МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛІКАРСЬКА СПРАВА
ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

Науково-практичний журнал
Заснований у грудні 1918 р.

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР

8 (1117)

ГРУДЕНЬ

Київ, ІНЦ «Лікарська справа», 2012

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **Г. Й. МАРКЕВИЧ**

К. М. Амосова, О. В. Аніщенко, Т. Д. Бахтєєва, О. М. Біловол, М. В. Благодаров, Р. В. Богатирьова, С. В. Видиборець, Ж. І. Возіанова, О. П. Волосовець, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, Є. М. Горбань, Н. Г. Горовенко, В. В. Загородній, І. М. Ємець, І. С. Зозуля, С. П. Катоніна, В. М. Коваленко, Б. П. Криштопа, Ю. І. Кундієв (заст. головного редактора), *П. В. Куц, В. В. Лазоришинець* (голова редакційної колегії), *В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, Г. І. Лисенко, В. П. Лисенюк, В. Ф. Москаленко, Т. Д. Никула, В. А. Олійник, О. М. Орда, Є. Г. Педаченко, Л. А. Пиріг, С. Є. Подпрятов, Ю. В. Поляченко, Р. Г. Процюк, А. Ю. Романенко, І. З. Самосюк, А. М. Сердюк, В. П. Сільченко,* ***Г. О. Соловйова*** (заст. головного редактора), *О. К. Толстанов, М. Д. Тронько, О. А. Федоровська, Ю. І. Фещенко, Н. В. Харченко, М. К. Хобзей, І. С. Чекман, С. О. Шалімов, В. П. Широбоков, І. П. Шлапак, Є. Є. Шунько, І. Б. Щепотин*

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. В. Безруков (Київ), *В. М. Буряк* (Донецьк), *Т. М. Бойчук* (Чернівці), *А. Д. Візир* (Запоріжжя), *П. В. Волошин* (Харків), *Н. О. Горчакова* (Київ), *Г. В. Дзяк* (Дніпропетровськ), *Є. І. Гусєв* (Москва), *Ю. В. Думанський* (Донецьк), *В. І. Козявкін* (Трускавець), *М. В. Кузько* (Київ), *А. О. Лобенко* (Одеса), *М. В. Лобода* (Київ), *Р. О. Моїсеєнко* (Київ), *Л. В. Новицька-Усенко* (Дніпропетровськ), *М. П. Павловський* (Львів), *Я. Ф. Радиш* (Київ), *Г. І. Румак* (Київ), *М. С. Скрипніков* (Полтава), *І. М. Сорока* (Київ), *А. Ф. Фролов* (Київ), *І. Д. Шкробанець* (Чернівці)

Надруковані матеріали не обов'язково відображають погляди редакції, якщо це спеціально не оговорено. Редакція також не несе відповідальності за наслідки, пов'язані з використанням наданої в журналі інформації

Передплатний індекс — 74088

Адреса редакції

01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а,
поліклініка № 1, каб. 413, 414
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276
E-mail: liksprava@i.ua, gala.sol@i.ua
Internet: http://www.vrachebnoedelo.com.ua

Розрахунковий рахунок ІНЦ «Лікарська справа»
№ 26001000134578 Київської філії ПАТ «ЧБРР», МФО 384577, ЄДРПОУ 37814783
для журналу "Врачебное дело"
(це вказати обов'язково)

Свідоцтво про реєстрацію серії КВ № 1338 від 22.03.95 р.
Журнал включено до Переліку № 1 наукових фахових видань ВАК України
(бюл. № 4 від 09.06.99 р.; пост. № 1-05/7)
Цитується у Scopus, Medlayn, Publayn, Pabmed, Index Medicus, входить до наукометричних видань
Опубліковані в номері статті прорецензовані

Редактор *Т. О. Мійна*
Коректор *Г. О. Авдєєнко*

Здано до набору 25.11.2012. Підписано до друку 30.12.2012. Формат 70×108/16.
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Умов.-друк. арк. 13,125.
Умов. фарбовідб. 14. Обл.-вид. арк. 14,33. Зам. 13-335.
Інформаційно-науковий центр «Лікарська справа»,
01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, поліклініка № 1, каб. 414

