які спостерігалися, умовно можна розділити на три основні варіанти: переважання неспецифічних невротичних (переважно астеничних) реактивно спровокованих феноменів (44%), "загострення" акцентованих особистісно-типологічних ознак (24%) та соматизовані еквіваленти (32%).

Другу групу склали хворі (25% від загальної чисельності обстежених) з початковими проявами основних форм невротичних розладів, виразними соматоформними розладами, особистісними декомпенсаторними та деякими іншими розладами. Поряд із загальними невротичними порушеннями, які характерні для непатологічних проявів, у них були відносно сформовані та стабілізовані психопатологічні розлади невротичного рівня. Клінічна характеристика розладів, які спостерігалися (депресивні епізоди - 17%, посттравматичні стресові розлади - 21%, безсоння неорганічної природи - 22%, невротична симптоматика - 26%, виразні психологічні прояви сексуальної деривації - 14%), відрізнялися широким діапазоном проявів, які описані в літературі [Александровский, 2000] як форми і варіанти неврозів, психопатій та інших граничних станів.

Невротичні розлади, які спостерігаються у другій групі, визначали порушення індивідуального бар'єру психічної адаптації та послабленням функціональної активності, про що засвідчує аналіз динаміки структури виникнення захворювань по Класу V (рис. 1).

Порівняльний аналіз показників рівня загальної захворюваності військовослужбовців ОМБР в Іраці засвідчує про його достовірне перевищення показників за ЗС України та відмінності у характері річної динаміки (рис. 2). Як видно з рисунка 2, якщо у ЗС України

підвищення показника обумовлене сезонним зростанням рівня респіраторних інфекцій та грипу, то пік захворюваності військовослужбовців ОМБР припадає на перші три місяці після ротації контингенту.

Аналіз динаміки класів захворювань з урахуванням військово-медичної значущості показників, які негативно впливають на боєздатність військовослужбовців ММП засвідчує, що до таких хвороб відносяться захворювання органів дихання, травлення, шкіри та підшкірної клітковини, опорно-рухового апарату. Ці дані дають нам підстави стверджувати, що зростання захворюваності військовослужбовців ОМБР пов'язане з проблемами адаптації до нових умов життєдіяльності (кліматичні умови, особливості приготування їжі, значні фізичні навантаження) у районі дислокації ММК, а причиною є низький рівень психофізіологічних резервів у військовослужбовців ММК ЗС України.

Всі ці факти сьогодні посилюють наше усвідомлення необхідності термінового удосконалення системи медичного забезпечення ММК ЗС України, особливо системи відновлення професійного здоров'я. Необхідна зміна хворобоцентричної парадигми на здоров'яцентричну. Звідси у системі засобів реабілітації необхідно використовувати прийоми та методи професійної атрибутики, які б включали банки даних провідних факторів ризику для військовослужбовців ММК.

Необхідно також створення системи єдиної методології та методів відновлення психічного здоров'я на всіх етапах миротворчої діяльності військовослужбовців: миротворчий підрозділ, реабілітаційний центр, санаторій, госпіталь. Наскрізно лікувально-профілактичною процедурою повинно стати зняття фрустраційних акцентуацій на своїй нездатності протистояти бойовому стресу. З цією метою в арсенал реабілітаційних засобів вводяться функціональні тренажери, які моделюють ключові професійні задачі, бойові умови, ігрові та ролеві задачі. Корекційне психолого-педагогічне управління мотиваційно-професійним статусом націлене на відновлення образу власного "Я".

Побудова системи реабілітаційного лікування професійного здоров'я шляхом використання фізичних, фізіотерапевтичних, бальнеологічних, фітонутрієтивних, екстрасенсорних та нетрадиційних процедур проводиться не у руслі загальноозміцнюючих заходів, а у прицільно контрольованих умовах відновлення тих складових здоров'я, які й обумовили зниження надійності професіонала.

Вся лікарсько-корекційна методологія реабілітаційної медицини регулює психосоціальний цикл відновлення внутрішнього світу миротворця, його самоусвідомлення достатності власних сил для повернення у бойовий стрій. У результаті створюється психологічна установка на формування способу життя, який відповідає військовій професії. Для цього військовослужбовець навчається методам самоконтролю, самопізнання своїх психофізіологічних резервів здоров'я на фоні виховання потреб до психофізичного тренінгу психічно важливих якостей, що підтримують професійні здібності на рівні необхідної професії. Всі названі елементи викладеної системи охорони психічного здоров'я мають свій багатогранний інструментарій, який використовується в Центрі нетрадиційних методів лікування 11 військового госпіталю.

Сутність структури технології відновлення професійного здоров'я наступна:

1. На діагностичному етапі визначається реальна наявність в організмі запасу енергетичного, імунологічного, психофізіологічного, гормонального матеріалу для поповнення резервів.
2. Далі встановлюються патогенетичні зв'язки між факторами ризику та причинами вичерпання резервів, пов'язаними з конституціональними особливостями самого індивіда, з умовами його праці, з організацією праці.
3. Потім індивідуалізується та спрофілюється об'єм, вид лікувально-профілактичних процедур. Відновлення профе-

сійного здоров'я означає відновлення того рівня здоров'я, який забезпечує професіоналу його соціально-творчу активність не тільки у звичайних умовах, а в складних умовах миротворчої діяльності.

Дана система створена як частина до проекту системи реабілітації, що запропонована у роботі В.І.Варус [2004], в результаті чого відкривається можливість визначення початкових форм хвороби.

Враховуючи наявність провідного стрес-фактору - бойового психічного виснаження, доцільно підготувати Керівництво для медичної служби ММК ЗС України, яке б включало організаційні питання медичного забезпечення, методи, способи, процедури психофізіологічної підготовки, діагностики рівнів резервів професійного здоров'я, оперативної професійної реабілітації, методів психологічної підготовки, оцінки та способів досягнення високої стресостійкості, мотиваційного устремління на досягнення переможного результату, форми та види підготовки до виживання в екстремальних умовах, вміння спілкуватись з цивільним населенням.

Необхідно організувати постійно діючі курси для військових лікарів для підготовки до медико-психологічного забезпечення бойових дій військовослужбовців ММП.

На базі Центру нетрадиційних методів лікування 11 ВГ провести цикли підготовки лікарів госпіталів та санаторіїв по питанням відновлювальної медицини для учасників ММО.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Встановлено, що по закінченні миротворчої місії у 75% осіб від загальної кількості обстежених військовослужбовців спостерігались непатологічні невротичні прояви, а у 25% хворих - початкові прояви основних форм невротичних розладів.

2. Система медичного забезпечення ММК ЗС України потребує термінового удосконалення і повинна бути націлена не лише на вдосконалення самої технології відновлення професійного здоров'я, але і на підготовку лікарів з питань медико-психологічного забезпечення бойових дій військовослужбовців ММП.

Результати проведеного нами дослідження вказують на нагальність піднятої проблеми та на необхідність в подальшому формування банку даних щодо провідних факторів ризику для психічного здоров'я миротворчих контингентів ЗС України та вдосконалення алгоритму їх реабілітації на основі залучення наукових досягнень в області психофізіології.

### **Література**

- Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. - М.: Медицина, 2000. - 496 с.
- Варус В.І. Доповідь "Про доцільність створення центру медичної реабілітації військовослужбовців миротворчих контингентів та локальної системи медичного забезпечення миротворчих та гуманітарних операцій ЗС України" //Зб. доповідей науково-практичної конференції НАО України від 19.11.2004 року.
- Пономаренко В.А., Белинский А.В. Обоснование дифференцированной оценки психического здоровья летного состава //Авиакосмическая и экологическая медицина. - 1995. - №4. - С. 1-4.
- Пономаренко Н.О. Особливості впливу професійних факторів на організм військовослужбовців миротворчих підрозділів (до обґрунтування гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів) //Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 2005. - 18 с.

**ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ МИРОТВОРЧЕСКИХ КОНТИНГЕНТОВ  
ВООРУЖЕННЫХ СИЛ УКРАИНЫ С ПРЕДЕЛЬНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

**Колесюк В.С.**

**Резюме.** В статье приведены данные обследования психического здоровья 1500 военнослужащих миротворческого контингента ВС Украины в Республике Ирак. Показано, что по окончании миротворческой миссии у 75% лиц от общего количества обследованных военнослужащих наблюдались непатологические невротические проявления: неспецифические невротические реактивно спровоцированные феномены (44%), обострение акцентуированных личностно-типологических признаков (24%) и соматизированные эквиваленты (32%). В 25% больных от общего количества обследованных наблюдались начальные проявления основных форм невротических расстройств: депрессивные эпизоды (17%), посттравматические стрессовые нарушения (21%), бессонница неорганической природы (22%), невротическая симптоматика (26%), выраженные психологические проявления сексуальной дераивации (14%). В статье раскрывается сущность структуры технологии восстановления психофизиологического резерва здоровья и даются предложения относительно срочного усовершенствования системы медицинского обеспечения ММК ЗС Украины.

**Ключевые слова:** граничные психические расстройства, миротворческий контингент ВС Украины.

**PROBLEMS OF MEDICAL REHABILITATION OF MILITARY MEN OF PEACE-MAKING CONTINGENTS OF ARMED FORCES OF UKRAINE WITH LIMITING MENTAL FRUSTRATION**

**Kolesuk V.S.**

**Summary.** In the article it is given inspections of mental health of 1500 military men of peace-making contingent MF of Ukraine in Republic Iraq. It is shown that upon termination of peace-making mission at 75% of persons from total of the surveyed military men not pathological neurotic displays were observed: nonspecific neurotic reactive provoked phenomenon (44%), an aggravation accentuation individual-typological signs (24%) and somatic equivalents (32%). In 25% of patients from total of the surveyed initial displays of the basic forms of neurotic frustration were observed: Depressive episodes (17%), posttraumatic stressful infringements (21%), sleeplessness of the inorganic nature (22%), neurotic semiology (26%), the expressed psychological displays of a sexual derivation (14%). In the article the essence of structure of technology of restoration of a psychophysiological reserve of health reveals and offers concerning urgent improvement of system of medical maintenance of PMC MF of Ukraine are given.

**Key words:** boundary mental frustration, peace-making contingent MF of Ukraine.

---

## МЕТОДИКИ

УДК: 658-052:624+616.31

### ОСНОВНІ ПРОБЛЕМИ ТА МОЖЛИВІ НАПРЯМКИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ВИКЛАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ- СТОМАТОЛОГІВ

**Поліщук С.С.**

Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** У роботі обговорюються основні проблеми викладання хірургічної стоматології. Наводяться деякі можливі напрямки вдосконалення викладання хірургічної стоматології для студентів-стоматологів. Розкривається доцільність впровадження в навчальний процес єдино прийнятих схем та підходів до вирішення проблем засвоєння нового матеріалу.

**Ключові слова:** напрямки вдосконалення, хірургічна стоматологія, викладання, студенти-стоматологи.

Виходячи з сьогодення однією з основних завдань студентів медичних вузів, являється накопичення знань та вмій з різноманітних тем. В зв'язку з цим виникає необхідність пошуку певних форм навчання, або удосконалення різноманітних схем навчання із форм, які вже існують. Лікар-стоматолог після закінчення медичного закладу повинен в умовах практичної медицини оперативно приймати рішення як в стандартних, так і в умовах нестандартних клінічних ситуацій. На початкових курсах студенти намагаються отримати ту первинну інформацію, яка в подальшому зможе згодитися для вибору індивідуального плану та методу лікування. На випускному курсі випускники, такі знання та вміння відшліфовують та вдосконалюють. Кінцевим рівнем оцінки знань та вмій є ліцензійний іспит "КРОК-2" та державний випускний екзамен, котрий носить практично-орієнтований статус [Чабан, Ткачишина, 2003].

Той об'єм інформації, що отримує студент в медичному закладі не забезпечує розвиток достатньої професійної орієнтації на клінічному, амбулаторному чи стаціонарному прийомі. Студенти не мають в достатній мірі можливості проводити повноцінний клінічний прийом пацієнтів. Зустрічаються випадки, коли студенти-відмінники, на п'ятому курсі, при клінічному прийомі пацієнтів не можуть самостійно справитись з поставленими задачами, відповідаючи при цьому на всі теоретичні запитання. От і при складанні іспиту з КРОК-2 ми можемо побачити, що студенти, котрі не дуже добре підготовлені, набирають високий відсоток правильних відповідей і навпаки.

На нашу думку, протягом навчання на випускному курсі доцільно основну увагу приділяти розробці єдиної схеми-алгоритму на всі нозологічні одиниці патології, необхідно остаточно сформулювати стереотип клінічного мислення майбутнього лікаря в умовах стрімкого науково-технічного прогресу

[Васильюк та ін., 2004; Галушко, 2005; Кац, 1994; Шток и др., 1996].

На практичних заняттях при розгляданні тем студентам необхідно планувати розбір матеріалу таким чином, щоб студенти отримали максимум теоретичних знань і практичних навичок з тих чи інших розділів хірургічної стоматології. З різноманітних причин не на кожному практичному занятті можна підібрати тематичного хворого. В сучасних ринкових умовах це питання особливо актуальне і потребує негайного вирішення [Бас, 2006; Косенко та ін., 2006]. Виходом з цієї ситуації може бути розв'язок ситуаційних задач, з якими працюють студенти, монтування клінічних ситуацій, операційних втручань, методів обстеження на муляжах.

На нашу думку, перспективним методом підвищення рівня підготовки студентів в медичному вузі є комп'ютерне тестування та відпрацьовування практичних навичок на муляжах або студентах з формуванням різноманітних клінічних ситуацій. Тест - це певний вид завдань, з допомогою яких можна оцінити знання і вміння досліджуваного [Кац и др., 1998]. Завдання в тестовій формі являється стандартизованою формою для всіх студентів і досліджуваних. Окрім цього при такій ситуації вплив на оцінку багатьох зовнішніх чинників зводиться до мінімуму.

Відмічений підхід дасть можливість поступово розробити та впровадити в практику узагальнюючі, узаконені правила проведення занять для всіх спеціальностей. Це сприятиме формуванню єдиного підходу до вирішення проблем в діагностично-лікувальному процесі та зменшенню виникнення ускладнень. Адже на сьогоднішній день в багатьох країнах світу основною схемою підготовки являється детальний розгляд, вивчення та засвоєння саме таких єдино-прийнятих схем та підходів до вирішення проблем засвоєння нового матеріалу.

#### Література

- Бас А.А. Необходимость и пути повышения межпредметной интеграции стоматологических дисциплин // Вісник стоматології. - 2006. - №4. - С. 87-88.
- Васильюк В.М., Кравчук Н.В., Васильюк В.В. Основи клінічного мислення // Медична освіта. - 2004. - №3-4. - С. 33-36.
- Галушко Н.В. Необходимость изучения основ валеологии в гуманитарных вузах Украины // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2005. - №9(2). - С. 382.
- Кац А.Г. Проблемы базового медицинского образования. - М., 1994. - С. 77-78.
- Косенко К.М., Івченко Н.А., Седлецька А.О. Методичні аспекти формування у студента-стоматолога практичних навичок та умій //

Вісник стоматології. - 2006. - №3. - С. 89-90.  
Опыт проведения курсовых экзаменов по заданиям в тестовой форме /А.Г. Кац, В.В.Афанасов, Я.М.Биберман и др. //Стоматология. - 1998. - №4.

- С. 67-68.  
Чабан Т.І., Ткачишина Н.Ю. Аналіз об'єктивності тестового контролю знань студентів вищих медичних навчальних закладів //Медична освіта. - 2003. - №3. - С. 11-13.

Шток В.Н., Федорова Н.В., Левин О.С. Проблемы непрерывного после-дипломного образования неврологов и возможные пути их решения //Неврологический журнал. - 1996. - №2. - С42-45.

### ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ-СТОМАТОЛОГОВ

**Полищук С.С.**

**Резюме.** В работе обсуждаются основные проблемы преподавания хирургической стоматологии. Приводятся некоторые возможные направления усовершенствования преподавания хирургической стоматологии для студентов-стоматологов. Раскрывается целесообразность внедрения в учебный процесс общепринятых схем и подходов к решению проблем усвоения нового материала.

**Ключевые слова:** направления усовершенствования, хирургическая стоматология, преподавание, студенты-стоматологи.

### MAIN PROBLEMS AND POSSIBLE DIRECTS OF IMPROVEMENT OF TEACHING OF SURGICAL STOMATOLOGY FOR STUDENTS-STOMATOLOGISTS

**Polischuk S.S.**

**Summary.** Main problems of teaching of Stomatology are discussed in the work. Some possible directs of development of teaching for students-stomatologists were evaluated. We show necessity of general schemes and methods of teaching for deciding the problems of learning a new material.

**Key words:** directs of development, Surgical Stomatology, teaching, students-stomatologists.

УДК: 617.5+616-089+616.002

## ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО СПОСОБУ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

**Вільцанюк О.А.**

Кафедра загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** В роботі обґрунтовується ефективність використання розробленого способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів з використанням препарату флотоксан та суміші антимікробних засобів, розчинених в диметилсульфоксиді. Використання способу дозволяє запобігти розповсюдженню гнійно-запального процесу, проведенню повторних оперативних втручань, сприяє швидкому загоєнню ран, скорочує терміни перебування хворих в стаціонарі та дозволяє знизити летальність.

**Ключові слова:** гнійно-запальні процеси, місцеве лікування.

### Вступ

Проблема місцевого лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань м'яких тканин залишається однією з найбільш актуальних проблем хірургії [Даценко и др., 2007; Десятерик и др., 2008].

Неадекватне місцеве лікування гнійних ран в першій фазі ранового процесу залишається одним з основних факторів, які сприяють прогресуванню гнійно-запального процесу, розвитку синдрому системної запальної відповіді, проведенню повторних оперативних втручань, збільшенню термінів перебування хворих в стаціонарі та супроводжується високою летальністю [Тамм, Коваленко, 2001; Харченко, 2008].

Нами розроблено новий спосіб лікування гнійно-запальних процесів, який ґрунтується на використанні препаратів сорбційної дії з антимікробними властивостями та місцевого підведення антимікробних засобів у вогнище запалення з використанням антимікробної суміші на основі диметилсульфоксиду.

Метою нашого дослідження було обґрунтування ефективності використання розробленого способу місцевого лікуван-

ня післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних процесів.