Виготовлення оригінал-макета: видавництво "ДІА".
Виготовлено з готового оригінал-макета фірмою "Віпол",
01151, Київ-151, вул. Волинська, 60

ISSN 0049-6804

© Міністерство охорони здоров'я України, 2012

ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ

УДК 612.014:541.182.024 Надійшла 28.06.2012

І. С. ЧЕКМАН (Київ)

ПРИРОДНІ НАНОТЕХНОЛОГІЇ У ЖИВІЙ КЛІТИНІ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <chekman_ivan@yahoo.co.ua>

У статті узагальнено дані літератури та результати досліджень, присвячених природним нанотехнологіям у живій системі. Протягом мільйонів років у природі еволюціонували комплексні процеси контролю за функціонуванням живих організмів. Використання принципів природи у створенні нових засобів та технологій – актуальний напрям у розробці «розумних» матеріалів та систем. Фізіологічно активні речовини організму (амінокислоти, медіатори, вітаміни, альбумін, АТФ, фруктоза, ДНК, РНК, фібриноген, глутатіон тощо) мають нанорозміри. До природних наноструктур належать біомембрана, іонні канали, нанопори, колоїдні розчини організму (кров, міжклітинна рідина). Основний принцип природи: малими засобами здійснювати значну роботу. У біологічних матеріалах реалізується природний принцип високої ефективності та мінімальних витрат енергії завдяки природним нанотехнологіям, які необхідно детальніше досліджувати. Неефективні енергозатратні процеси під час еволюції поступово зникали і замінювалися на більш ефективні. Вивчення і експериментальне підтвердження існування природних нанотехнологій зумовлять більш глибоке розуміння фізіологічних законів функціонування органів та тих обмінних процесів, які забезпечують життєдіяльність живих систем. Здатність відтворювати біологічні форми з нанорозмірною точністю можна застосувати у тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів, моделюванні та розробці сенсорних й імунологічних систем, засобів візуалізації та діагностики. Природні нанотехнології високоефективні, енергетично малозатратні, зумовлюють швидкий перебіг процесів життєдіяльності в організмі, можливість швидко реагувати на зовнішні позитивні й негативні фактори. Не всі наведені в даній роботі положення експериментально підтверджені, вони дискусійні та потребують подальших всебічних досліджень спеціалістами різних напрямів для з'ясування ролі нанотехнологій і наномеханізмів у перебігу фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних та інших процесів у живих системах.

Ключові слова: природні нанотехнології, наномеханізми, наноструктури, роль у перебігу фізіологічних та біохімічних процесів.

Одним з важливих питань науки взагалі та біологічної зокрема є встановлення взаємозв'язку між морфологічною будовою і функцією живих структур від найпростіших до високоорганізованих. Відомо, що біологічні (природні) матеріали мають оптимальну структуру, яка зумовлює максимальне виконання властивої їм функції з мінімальною затратою енергії [5, 15, 16, 23].

Природа за мільйони років еволюції розробила економний принцип побудови неорганічних і біологічних структур, який забезпечував ефективне та найдоцільніше співвідношення конструювання їх атомів, молекул, клітин, органів і мікро- та макроорганізмів, зокрема міцність, силу, стійкість, можливість взаємодії з іншими об'єктами, постійне функціонування величезної кількості не тільки органічних, але й неорганічних структур. У процесі розвитку нераціональні макро-, мікро- та наноструктури або неефективно функціонуючі системи поступово зникали, бо природа не може використовувати матеріали або процеси, що вимагають значних затрат енергії на виконання відповідних функцій і створення морфологічних структур організму [5, 23].

Питання еволюційного розвитку живої й неживої природи цікавить вчених давно. Зацікавленість еволюційною моделлю розвитку твердих, рідких і газоподібних структур значно підвищилась у зв'язку із синтезом наноматеріалів орга-

© І. С. Чекман, 2012

нічного й неорганічного походження, вивченням їх властивостей і з розвитком нанотехнологій.