### Матеріали та методи

Порівняльну оцінку розробленого способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів проведено у 82 хворих з післяопераційними гнійними ускладненнями та гнійно-запальними процесами. Контрольну групу склали 42 хворих, місцеве лікування гнійних вогнищ у яких проводили за загальноприйнятими методами згідно відомчої інструкції (2002), а в основній - 40 хворих - за розробленим способом (Патент України 67501А) з використанням препарату Флотоксан (Патент України 32088). Після проведення лабораторних і додаткових методів обстежень та відповідної передопераційної підготовки, під адекватним знеболенням, проводили широке розкриття гнійного вогнища, а у хворих з підозрою на анаеробну інфекцію додатково проводили розтин зони токсичного набряку. При проведенні оперативних втручань порожнини гнояків піддавались ревізії, при цьому виявля-

Вісник стоматології. - 2006. - №3. - С. 89-90.  
Опыт проведения курсовых экзаменов по заданиям в тестовой форме /А.Г. Кац, В.В.Афанасов, Я.М.Биберман и др. //Стоматология. - 1998. - №4.

- С. 67-68.  
Чабан Т.І., Ткачишина Н.Ю. Аналіз об'єктивності тестового контролю знань студентів вищих медичних навчальних закладів //Медична освіта. - 2003. - №3. - С. 11-13.

Шток В.Н., Федорова Н.В., Левин О.С. Проблемы непрерывного после-дипломного образования неврологов и возможные пути их решения //Неврологический журнал. - 1996. - №2. - С42-45.

### ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ-СТОМАТОЛОГОВ

**Полищук С.С.**

**Резюме.** В работе обсуждаются основные проблемы преподавания хирургической стоматологии. Приводятся некоторые возможные направления усовершенствования преподавания хирургической стоматологии для студентов-стоматологов. Раскрывается целесообразность внедрения в учебный процесс общепринятых схем и подходов к решению проблем усвоения нового материала.

**Ключевые слова:** направления усовершенствования, хирургическая стоматология, преподавание, студенты-стоматологи.

### MAIN PROBLEMS AND POSSIBLE DIRECTS OF IMPROVEMENT OF TEACHING OF SURGICAL STOMATOLOGY FOR STUDENTS-STOMATOLOGISTS

**Polischuk S.S.**

**Summary.** Main problems of teaching of Stomatology are discussed in the work. Some possible directs of development of teaching for students-stomatologists were evaluated. We show necessity of general schemes and methods of teaching for deciding the problems of learning a new material.

**Key words:** directs of development, Surgical Stomatology, teaching, students-stomatologists.

УДК: 617.5+616-089+616.002

## ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО СПОСОБУ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

**Вільцанюк О.А.**

Кафедра загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**Резюме.** В роботі обґрунтовується ефективність використання розробленого способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів з використанням препарату флотоксан та суміші антимікробних засобів, розчинених в диметилсульфоксиді. Використання способу дозволяє запобігти розповсюдженню гнійно-запального процесу, проведенню повторних оперативних втручань, сприяє швидкому загоєнню ран, скорочує терміни перебування хворих в стаціонарі та дозволяє знизити летальність.

**Ключові слова:** гнійно-запальні процеси, місцеве лікування.

### Вступ

Проблема місцевого лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань м'яких тканин залишається однією з найбільш актуальних проблем хірургії [Даценко и др., 2007; Десятерик и др., 2008].

Неадекватне місцеве лікування гнійних ран в першій фазі ранового процесу залишається одним з основних факторів, які сприяють прогресуванню гнійно-запального процесу, розвитку синдрому системної запальної відповіді, проведенню повторних оперативних втручань, збільшенню термінів перебування хворих в стаціонарі та супроводжується високою летальністю [Тамм, Коваленко, 2001; Харченко, 2008].

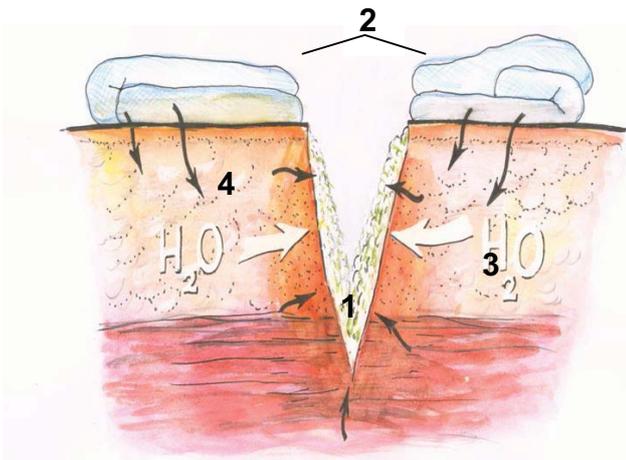
Нами розроблено новий спосіб лікування гнійно-запальних процесів, який ґрунтується на використанні препаратів сорбційної дії з антимікробними властивостями та місцевого підведення антимікробних засобів у вогнище запалення з використанням антимікробної суміші на основі диметилсульфоксиду.

Метою нашого дослідження було обґрунтування ефективності використання розробленого способу місцевого лікуван-

ня післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних процесів.

### Матеріали та методи

Порівняльну оцінку розробленого способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів проведено у 82 хворих з післяопераційними гнійними ускладненнями та гнійно-запальними процесами. Контрольну групу склали 42 хворих, місцеве лікування гнійних вогнищ у яких проводили за загальноприйнятими методами згідно відомчої інструкції (2002), а в основній - 40 хворих - за розробленим способом (Патент України 67501А) з використанням препарату Флотоксан (Патент України 32088). Після проведення лабораторних і додаткових методів обстежень та відповідної передопераційної підготовки, під адекватним знеболенням, проводили широке розкриття гнійного вогнища, а у хворих з підозрою на анаеробну інфекцію додатково проводили розтин зони токсичного набряку. При проведенні оперативних втручань порожнини гнояків піддавались ревізії, при цьому виявля-



**Рис. 1** Схема місцевого лікування гнійно-запальних процесів.

**Примітка:** 1 - флотоксан в рані; 2 - серветки з антимікробною сумішшю; 3 - рух тканинної рідини з токсинами; 4 - переміщення антимікробної суміші в тканини навколо рани.

лись загливи і кишені, які розкривались додатковими розтинками, видаляли залишки некротичних тканин і проводили забір матеріалу для мікробіологічних досліджень, після чого проводили санацію порожнин 3% розчином перекису водню, розчином декасану та дренивали гумовими дренажами або поліхлорвініловими трубками.

Після проведення санації гнійних вогнищ в контрольній групі в порожнини гнояків вводили мазь на гідрофільній основі, а в основній групі лікування проводили за розробленою технологією: в порожнину гнояків вводили флотоксан, а на шкіру накладали серветки, змочені антимікробною сумішшю, при цьому серветки поміщали не тільки на шкіру навколо рани, а й на шкіру в зоні набряку (рис. 1).

Принцип методу полягає в тому, що при введенні в рану речовин, які мають осмотичну активність, виникає відтік рідини в рану з тканин, що створює сприятливі умови для створення високих терапевтичних концентрацій антимікробних засобів, які поступають в тканини навколо рани з антимікробною сумішшю на основі диметилсульфоксиду.

Всім хворим в післяопераційному періоді призначали лікування, що включало дезінтоксикаційну терапію, парентераль-

**Таблиця 1.** Порівняльна оцінка динаміки змін мікробної забрудненості рани у хворих контрольної та основної груп (Куо г/тканині).

Термін лікування	Мікробна забрудненість ран, Куо \г	
	Контрольна група	Основна група
Після операції	$3,6 \times 10^8 \pm 0,8 \times 10^8$	$4,5 \times 10^8 \pm 0,7 \times 10^8^*$
1 доба	$5,3 \times 10^7 \pm 0,6 \times 10^7$	$2,2 \times 10^6 \pm 0,1 \times 10^6^*$
3 доба	$6,4 \times 10^5 \pm 1,0 \times 10^5$	$1,4 \times 10^3 \pm 0,3 \times 10^3^*$
5 доба	$3,0 \times 10^3 \pm 0,4 \times 10^3$	$8,2 \times 10 \pm 1,3 \times 10$
7 доба	$2,9 \times 10^2 \pm 0,4 \times 10^2$	одиночні бактерії

**Примітка:** \* - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контрольною групою.

не введення антимікробних засобів та внутрішньовенне введення метрогілу, крім цього, в залежності від супутньої патології, призначали відповідну коригуючу терапію. Оцінку ефективності лікування хворих проводили за динамікою змін загальноклінічних та лабораторних даних, динамікою змін мікробної забрудненості ран, очищення від некротичних тканин, цитологічного дослідження, появи грануляцій, епітелізації ран та змінами показників ендогенної інтоксикації, лейкоцитарного індексу інтоксикації [Островський і др., 1983], рівнем метаболітів середньої маси [Габриелян, Липатова, 1984], термінами накладання вторинних швів, кількістю повторних оперативних втручань, термінами перебування хворих в стаціонарі та летальністю.

### Результати. Обговорення

Проведене мікробіологічне дослідження показало, що кількість мікроорганізмів на грам тканини в гнійних вогнищах як в контрольній, так і в дослідній групах, було стабільним і коливалось в межах  $10^8$ - $10^9$  Куо/г тканини. За видовим складом мікрофлора була представлена анаеробними та аеробними бактеріями. За характером виділеної мікрофлори переважав *S. aureus* та *S. epidermidis*, в чотирьох випадках був виявлений *P. vulgaris* в поєднанні з *E. coli*, а у восьми випадках - *P. aeruginosae*. З анаеробних бактерій в семи випадках були висіяні пептострептококи, а в п'яти - *Bacteroides* sp. В шести випадках у хворих з газовою гангrenoю були виділені *Cl. perfringens*. В окремих випадках висівались асоціації з аеробних та анаеробних бактерій. При вивченні чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів встановлено, що вони були не чутливі до антибіотиків основних груп.

В мазках-відбитках, після операції до проведення місцевого лікування як в контрольній, так і в основній групах хворих, переважали нейтрофільні лейкоцити в 90% випадків; у них спостерігались ознаки дегенеративних змін, які характеризувались пікнозом, каріорексисом, каріолізмом, вакуолізацією ядра та цитоплазми, відсутністю зернистості, поліхромазією, фрагментацією та іншими, кількість неушкоджених клітин складала всього 9,5%. Спостерігались поодинокі макрофаги з нечітко вираженими незначними включеннями в цитоплазмі, кількість яких складала біля 0,5%. Крім цього, визначались мікроорганізми, які вільно лежали між зміненими нейтрофілами у вигляді скупчень, а також спостерігались нитки фібрину та значна кількість тканинного детриту. Фагоцитарна активність нейтрофілів майже не спостерігалась, зустрічались поодинокі лейкоцити з фагоцитованими, але не перевареними бактеріями.

Через добу після операції у всіх хворих як контрольної, так і основної групи зберігався набряк тканин та гіперемія шкіри. Але в групі хворих, де використовувався розроблений спосіб лікування гнійно-запальних процесів, відмічалась тенденція до зменшення набряку, про що свідчила відсутність різкого напруження тканин навколо рани і не відмічалось різкого підвищення температури тіла в вечірній час. Тоді як в контрольній групі температура тіла залишалась високою і, в окремих випадках, була вище  $38,5^\circ\text{C}$ . Ранова поверхня в обох

**Таблиця 2.** Рівень молекул середньої маси в контрольній та основній групах хворих (од. екст.).

Спосіб лікування	Кількість хворих	Перед операцією	3 доба	5 доба	7 доба
Загально-прийнятій спосіб	42	0,508± 0,063	0,481± 0,118	0,407± 0,042	0,326± 0,072
Розроблений спосіб	40	0,512± 0,114	0,395± 0,012*	0,326± 0,072*	0,284± 0,041*

**Примітка:** - \*  $p < 0,05$  дано в порівнянні з загальноприйнятим способом.

групах хворих була з гнійними виділеннями та великою кількістю некротичних тканин. В основній групі хворих загальна картина макроскопічних змін суттєво не відрізнялась від контрольної групи хворих за виключенням того, що некротичні тканини були в окремих місцях гелевидної консистенції і легко видалялись з ранової поверхні, тоді як в контрольній групі некротичні тканини щільно прилягали до стінок рани і видалялись за допомогою інструментів.

Через 3 доби після операції загальний стан хворих в основній групі значно покращувався, тенденції до розповсюдження гнійно-запального процесу не відмічалось, мікробна забрудненість тканин зменшувалась і була достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж в контрольній групі хворих, при цьому ознаки інтоксикації в цій групі були більш вираженими, про що свідчила більш висока концентрація в крові МСМ та більш високий рівень ЛЛІ. Крім того, місцева картина перебігу гнійно-запального процесу майже не відрізнялась від попередніх термінів спостереження, про що свідчила велика кількість некротичних тканин в ранах, наявність значної кількості гнійних виділень, наявність набряку та підвищення температури тіла до 37,9-38,0° С. Продовжували турбувати біль в рані, набряк та гіперемія шкіри залишались вираженими, кількість некротичних тканин в рані була достатньо великою, некротичні тканини доводилось видаляти гострим шляхом.

Через 5 днів в основній групі, ознак гіперемії шкіри та набряку не відмічалось, рани повністю очищались від некротичних тканин, з'являлись яскраво червоні грануляції, бактеріальна забрудненість ран складала 0-10<sup>2</sup> Куо/г тканини, що було нижче критичного рівня. Відмічалось значне покращення лабораторних показників крові, про що свідчило зменшення лейкоцитозу, намічалась тенденція до зниження ШОЕ. Рівень МСМ та ЛЛІ були достовірно нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж за всі попередні терміни спостереження.

На відміну від основної, в контрольній групі хворих на 5 добу спостереження температура тіла залишалась підвищеною, відмічався помірний набряк тканин навколо рани, в ранах були некротичні тканини, але так само, як і в дослідній групі, з'являлись грануляції, які спостерігались на рановій поверхні у вигляді острівців.

Через 7 днів після операції загальний стан хворих як в контрольній, так і основній групах, значно покращувався, хоча в основній групі показники інтоксикації були достовірно нижчі ( $p < 0,05$ ), ніж в контрольній групі. При цьому мікробна заб-

**Таблиця 3.** Динаміка змін лейкоцитарного індексу інтоксикації в контрольній та основній групах хворих (ум. од.).

Спосіб лікування	Кількість хворих	Перед операцією	3 доба	5 доба	7 доба
Загально-прийнятій спосіб	42	12,9± 1,3	5,2± 0,4	4,5± 0,7	3,8± 0,5
Розроблений спосіб	40	13,7± 2,6	4,1± 0,7*	3,6± 1,1*	2,1± 0,6*

**Примітка:** - \*  $p < 0,05$  дано в порівнянні з загальноприйнятим способом.

рудненість ран в контрольній групі складала 10<sup>1</sup>-10<sup>2</sup> Куо/г тканини, тоді як в основній групі хворих висівались одиничні бактерії, крім того, в окремих випадках у контрольній групі хворих визначалась незначна кількість некротичних тканин (табл. 1-3).

На 3 добу в групі порівняння, в мазках-відбитках кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів зростала до 33% (до лікування - 9,5%), кількість дегенеративно змінених клітин зменшувалась до 65%, з'являлись поодинокі фагоцитарно активні клітини, при цьому фагоцитоз носив незавершений характер. Цитологічна картина свідчила, що починались регенераторні процеси - з'являлись незрілі мононуклеари - до 1,5%, хоча кількість макрофагів достовірно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) від попереднього терміну спостереження, також зустрічались поодинокі фібробласти. В мазках-відбитках спостерігались вільно розташовані бактерії у вигляді великих скупчень, відмічалась наявність ниток фібрину та тканинного детриту.

На 5 добу спостереження цитологічна картина ранового ексудату майже не відрізнялась від попереднього терміну спостереження, хоча кількість неушкоджених нейтрофілів зростала до 48,5%, збільшувалась кількість фагоцитуючих клітин, хоча і переважав незавершений фагоцитоз. На цей термін спостереження кількість незрілих мононуклеарів збільшувалась до 2,0%, відмічалось збільшення кількості макрофагів до 1,5% та кількості фібробластів, кількість бактерій зменшувалась, хоча інколи і спостерігались невеликі скупчення. Зменшувалась кількість ниток фібрину та тканинного детриту.

На 7 добу спостереження кількість нейтрофільних гранулоцитів зменшувалась, хоча в 27-32% ще залишались дегенеративно змінені форми і у невеликій кількості спостерігався незавершений фагоцитоз.

Кількість незрілих мононуклеарів зростала до 2,3%, а макрофагів до 2,5%, кількість фібробластів також зростала в порівнянні з усіма попередніми термінами спостереження, хоча вони були представлені переважно юними формами і їх кількість сягала 1%. Кількість мікроорганізмів зменшувалась до ++, хоча в деяких полях зору вони зустрічались у вигляді невеликих скупчень. Нитки фібрину не спостерігались, але зустрічались невеликі ділянки, де містився тканинний детрит і тільки на 8-9 добу цитограми набували чисто регенераторного характеру.

В основній групі на 3 добу спостереження відсоток неуходжених нейтрофілів складав 79%, а дегенеративно змінених нейтрофілів складав всього 9%, а кількість фагоцитарно активних клітин - біля 1,5%. В цих клітинах спостерігався завершений фагоцитоз, тоді як в 25% клітин відмічався незавершений фагоцитоз. Незрілі мононуклеари складали 4,5%, макрофаги - 3,5%, що було достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж в групі порівняння.

В мазках-відбитках зустрічались юні і зрілі фібробласти в кількості 1,5% та 1,0%, що також було достовірно ( $p < 0,05$ ) більше, ніж в групі порівняння. Мікрофлора, яка вільно лежала між клітинами, була в незначній кількості (++) . На відміну від контрольної групи в основній групі, на цей термін спостереження, в мазках-відбитках знаходились поодинокі нитки фібрину та незначна кількість тканинного детриту.

На 5 добу спостереження кількість нейтрофільних лейкоцитів в рановому вмісті достовірно зменшувалась ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з попереднім терміном спостереження, при цьому 80% клітин була без дегенеративних змін. В основній масі клітин спостерігався активний завершений фагоцитоз але зустрічались клітини з явищами незавершеного фагоцитозу. В порівнянні з групою хворих, яким проводили звичайне лікування, достовірно ( $p < 0,05$ ) зростала кількість незрілих мононуклеарів до 7,5%, а також макрофагів до 5%. Крім цього, кількість юних фібробластів досягала 3,5%, а зрілих - 2,5%, з'являлись фіброцити, кількість яких складала 1%. Мікроорганізми, які вільно лежали між клітинними елементами зустрічались в окремих полях зору в вигляді поодиноких клітин. На препаратах, так як і в контрольній групі хворих, зустрічались поодинокі нитки фібрину, а тканинний детрит був відсутній.