Нанорозмірні матеріали мають розміри не більше 100 нм. Їх властивості відрізняються від аналогічних частинок ненанорозмірів. Такі наноструктурні матеріали мають унікальні фізичні (механічні, термодинамічні, оптичні, магнітні, електричні), хімічні (електронна структура, квантово-хімічні властивості), біологічні (синтез наноструктур клітини – білків, антитіл, цитокінів), фармакологічні (більш виражена протимікробна дія нанометалів міді, срібла, цільова доставка лікарських засобів до патологічного процесу), токсикологічні (негативний вплив на організм деяких наноматеріалів – фулеренів, дендромерів) та фармацевтичні (особливості розробки лікарських форм нанопрепаратів) властивості порівняно з аналогічними частинками ненанорозмірів. Феномен нанорозмірного парадоксу властивостей наноструктур з переходом від мікро- до нанорозмірів детально ще не вивчений, але вже знайшов практичне застосування: препарати нанозаліза, наносрібла, нанодисперсного кремнезему (силікс), ліпосом [12, 16, 25].

Застосування наночастинок золота певних розмірів у нанобіотехнології дозволяє отримувати високоефективні біологічні структури, здатні підвищувати фізіологічну активність бактеріальних штамів, зокрема пробіотиків [6, 7, 9]. Наночастинки золота мають протекторну дію на бактеріальні культури під час довготривалого їх зберігання у ліофілізованому стані, що особливо важливо при розробці виробничих штамів–продуцентів імунобіологічних препаратів [10]. Перспективні наночастинки металів, в тому числі й золота, при їх застосуванні у наномедицині [14] та міді [11], коли вони виявили високу антимікробну активність щодо патогенних штамів мікроорганізмів, зокрема до збудників внутрішньолікарняних інфекцій. Значне практичне застосування знайшли частинки нанодисперсного кремнезему (силікс) та ліпосоми [16, 25].

Розвиток нових технологій та методів дослідження природних об'єктів спонукав вчених світу дійти висновку, що обмінні процеси в живих клітинах відбуваються за принципом роботи наномеханізмів, а сама структура таких природних частинок і систем часто нанорозмірна. Проведені дослідження підтверджують той факт, що макромолекулярні комплекси, які входять до складу клітин, є біологічними наномашинами, які разом утворюють своєрідний «клітинний нанокосм» [23, 40].

Особливе значення має вивчення механізмів взаємодії наночастинок з альбуміном людини і тварин [53]. Завдяки малому розміру, наночастинки мають інші властивості порівняно із звичайною формою того самого матеріалу. Відкриття цих властивостей привело до революції у багатьох сферах медицини та технології. Незважаючи на швидкі темпи розвитку нанонауки, ще мало відомо про взаємодію нанорозмірних об'єктів з живими системами. У біологічних рідинах з наночастинками з'єднуються протеїни. Кількість та природа таких протеїнів на поверхні частинок призводять до специфічних ефектів in vivo. Протеїни конкурують між собою за розміщення на поверхні наночастинки, призводячи до утворення «корони», що визначає біологічну ідентичність частинки. Тому знання частоти взаємодії, афінності та стехіометрії протеїнової асоціації й дисоціації з наночастинкою важливе для розуміння природи поверхні частинки, що може взаємодіяти з функціональними системами клітини. Ряд авторів розробили підходи до вивчення таких параметрів та застосування їх у моделі з плазмою крові, альбуміном і фібриногеном. У дослідженнях використана серія кополімерних наночастинок, що різнилися за розміром та складом (гідрофобність). Відомо, що ізотермічну титраційну колориметрію можна використати для вивчення афінності та стехіометрії зв'язування протеїнів з наночастинками. Частоту асоціації та дисоціації протеїнів вимірювали за поверхневим плазмонним резонансом з використанням наночастинок, з'єднаних із золотом за допомогою зв'язків, утворених тіоловими групами, та за допомогою ексклюзійної хроматографії сумішей «протеїн–наночастинка». Цей метод більш м'який, ніж центрифугування, і дозволяє ізолювати протеїни, асоційовані з наночастинками. Кінетичні та рівноважні властивості зв'язування залежать від природи протеїну, як і від природи та розміру поверхні наночастинки [24].

Дослідження з визначення ролі наномеханізмів у фізіологічних та біохімічних процесах організму тривають. Для вирішення цієї проблеми необхідний міждисциплінарний підхід різних фахівців з позицій фізики, хімії, біології, фізіології, фармакології й токсикології.

На наноструктурному рівні має місце взаємодія твердих і рідких фаз наноструктур. Тверда фаза зумовлює морфологічну структуру наночастинок, їх механічну стійкість та стабільність, захист від зовнішніх впливів. Рідка фаза сприяє перебігу фізико-хімічних процесів та дисипації енергії (перехід частини енергії впорядкованого процесу) [5]. Доцільно вивчати роль капілярів та їх стінок як наноструктур у перебігу фізіологічних, фізико-хімічних, біохімічних процесів. Стінка капілярів відіграє важливу роль в обмінних процесах, в тому числі й природних нанотехнологічних, оскільки за своїми параметрами відповідає деяким із синтетичних наноматеріалів, наприклад нанотрубкам.

Нині існує немало підтверджень існування природних наноструктур та наномеханізмів. Багато біологічних об'єктів, органел клітин та фізіологічно активних речовин мають нанорозміри (амінокислоти, медіатори, вітаміни, АТФ, фруктоза, ДНК, РНК, фібриноген, глутатіон, альбумін, актин, антитіла тощо), що зумовлено природною доцільністю їх структурно-функціонального стану, а це сприяє їх високій біохімічній та фармакологічній активності, здатності регулювати обмін речовин в організмі людини [8, 15, 17].

Основний принцип природи: малими засобами здійснювати значну роботу. Завдяки наноструктурам у біологічних матеріалах реалізується природний принцип високої ефективності та мінімальних витрат енергії внаслідок наявності в живих структурах природних нанотехнологій, які необхідно детальніше дослідити. Дослідження органел еукаріотичної клітини показало, що первинна ворсинка є зразком наномашини, яка функціонує в живій клітині. Завдяки компонентам, що знаходяться разом у цій єдиній структурі, вони мають надзвичайний спектр рецепторних і сигнальних функцій. Ця органела є компактною структурою, що зберігається еволюційно протягом більше мільярда років. Після понад столітнього інтересу до наявності і структурних особливостей первинної ворсинки з появою електронної мікроскопії стало зрозуміло, що ці органели більш поширені і мають більше функцій, крім відомих випадків, наприклад палички і колбочки сітківки. Останніми десятиліттями з'явилось більше відомостей про їх молекулярну біологію і функції порівняно з дослідженнями попередніх років. Імпульс з'явився після глибшого розуміння процесу циліогенезу (утворення ворсинок) на макромолекулярному рівні, відкриття широкого спектра рецепторів, локалізованих у біомембрані, а також відповідних сигнальних механізмів для передачі повідомлень в середину клітини [65]. Прогресу у цій сфері можна досягти завдяки участі фахівців з різних дисциплін, у тому числі й інженерів, фізиків, хіміків, біологів, з метою ефективнішого застосування рішень з біологічних систем у природних нанотехнологіях, які матимуть величезне значення в майбутньому, особливо для медицини. Відомий з цього приводу афоризм: «природа уже там давно».

Амінокислоти мають нанорозмір, відома їх біологічна та біохімічна роль в організмі людини. Енкефаліни й ендорфіни – сполуки, що містять декілька амінокислот, вони мають виражену аналгезуючу активність. Ці ендогенні, природні знеболювальні фізіологічно активні речовини можна вважати кластерами амінокислот. Як кластерні сполуки вони проявляють виражену фізіологічну і біохімічну активність.

Природна раціональність структури пептидів, які формуються з утворенням дискретних нанорозмірних об'єктів і/або самостійно з'єднуються в наноструктуровані матеріали, – визначне завдання природних нанотехнологій. Такі дослідження зумовлюють розширення нашого розуміння залежності між амінокислотною послідовністю і вищим рівнем структурної організації у білкових молекулах та отримання наукових фактів і результатів з метою їх подальшого застосування у біонанотехнологіях. Протягом останнього десятиліття знання закономірностей формування одного конкретного білкового залишку – α-спіральної структури –

збагатилися новими фактами, що дозволяє розробляти новітні методи синтезу пептидів з необхідними властивостями. Автори розширили розуміння технології формування подвійну спіраль на основі пептидів для розробки нових нанобіоматеріалів [19].

Максимальна економія енергії при здійсненні фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесів у живих структурах – також один з основних природних біологічних принципів. Неефективні енергозатратні процеси протягом еволюції поступово зникали і замінювалися на більш ефективні. Відомо, що одна молекула холінестерази руйнує за 1 хв 300 000 молекул ацетилхоліну [1]. Можна стверджувати, що процес руйнування молекул даного медіатора фізіологічно необхідний, здійснюється максимально економно із застосуванням природних нанотехнологій за допомогою властивих організму селективних каталізаторів.