На 7 добу спостереження цитологічна картина значно відрізнялась від всіх термінів спостереження і контрольної групи хворих, вона набувала чисто регенераторного характеру. Кількість лейкоцитів в мазках-відбитках достовірно зменшувалась ( $p < 0,05$ ) від усіх попередніх термінів спостереження, дегенеративно змінених нейтрофіли не спостерігались. Незрілі мононуклеари складали 8,5%, макрофаги - 6,0%. Кількість фібробластів в мазках-відбитках зростала до 13%, при цьому юні форми складали 4%, зрілі - 5,5%, а фіброцити 3,5%. Бактерії, нитки фібрину і тканинний детрит не зустрічались.

Як показали проведені дослідження, перебіг післяопераційного періоду у хворих контрольної групи значно відрізнявся від його перебігу в основній групі. Так, аналіз показників ендотоксикозу показав, що рівень МСМ у хворих основної групи був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) на всі терміни спостереження, ніж в контрольній групі і на 7 добу спостереження наближався до нормальних показників та складав  $0,284 \pm 0,041$  ум.од., проти  $0,326 \pm 0,072$  ум.од. Така ж картина спостерігалась і з ЛІІ, на 7 добу спостереження ЛІІ зменшувалась до  $2,1 \pm 0,6$  ум.од., проти  $3,8 \pm 0,5$  ум.од., що було достовірно вище ( $p < 0,05$ ) від нормальних показників та показників в основній групі хворих. В основній групі всі дані загальноклінічного спостереження теж значно відрізнялись від аналогічних показників в контрольній групі. Так, самопо-

чуття хворих значно покращувалось вже на 3 добу після операції, мікробна забрудненість тканин в рані зменшувалась і була достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж в контрольній групі хворих. На 7 добу після операції рани повністю очищались від некротичних тканин, тоді як в контрольній групі хворих повне очищення ран від некротичних тканин відбувалось тільки на 8-9 доби, при цьому мікробна забрудненість рани на 7 добу спостереження складала  $10^2$ - $10^3$  Куо/г тканини.

Цитологічне дослідження показало, що у групі хворих, які лікувались за розробленою технологією процеси репаративної регенерації починались значно швидше, про що свідчило достовірно збільшення ( $p < 0,05$ ) кількості незмінених та фагоцитарно активних нейтрофільних гранулоцитів, зменшення кількості дегенеративно змінених клітин та поява вже на 3 добу спостереження клітин регенераторного ряду юних та зрілих фібробластів. При цьому на 7 добу спостереження цитограми набували явно регенераторного характеру, про що свідчила відсутність вираженого запального процесу, наявність в цитограмах незрілих мононуклеарів, макрофагів, юних і зрілих фібробластів, фіброцитів. В контрольній групі хворих теж з'являлись ознаки процесів репаративної регенерації починаючи з 3 доби, але кількість клітин регенераторного ряду була достовірно ( $p < 0,05$ ) менша, ніж в дослідній групі і на 7 добу спостереження в мазках-відбитках ще зустрічались бактерії, тканинний детрит, дегенеративно змінених клітин і клітини регенераторного ряду були присутні в достовірно нижчій кількості ( $p < 0,05$ ), ніж в основній групі хворих.

Швидко очищення ран від некротичних тканин, відсутність мікробного забруднення, поява соковитих грануляцій, цитологічна картина дозволили основній групі на 7-8 добу спостереження накладати вторинні шви і скоротити терміни перебування хворих в стаціонарі на 2-3 доби. Інтенсивне лікування гнійних вогнищ в першій фазі ранового процесу дозволило запобігти проведенню повторних оперативних втручань, які були виконані в 14,3% випадків в контрольній групі хворих внаслідок прогресування гнійного процесу. Крім того, використання розробленої технології при лікуванні гнійно-запальних захворювань дозволило знизити летальність в післяопераційному періоді.

Підсумовуючи отримані дані можна сказати, що розроблена технологія лікування гнійно-запальних процесів високоефективна, по-перше завдяки використанню композиції гідрофільно-гідрофобного сорбентів з катіонним поверхнево-активним антисептиком етонієм, за рахунок місцевої детоксикації створюються сприятливі умови для більш швидкого очищення ран від некротичних тканин та інтенсифікації процесів репаративної регенерації, що дозволяє скоротити терміни перебігу першої фази ранового процесу і закривати рани вторинними швами. Разом з цим, використання антимікробної суміші блокує розповсюдження гнійно-запального процесу, що особливо важливо при гнійно-запальних процесах викликаних анаеробними бактеріями. Запропонована методика базується на лікарських засобах, які в достатній кількості виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами, при цьому собівартість таких засобів дуже низька, в чому є значний економічний ефект.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Комплексне лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань згідно розробленого способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів з використанням композиції на основі силіксу і поліметилсилоксану з антисептиком етонієм (флотоксан) та антимікробної суміші запобігало резорбції токсичних речовин з ранової по-

верхні, сприяло швидкому очищенню ран від некротичних тканин, зниженню інтоксикації, зменшенню мікробної забрудненості рани, профілакувало розповсюдження гнійно-запального процесу, що дозволило запобігти повторним оперативним втручанням та знизити післяопераційну летальність.

Широке використання розробленого способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів дозволить покращити результати лікування цієї патології.

### Література

- Габриелян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей //Лабораторное дело. - 1984. - №3. - С. 138-140.
- Деклараційний патент України на винахід 67501 А МКВ 7 А 61 В 17/00. Спосіб місцевого лікування гнійно-запальних процесів //Вільцанюк О.А., Геращенко І.І., Рубан М.М. - № 2003109074; Заявлено 07.02.2003; Опубл. 15.06.04; Бюл. № 6, 2004.
- Десятерик В.И., Котов А.В., Савченко Т.И. Антибактериальная терапия хирургических инфекций мягких тканей //Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2008. - Т.7, вип. 1-2, х. - С. 219-223.
- Марченко Л.А. Сепсис: современные принципы лечения /Интенсивная терапия - 2008. - №1. - С. 21-26.
- Островський В.К., Свитич Ю.М., Вебер В.В. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких //Вестник хирургии. - 1983. - №11. - С. 21-24
- Патент 32088 України. МПК 7 А 61 К 31/695, А 61 К 31/14, А 61 Р 17/02. Ранозагоювальний препарат "Флотоксан" та спосіб його одержання /Ю.М. Шевченко, І.І. Геращенко, О.А. Вільцанюк (Україна) - № 98126795 Заявлено 23.12.98; Опубл. 15.07.04; Бюл. № 7.
- Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции /Б.М.Даценко, Т.И.Тамм, С.Г.Белов, В.А.Кирилов //Клін. хірургія. - 2007. - №11-12. - С. 19-20.
- Сучасне медикаментозне лікування ран (відомча інструкція). - Київ, 2002. - 36 с.
- Тамм Т.І., Коваленко О.В. Лікування гнійних вогнищ у септичних хворих /Acta Medica Leopoliensa. - 2001. - Vol.III, №3. - С. 68-70.

### ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО СПОСОБА МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

**Вильцанюк А.А.**

**Резюме.** В работе обосновывается эффективность использования разработанного способа местного лечения гнойно-воспалительных процессов с использованием препарата флотоксан и смеси антимикробных средств растворенных в диметилсульфоксиде. Использование способа позволяет предупредить распространение гнойно-воспалительного процесса, проведение повторных оперативных вмешательств, способствует быстрому заживлению ран, сокращает сроки пребывания больных в стационаре и позволяет снизить летальность.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные процессы, местное лечение.

### SUBSTANTIATION OF EFFICIENCY OF THE NEW WAY OF LOCAL TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY PROCESSES

**Viltcanyuk A.A.**

**Summary.** In our work we give the grounds for the efficiency of using the developed method of local treatment of pyoinflammatory processes with the use of flotoksan and mixtures of antimicrobial medications dissolved in dimetilsulfoxide. The usage of method allows to prevent spreading of pyoinflammatory process, repeated surgical operations, promotes fast wound healing, reduces the duration of stay of patients in hospital and allows to reduce death rate.

**Key words:** pyoinflammatory processes, local treatment.

## ХРОНІКА

### ЛІКАР МИКОЛА ПИРОГОВ У ПРИСІЛКУ ВИШНІ

**Бойчак М.П.**

Київський військовий шпиталь (вул. Госпітальна, 18, м. Київ, Україна, 01000)

Пирогов Микола Іванович - видатний діяч у царині освіти в Російській імперії: "попечитель Одесского ученого округа (3.IX.1856 - 18.VII.1858), попечитель Киевского учебного округа (18.VII.1858 - 13.III.1861)", вийшовши у відставку, 18 квітня 1861р. оселився у своєму маєтку в присілку Вишні на південно-західній околиці повітового міста Вінниці (Поділля). Важко було геніальному Пирогову на важливих державних посадах, його - людину європейських поглядів губернатори не розуміли, виникали (взаємно) антипатія, загострення стосунків. Відтак 1860 року в освітянина Пирогова виникло нездолане бажання "куда-нибудь уехать в глушь, не слышать и не видеть ничего, кроме окружающего"<sup>15</sup>. Отак в Україні почався "сельский период" життя і діяльності уславленого лікаря-хірурга, анатома, патолога і педагога, громадського і державного діяча, або - як згодом говорили - "невольное деревенское уединение великого гражданина русской земли"<sup>4</sup>. У наступні роки біля присілка Вишні побудували велике село, котре до 1947 року називали "Шереметівка"; в кінці села, на пагорбі, "откуда открывалась чудесная панорама всей окрестности, видно было простой помещичий дом"<sup>7</sup>, - там провів останні 20 років життя "неутомимый деятель столь много и честно потрудившийся для пользы науки и общества"<sup>8</sup>, справедливо названий "другом человечества"<sup>1</sup> Микола Іванович Пирогов.