Селективні каталізатори можна розглядати як наномашини, призначені для синтезу молекул з високою реакційною активністю і селективністю. Ці властивості пов'язані з точним контролем структури активних центрів і тривимірного середовища, а також їхніх взаємодій. Як у гомогенних, так і гетерогенних каталізаторів сукупність компонентів тривимірного середовища, що оточує активний каталітичний центр, завжди є комплексною структурою, схожою до відповідної структури ферментів; останні найефективніші каталізатори, що вдосконалювалися (оптимізувалися) природою протягом мільярдів років. З метою ілюстрації цієї концепції автори вибрали для обговорення як приклад декілька гомогенних і гетерогенних каталізаторів гідрування алкенів і полімеризації олефінів [67].

У мозку та деяких інших органах існують наночастинки заліза (магнетит), роль яких у фізіологічних та біохімічних процесах в організмі дотепер не встановлена [29, 35, 41, 50, 60, 64]. В організмі людини залізо транспортується феритином – білком, у порожнині якого відбувається унікальний процес перетворення розчинних солей заліза у нерозчинну форму – біомінералізація. У результаті утворюються наночастинки феригідриту [26, 30].

Оптимальна самоорганізація структури і функції природних матеріалів, що синтезуються в організмі органічного і неорганічного походження, може бути ілюстрована такими прикладами.

Механічні властивості цитоскелетних актинових пучків відіграють значну роль у багатьох фізіологічних процесах, таких як слух, запліднення, рухливість клітин, ріст. Клітини використовують велику кількість здатних зв'язуватися з актином протеїнів для регулювання розмірів пучків, а також ряд властивостей з'єднання із субстратами – для можливості здійснення біологічних функцій. Механічні властивості актинових пучків різняться за розмірністю залежно від діаметра та довжини, типу і концентрації протеїнів з'єднання, властивостей інших складових волокон. Незважаючи на важливу роль актинових пучків у функціонуванні клітини, молекулярні принципи побудови, відповідальні за їх механічні властивості, які ще не відомі. У даній статті досліджена механіка цитоскелетних пучків за молекулярною моделлю, що враховує дискретну природу актинових волокон та їх зв'язувальних протеїнів. Протидія процесів розтягування волокон та зрушення зв'язувальних протеїнів визначається трьома окремими режимами механічної відповіді, що описуються відносними величинами двох простих параметрів. Це дозволяє з'ясувати універсальну природу механіки скручування-згинання. У кожному режимі значення жорсткості скручування-згинання вказує на чітку біологічну відповідь матеріалу залежно від напряму скручування та молекулярного складу, що підтверджується у відтворених актинових пучках in vitro. Ця механічна поведінка прямо впливає на фізіологічне згинання, викривлення та ентропічне розтягування елементів цитоскелета, як і штучних актинових систем. Результати таких досліджень використовують для передбачення режимів згинання різних in vivo цитоскелетних пучків, важко досяжних під час експерименту, та для розробки гіпотез щодо впливу незалежних зовнішніх чинників на функціонування пучків in vivo [20].

Своєрідна (ієрархічна) структура поверхні листків лотоса, що надає рослині надгідрофобних властивостей, та багаторівнева організація структур стопи гекона,

завдяки чому ця тварина може рухатися по вертикальній поверхні, вражає досконалістю і внутрішньоклітинний світ з різноманітністю наноструктур: від високоефективних поступальних і роторних молекулярних наномоторів до високовибіркових іонних каналів та спеціальних білків – аквапоринів. Біологічні наноструктури можуть володіти унікальними магнітними (магнетосоми бактерій, здатних до магнітотаксису) та оптичними (покриття складних очей комах) властивостями [5, 17].

За допомогою нанобіореакторів (порожнисті протеїни) та живих організмів (бактерії, актиноміцети, гриби) існують природні методи синтезу наноміді, наносрібла, нанозолота та інших металів [18, 21].