За свідченням сучасників, у "помещичьем доме" був окремих "операционный кабинет профессора" і три кімнати для приймання хворих; для хірургічних хворих була обладнана окрема зала. У садибі доктор Пирогов мав лікарню "на 30-40 кроватей, при больнице - своя аптека; остальные больные размещались по селянским хатам в селах Вишні, Шереметьевки, Людвировки"<sup>7</sup>, - 90 хат у цих селах були своєрідним шпиталем.

У лікарні доктора Пирогова упродовж півтора року (до від'їзду професора Пирогова до Гейдельбергу) оперованих хворих розміщали в селянських хатах "по одному и по двое в хате"<sup>2</sup>. Використанням доктором 90 селянських хат малось на меті 1) додержання черговості й справедливості в експлуатації хат; 2) впровадження особливого пироговського методу "вентиляции палат" частотою зміною їх, частим переміщенням хворих.

Хворі, котрих лікували в "деревне-клинике" Пирогова, майже всі були здалеку селяни і євреї; "редко за ними ухаживали родные, они платили за ночлег и пищу и думали только о том, как бы скорее выздороветь"<sup>2</sup>. Рани перев'язували самі хворі або фельдшери, "не имевшие почти никакого опыта в хирургии"<sup>5</sup>. Хворі, котрих оперували в "деревне-клинике", безумовно були в

несприятливих умовах "крестьянских зб.", проте професор Пирогов домагався результатів "самых счастливых из всей его долговременной и обширной практики"<sup>7</sup>.

У ґрунтовній праці, монографії - "*Grundzuge der Allgemeinen Kriegschirurgie*", первинні матеріали котрої автор - військово-польовий хірург Пирогов обдумував, аналізував, систематизував у благодатній тиші села, в Гейдельбергу написав: "Самые счастливые результаты я получил из практики в моей деревне. Из 200 значительных операций я в полтора года не наблюдал ни одного случая гнойных затеков и гнойного заражения, несмотря на то, что лечение после моих операций я предоставлял одним только силам природы".

Приїзд і поселення М.І. Пирогова в присілку Вишні були і "первым толчком к процветанию города Винницы - город стал развиваться и быстро расти"<sup>6</sup>. З найбільш віддалених місцевостей не лише Південно-Західного краю, а й зарубіжних країн - "с берегов Босфора и Адриатики, и из полуденной Франции"<sup>3</sup> приїздили у Вишні до знаменитого хірурга хворі, в порадах і лікуванні Пирогова знаходили зцілення; приїздили селяни, євреї, константинопольські греки, венеціанці, парижанки. Кількість хворих, які відвідували "деревню-клинику" Пирогова сягала "10-15 тысяч в год"<sup>3</sup>. До всіх хворих доктор Пирогов ставився "с одинаковым вниманием и участием, никогда и ни в чем не делая разницы между богатыми, именитыми и бедными крестьянами, не имевших возможности уплатить доктору за лечение"<sup>13</sup>.

Приїзд знаменитого Пирогова у Вишні був для нього, лікаря - як напрочуд влучно визначив Володимир Андрійович Оппель - "вступлением в хирургическую пустыню". Адже на увесь "Винницкий уезд функционировала одна больница на



Доктор М.І. Пирогов у дворі садиби знайомиться з хворим (картина маслом, худ. Д.О. Ольховський, 1948р.).

20 коек"<sup>10</sup>. М.І. Пирогов чітко розподіляв свій робочий день. Він рано вставав і після ранкового чаю ішов у сад, підрізав віти розлогих яблунь, абрикосів, вишень... Після прогулянки, доктор Пирогов - щирий любитель тварин і птахів, оглядав своє господарство: "скотный двор", конюшню, "птахоферму". Потім, після сніданку - "одно легкое блюдо и чашка кофе", доктор Пирогов ішов у робочий кабінет, вислуховував доповіді асистента і фельдшерів про стан хворих. Допомогали професору Пирогову "ассистент доктор медицины С.С. Шкляревський и три фельдшера: Окопник, Даненберг, Цвибильнаф, которые жили в деревне"<sup>9</sup>.

Після оглядання хворих у лікарні й у селянських хатах, професор починав приймання хворих у "себя в доме", іноді - при потребі невідкладної допомоги - оперував. Після закінчення робочого дня, доктор Пирогов щодня ішов до ставка, купався, а "затем всегда строго придерживаясь установленного порядка в доме, садился обедать со своими членами семьи, причем ел мало, медленно и старательно пережевывая пищу остатками уцелевших зубов"<sup>7</sup>.

М.І. Пирогов прославився, насамперед, розробкою "хирургии войны", проте - як було широко визнано - "нашел время перенести хирургию в деревню. В то время это было событие, которое потрясло русское общество, ибо деревня, русская деревня была лишена какой-либо врачебной помощи"<sup>12</sup>. Наприкінці 60-х років XIX століття, коли "сельская врачебная часть" була передана у земство, організаційна форма медичного забезпечення сільського населення, запроваджена про-

фесором Пироговим у маєтку Вишні, визначалась фахівцями як "деревня-клиника", а використання селянських хат для розміщення в кожній оселі "больницы-избы" з дуже примітивним медичним "оснащением" було визнано Медичним департаментом як "соответствующее экономическим возможностям" сільського населення.

Згодом, коли сплинуть 80 років, коли будуть розгорнуто говорити про земську хірургію, коли захоплено, шанобливо будуть згадувати славних земських хірургів, з почуттям вдячності скажуть: "одним из первых Пирогов доказал своим личным опытом, до какой степени специальная хирургическая помощь нужна деревне"<sup>11</sup>. Земські хірурги підтвердять факт (хірургічної допомоги), встановлений Пироговим, своєю видатною працею розвинули хірургічну допомогу селянам до рівня клінічної хірургії у Франції, Німеччині, Англії. Відтак з ім'ям М.І. Пирогова будуть пов'язувати важливі сторінки у розвитку земської медицини в Російській імперії; знаменитого Пирогова "по праву будут считать основоположником русской земской медицины"<sup>14</sup>. Основу земської медицини доктор Пирогов заклав у маєтку Вишні, в Україні.

У селі - а там "і серце відпочине", у тиші на просторах Поділля, продумані й написані книжки: "Отчет о посещениях военно-санитарных учреждений Германии, Лотарингии и Эльзасе в 1870 году" і "Военно-врачебное дело и частная помощь на театре войны в Болгарии и в тылу действующей армии в 1877 - 1878 годах". Книжки - лікарям майбутніх поколінь. Книжки повчальні завжди.

### **Література**

- Редакция. Хроника. Обед, данный Н.И. Пирогову ученым сословием в Одессе (23 августа 1858 г.). //Одесский Листок. - 1858. - №95.
- Редакция. Об устройстве волостных лечебниц в простых крестьянских избах //Киевлянин. - 1871. - №19.
- Редакция. О юбилее Н.И. Пирогова //Заря. - 1881. - №66.
- Редакция. Некролог. Н.И. Пирогов //Одесский Листок. - 1881. - №201.
- Редакция. Некролог. Николай Иванович Пирогов //Новороссийский телеграф. - 1881. - №2054.
- Редакция. Винницкий полковник Иван Богун //Киевлянин, 1910. - №189.
- Мазурский А. Н.И. Пирогов в деревне //Одесский Листок. - 1910. - №260.
- Редакция. Хроника. Годичное собрание Общества киевских врачей, посвященное памяти Н.И. Пирогова //Киевлянин. - 1910. - №327.
- Ліссер С. М.І. Пирогов у селі Вишні (до 130-річчя з дня народження М.І. Пирогова) //Більшовицька правда. - 1940. - №243.
- Редакция. Пирогов в деревне //Подольянин. - 1910. - №52.
- Лернер Б. Батько російської хірургії // Молодий Більшовик. - 1940. - №153.
- Тимофеев С. Отец русской хирургии // Советская Украина. - 1940. - №273.
- Редакция. Спогади про М.І. Пирогова // Більшовицька правда. - 1940. - №274.
- Отелин А.А. Великий русский ученый (К 130-летию со дня рождения Н.И. Пирогова) //Красное знамя. - 1940. - №280.
- Приплавко П. М.І. Пирогов - великий ученый і патріот //Закарпатська правда. - 1956. - №283.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ**  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА**  
**АСОЦІАЦІЯ ФАРМАКОЛОГІВ І КЛІНІЧНИХ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ**  
**КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ І КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ**  
**УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я МІСЬКОЇ РАДИ**

**V ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З**  
**МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ З КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ**

**"ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОЇ**  
**ФАРМАКОЛОГІЇ"**

**12 - 13 Травня 2008 року**

УДК: 615.260.1:616.33-002

## **ПОШУК РЕЧОВИН З АКТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ СЕРЕД АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ**

*Руда Н.В. \*, Степанюк Г.І. \*, Новиков В.П., Марінцова Н.Г.*

\* Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, тел. 61-14-00);  
Національний університет "Львівська політехніка" (вул. С. Бандери, 12, м. Львів, Україна, 79013)

Актопротектори - група фармакологічних засобів, спроможних підвищувати працездатність (як фізичну, так і розумову) людей в екстремальних умовах (гіподинамія, гіпер- та гіпотермія, фізичне перевантаження тощо). Серед цих препаратів на сьогоднішній день практично використовується один засіб - бемітил. Останній не позбавлений побічних ефектів (диспепсія, гастралгія), які зашкоджують його широкому застосуванню в клініці. У зв'язку з обмеженістю арсеналу актопротекторів сьогодні ведеться інтенсивний пошук речовин із зазначеною дією, придатних для створення нового лікарського засобу.

В цьому плані нашу увагу привернули амінокислотомісні похідні 1,4-нафтохінону, яким притаманний широкий спектр фармакологічних властивостей - протигіпоксична, протиішемічна, посилення кровопостачання головного мозку, активуючий вплив на біоенергетичні процеси (В.В. Юшкова, 1998; Л.Р. Журахівська та ін., 2005; Р.О. Шеремета та ін., 2005), що і стало підставою для проведення даного дослідження.

*Мета роботи:* провести скринінг актопротекторної активності в ряду нових амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону за тестом плавальної проби, виявити речовини, перспективні для поглибленого вивчення.

Для дослідження взято 11 похідних 1,4-нафтохінону, які містять у своїй структурі амінокислотні залишки аргініну, лейцину, аланіну, гістидину, гліцину, тирозину, аспарагінової та глютамінової кислот та ін. Всі речовини синтезовані у Національному університеті "Львівська політехніка" під керівництвом проф. В.П.Новикова. В якості референс-препарату слугував бемітил.

В ході проведеного дослідження встановлено, що одноразове введення в організм щурів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону в дозах, що дорівнювали 5% їх  $LD_{50}$ , подібно до бемітилу викликає різне за величиною підвищення тривалості плавання тварин у воді ( $t=24^{\circ}C$ ). Найбільшу ефективність проявляли сполуки з лабораторними шифрами III та VI, які за величиною плавального тесту значно переважали еталонний препарат бемітил.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на те, що амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону є носіями актопротекторної активності, а сполуки з лабораторними шифрами III та VI представляють інтерес для поглибленого вивчення.

УДК: 616.12-005.4:616.12-008.46]: 615.036.8

## **ЗМІНИ ПОКАЗНИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

*Чурсіна Т.Я., Ткач Є.П., Чернега С.А., Міхалєв К.О.*

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (Театральна пл. 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

На сучасному етапі при вивченні ефективності медикаментозної терапії хронічної серцевої недостатності (СН) поряд з оцінкою її впливу на гемодинаміку, толерантність до навантаження, фармакоекономічних показників безпеки важливе значення має порівняльна оцінка дії лікарських засобів на показники якості життя (ЯЖ). Актуальним питанням є оптимізація базисної терапії, яка полягає як в зменшенні дози лікарських засобів, зниженні ризику розвитку побічної дії, так і в покращенні показників ЯЖ пацієнтів. Потенційно це можливо за допомогою комплексних антигомотоксичних препаратів (АГТП), дія яких спрямована на підвищення скоротливої функції міокарда та його розвантаження шляхом покращення мікроциркуляції.

*Метою* нашого дослідження став аналіз якості життя у хворих на ІХС з СН під впливом базисної терапії, доповненої комбінацією комплексних АГТП.

Всього обстежено 38 хворих на ІХС (переважно стабільну стенокардію II-III ФК) та СН III-IV ФК за класифікацією NYHA. Основну (першу) групу склали 20 хворих (52,6%), яким як додаток до базисної терапії застосовувалась комбінація комплексних АГТП: Lymphomyosot, Placenta compositum та Cor compositum - по 1 ампулі кожного внутрішньом'язово 2 рази на тиждень. Другу (контрольну) групу склали 18 чоловік (47,4%), які отримували базисну терапію СН (інгібітори АПФ, діуретики, дигоксин). Верифікацію ФК СН проводили за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою. ЯЖ оцінювали за допомогою "Міннесотського опитувальника якості життя з серцевою недостатністю". Тривалість лікування складала 3 тижні. Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою дисперсійного аналізу та Т-критерію Вілкоксона до початку лікування та наприкінці періоду спостереження. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

В основній і контрольній групах до лікування показники ЯЖ були  $42,0 \pm 2,94$  і  $42,5 \pm 3,07$  відповідно. Між обома досліджуваними групами ці показники статистично значуще між собою не відрізнялись. На фоні проведеного лікування як в

основній, так і в контрольній групі відбулось статистично значуще зменшення кількості балів за Міннесотським опитувальником ( $30,3 \pm 2,13$  і  $38,5 \pm 2,87$  відповідно). При цьому в основній групі покращення ЯЖ було більш вираженим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування комбінації АГТП (Lymphomyosot, Placenta compositum та Cor compositum) дозволяє оптимізувати базисну терапію шляхом більш вираженого покращення ЯЖ у хворих на ІХС з СН.

**УДК:** 616-008.331.1-009.86;616-021.6;612.452.

## **ЛІПОСОМАЛЬНО-АДРЕНЕРГІЧНИЙ СИНЕРГІЗМ**

**Шепетько М.В., Солов'єв А.І.**

Інститут фармакології та токсикології АМН України (вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057)

Адренергічні системи відповідають за важливі, швидкопроявні ефекти: зміна роботи серця, спазм чи розширення бронхів, вазоконстрикція чи дилатація. Одним із факторів, що зумовлюють активність адренергічних систем, є рівень фосфоліпідів в крові. Метою дослідження було виявлення здатності фосфоліпідних ліпосом модулювати альфа-адренергічні реакції гладких м'язів судин.

За допомогою методики міографічної реєстрації показана зміна виразності ефектів альфа-адреноміметиків під впливом фосфатидилхолінових ліпосом. Реєстрували скоротливі реакції ворітної вени на фенілефрин, клонідин і адреналін (як агоніст альфа(1)-, альфа(2)-, і альфа(1,2)-адренорецепторів, відповідно), в присутності ( $100 \text{ мкг/мл}$ ) та у відсутності ліпосом. Ліпосоми були отримані з фосфатидилхоліну та являли собою одношарові везикули діаметром  $80\text{-}300 \text{ нм}$ . В якості критерію активності гладких м'язів судинної стінки порівнювали площі під кривими рівних відрізків реєстрації скоротливої активності для кожного з агоністів.

Ефект фенілефрину недостовірно змінювався під впливом ліпосом. Максимальна реакція контролю, що була взята за  $100\%$ , під впливом ліпосом збільшилася до  $171,34 \pm 10,7\%$  ( $n=6$ ).  $EC_{50}$  контролю з  $9,12 \times 10^{-7} \pm 9,07 \times 10^{-8}$  моль/л знизилася до  $7,76 \times 10^{-7} \pm 8,12 \times 10^{-8}$  моль/л. Таким чином аналіз кривих доза-ефект показує, що вплив ліпосом призводить до недостовірного збільшення максимального скорочення, а також до зсуву кривої доза-ефект вліво, в область менших концентрацій фенілефрину.

Аналогічні по направленості, однак вже достовірні зміни спостерігалися для ефекту клонідину під впливом ліпосом. Максимальна реакція підвищилася до  $144,80 \pm 4,7\%$  ( $n=6$ ).  $EC_{50}$  з  $9,26 \times 10^{-7} \pm 0,31 \times 10^{-7}$  знизилася до  $6,16 \times 10^{-7} \pm 0,27 \times 10^{-7}$ . Зсув залежності доза-ефект вліво, в область менших концентрацій характеризує збільшення чутливості до клонідину.

Введення ліпосом спричинило значно більший вплив на ефект адреналіну на скоротливу активність ворітної вени, ніж на ефекти фенілефрину чи клонідину. Так максимальна реакція підвищилася до  $170,85 \pm 12,2\%$  ( $n=6$ ).  $EC_{50}$  з  $8,34 \times 10^{-7} \pm 3,45 \times 10^{-8}$  моль/л збільшилася до  $1,13 \times 10^{-6} \pm 2,33 \times 10^{-7}$  моль/л. Можна констатувати як відсутність зсуву залежності доза-ефект, так і більше, ніж у двох попередніх випадках посилення величини максимальної реакції.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють прийти до висновку, що ліпосоми володіють здатністю посилювати максимальну реакцію гладких м'язів на агоністи альфа-адренергічних рецепторів. Тобто введення екзогенних фосфоліпідів змінює реактивність судин, що веде до збільшення їх чутливості до адреналіноподібних речовин та проявляється посиленням судиннозвужуючих ефектів.

Отримані результати становлять інтерес з точки зору розуміння ролі нейрогуморальної регуляції в патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ). Відомо, що рівень катехоламінів хворих на АГ відповідає нормі чи навіть знижений. Таким чином неможна виключити, що надлишкові вазоконстрикторні реакції є наслідком збільшення чутливості альфа-адренорецепторів до існуючого рівня катехоламінів, що циркулюють в крові, в результаті дисліпідемії.

**УДК:** 616.24-002-085.33

## **КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМОКСИКЛАВУ ПРИ ВНУТРІШНЬО- ТА ПОЗАГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЯХ, МОДИФІКАЦІЯ ЕМПІРИЧНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ**

**Ткач Є.П., Чурсіна Т.Я., Проценко Т.М., Міхалєв К.О.**

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (Театральна пл. 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

Однією з основних проблем медикаментозної терапії в осіб старших вікових груп є необхідність призначення більше одного лікарського препарату через поліморбідність даного вікового контингенту. Ризик побічних реакцій збільшується у хворих з важкими ураженнями серця, зі зниженою функцією печінки, з нирковою недостатністю. Тому модифікація існуючих схем лікування у хворих старших вікових груп повинна здійснюватись за рахунок препаратів, у яких відсутня органотоксична дія.

Емпіричні схеми підбору протимікробних засобів суттєво відрізняються у хворих на поза- та внутрішньогоспітальну пневмонію. Це пов'язано з різницею в етіології збудників, які їх викликають, так і розвитком резистентності флори. Нами вивчена клінічна ефективність захищеного амінопеніциліну (Амоксиклаву) у вигляді ступеневої монотерапії (3 доби - доведення введення Амоксиклаву (по 1,2 г 2 рази на добу) з подальшим переходом на таблетований прийом Амоксиклаву (по 1,0 г 2 рази на добу 5-7 діб) у порівнянні з використанням респіраторних фторхінолонів. Обстежено 11 хворих старших вікових груп на позалікарняну пневмонію II та III клінічної групи, 9 хворих на ранню внутрішньогоспітальну пневмонію та 10 хворих на пізню внутрішньогоспітальну пневмонію. При бактеріологічному дослідженні у 32,7% виявлено *S. pneumoniae*, у 11,3% - *S.aureus*, у 18,2% - *P. aeruginosa*, у 29,8% - *K.pneumoniae*, у 6,2% - *Enterobacter*, у 4% - *E. coli*.

Встановлено значну перевагу терапії Амоксиклавом над використанням респіраторних фторхінолонів у монотерапії при позагоспітальній пневмонії та ранній внутрішньогоспітальній пневмонії.

**УДК: 615.03:616.12-007.42**

## **ЗАХИСНА ДІЯ ВІНБОРОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ**

**Іванова Е.Г., Степанюк Г.І., Іванова Н.І.**

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Дилітаційна кардіоміопатія (КМП) на сьогоднішній день є однією з гострих медико-соціальних проблем, яка потребує розробки нових підходів до її фармакотерапії. На наш погляд цього можна досягти шляхом використання в терапії КМП препаратів з поліфункціональними властивостями, які добре співставляються з патогенезом цього патологічного стану. До числа таких препаратів відноситься вінборон, якому притаманний широкий спектр фармакологічних ефектів: спазмолітичний, протиішемічний, протиаритмічний, антигіпоксичний, антиоксидантний, анагетичний, здатність стимулювати мікроциркуляторні та репаративні процеси в міокарді (Г.І.Степанюк та ін., 2001).

*Мета дослідження:* охарактеризувати вплив вінборону на перебіг експериментальної гострої кардіоміопатії.

Експерименти проведені на 50 білих нелінійних щурах-самках масою 160-210 г. Щури були поділені на 3 групи: 1 група - інтактні тварини (10), 2 - щури (20) з доксорубіциновою кардіоміопатією без лікування (контроль), 3 - щури (20), яким вводили вінборон в профілактично-лікувальному режимі водночас з доксорубіцином. Моделювання гострої доксорубіцинової КМП здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину в дозі 20 мг/кг маси (О.В.Стефанов, 2001). Вінборон вводили внутрішньом'язово в добовій дозі 5 мг/кг маси в два прийоми: вранці і ввечері протягом трьох діб до введення доксорубіцину, в день введення антибіотика - за 1 год. до його застосування та через 1 год. після його введення, а також ще 4 наступні доби досліді. Ефективність дії вінборону при КМП оцінювали за показником летальності тварин та масових коефіцієнтів серця та легенів.

Встановлено, що профілактично-лікувальне введення щурам вінборону вірогідно зменшує показник летальності тварин з експериментальною КМП: на тлі вінборону вижило 60% тварин проти 30% у контролі. Разом з цим вінборон викликав зменшення показників масових коефіцієнтів серця та легенів.

Таким чином, оцінюючи отримані дані, можна заключити, що вінборону притаманна кардіопротекторна дія на моделі доксорубіцинової КМП, що вказує на доцільність поглибленого вивчення ефективності препарату в заданих умовах експерименту.

**УДК: 616.152.21:615.015**

## **ПРОТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ГУАНІДИНУ**

**Денисюк О.М., Степанюк Г.І.**

Кафедра фармакології Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018)

Зростання кількості цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), смертність від яких займає друге місце в структурі загальної смертності є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення. Інсульти є ведучою причиною госпіталізації та інвалідності (В.В.Захаров, 2006; Т.С.Мищенко, 2006). Приблизно три чверті всіх гострих порушень мозкового кровообігу складають порушення за ішемічним типом, при яких однією з ланок розвитку патологічного процесу є гіпоксія. Та, нажаль, сучасні лікарські засоби, які застосовуються при даній патології, не завжди достатньо ефективні та безпечні. Тому цілком актуальним є пошук хімічних сполук, придатних для створення нового препарату з нейропротекторними властивостями. В цьому плані нашу увагу привернули нові похідні гуанідину, які відносяться до активаторів калієвих каналів і яким за даними літератури притаманна вазодилатуюча та протиішемічна дія (Н.А.Мохорт, И.В.Самарская, 2003; И.В.Кузнецова, Д.А.Евстигнеев, Н.В.Глухова, 2007).

Метою даної роботи було охарактеризувати протигіпоксичну дію нових похідних гуанідину (сполуки з лабораторними шифрами ПФ-2, ПФ-4, ПФ-5, ПФ-7, ПФ-8) у порівнянні з мексидолом.

Гостру асфіксію моделювали у наркотизованих каліпсолом (100 мг/кг) щурів шляхом повного перетискання трахеї. Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю біоелектричної активності серця (БЕАС), припиненням якої вважали ізоелектричну лінію на ЕКГ протягом 1 хв. після останнього комплексу QRS. Досліджувані сполуки та референс-препарат вводили внутрішньоочеревинно за 40-45 хв. до моделювання асфіксії (О.В.Дякова, 2005).

В результаті проведеного дослідження встановлено, що при профілактичному введенні в організм досліджувані сполуки в дозі 5 мг/кг проявляють антигіпоксичну дію, на що вказує збільшення тривалості БЕАС відносно контрольної групи: ПФ-2 на 37%, ПФ-4 на 23%, ПФ-5 на 40%, ПФ-7 на 29%, ПФ-8 на 25%. Найбільш ефективними виявились сполуки ПФ-5 та ПФ-2, які за ступенем зазначеного ефекту практично не поступалися мексидолу (300 мг/кг): на його тлі збільшення тривалості БЕАС відносно контрольної групи складало 42%.

Таким чином, новим похідним гуанідину притаманний протигіпоксичний ефект, за величиною якого досліджувані сполуки не поступаються еталонному антигіпоксанту мексидолу.

**УДК: 615.262.1:616.33-002:616.9:615.3:616.72-002**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ ЦЕЛЕКОКСИБУ В ПОРІВНЯННІ З ДИКЛОФЕНАКОМ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ**

**Чорноіван Н.Г., Волощук Н.І., Степанюк Г.І., Коньков Д.Г.**

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Селективні інгібітори ЦОГ-2 сьогодні широко використовуються в ревматології, неврології, пульмонології та інших клініках в якості протизапальних та знеболюючих засобів. Порівняльна характеристика зазначених ефектів та безпечності препаратів даної групи з традиційними нестероїдними антифлогістичними, зокрема з диклофенаком (ДФ), в доступній літературі відсутня, що і стало підставою для проведення даного дослідження. Серед селективних інгібіторів ЦОГ-2 найбільш уживаним є целекоксиб (ЦК).

*Мета роботи:* дати порівняльну оцінку величини протизапального, анальгетичного ефектів ЦК та ДФ, а також ступеню їх безпечності на моделі ад'ювантного артрити (АА).

Експериментальний артрит моделювали у щурів шляхом субплантарного введення 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда. Лікування проводилось з 14 по 28 день експерименту.

Встановлено, що курсове введення ЦК (12 мг/кг внутрішньошлунково), як і ДФ (4 мг/кг внутрішньошлунково) вірогідно зменшує величину набряку в ушкодженому суглобі та підвищує поріг больової чутливості тварин з АА. При цьому за ступенем зазначених ефектів ЦК практично співставлявся з ДФ, перевершуючи його за величиною рівня мікроциркуляторних процесів в ділянці АА. В групі тварин, лікованих ЦК була відсутня летальність, під впливом ДФ 2 тварини із 14 загинули від перитоніту, який виник в результаті перфоративних виразок шлунка. Ознаки гастропатії (гіперемія слизової оболонки шлунка, наявність на ній ерозій та виразок) були більш виразними на тлі ЦК, ніж ДФ.

Таким чином, за ступенем протизапального та анальгетичного ефектів при АА ЦК не поступався ДФ, переважаючи останній менш виразною гастротоксичністю.