Наявність у мембрані іонних каналів (натрій/калієві, кальцієві тощо) встановлено дослідженнями останніх років: це своєрідні нанотрубки. Довжина таких каналів становить близько 5 нм і ширина 1 нм. Ці наноструктури виконують важливі фізіологічні процеси: скорочення непосмугованої та посмугованої м'язової тканини, передачу сигналів, генерування потенціалу дії [55, 56].

У клітинній мембрані виявлені особливі структури – аквапорини, здатні транспортувати воду, не пропускаючи інші речовини і навіть протони. Молекули води проходять крізь вузький просвіт каналу у вигляді неперервного потоку товщиною одна молекула [28]. Швидкому транспорту води сприяє унікальний розподіл амінокислотних груп вздовж стінки аквапорину. У поперечному розрізі це утворення нагадує квадрат з рівними чвертями та центральним вертикальним високоселективним каналом шириною 0,3 нм, що лише на 0,02 нм більше за розмір молекули води [21, 32].

Динамічне пристосування природних наноструктур до навколишнього середовища з метою оптимізації та вдосконалення життєдіяльності живих систем. Виділення природних нанотехнологій і синтез наноструктур в організмі людини – необхідні фактори для збільшення можливостей пристосування і виживання живих організмів у процесі еволюції. Панцир земноводних, кістки та зуби (емаль, дентин) людини мають ієрархічну структуру, в якій, зокрема, є нанорозмірні елементи, що надає цим тканинам унікальних механічних властивостей – надзвичайну міцність й твердість. Емаль зубів складається з довгих і коротких голкоподібних кристалів товщиною 15–20 нм та довжиною 100 нм з незначною кількістю м'якої протеїнової матриці. Дентин і кістки складаються з пластинчастих кристалів товщиною 2–4 нм й довжиною до 100 нм, вбудовані у збагачену колагеном білкову матрицю із співвідношенням мінералу і протеїну 1 : 2. Перламутр є композитом з $CaCO_3$ і протеїну, до якого входять пластинчасті кристали товщиною 200–500 нм та довжиною до декількох мікрометрів з незначною кількістю протеїнової матриці [52, 61–63].

Подібну наноструктуру має дерево, стінка клітин якого складається з частково кристалізованих целюлозних волокон в аморфній геміцелюлозно-лігніновій матриці з невеликою кількістю пектину. Целюлоза забезпечує міцність деревини, геміцелюлоза, лігнін та пектин є м'якою матрицею [33]. Лапки деяких комах, зокрема водомірки, водяних павуків, покриті гідрофобними поверхневими наноструктурами, що дає можливість легко рухатися по поверхні води [38]. Ієрархічна структура наведених природних матеріалів є реальним підґрунтям для створення нових наноматеріалів з дивовижними фізико-хімічними і біологічними властивостями для застосування у промисловості та медицині.

Біомембрана є природною наноструктурою товщиною в середньому 5 нм [18]. Вона поділена на нанокомірки мінімальною довжиною 10 нм; завдяки такій специфічній структурі ліпіди та протеїни біомембрани можуть здійснювати аномальні (стрибкоподібні) переміщення [44–46]. Біомембрана містить нанорозмірні структури – ліпідні рафти, функцією яких, можливо, є перетворення сигналів навколишнього середовища у внутрішньоклітинну відповідь, а також участь у процесах екзо- та ендоцитозу, клітинної адгезії та мембранного транспорту [36, 51, 52, 54, 57, 58]. Біомембрана містить аквапорини – нанорозмірні канали для проходження молекул води; ці пори високоселективні та забезпечують течію води потоком шириною одна молекула, внаслідок чого вода набуває унікальних влас-

тивостей (дослідження у цьому напрямі тривають, зміна властивостей рідин у нанорозмірних каналах – предмет вивчення нанофлюїдики) [22, 27, 28, 31].

Нанопори часто зустрічаються в природних і технічних матеріалах, але дотепер порівняно мало відомо про вплив приєднаних до поверхні полімерів на силу взаємодії в порі. Автори публікації шляхом виготовлення золотих нанокілець на кремнієвих підкладках розробили унікальну експериментальну платформу, яка дозволяє проводити дослідження з використанням атомно-силового мікроскопа (АСМ) прямого вимірювання ланцюгів поліетиленгліколю (ПЕГ), локально закріпленого на поверхні геометричних пор. Силові вимірювання показують, що ПЕГ призводить до виникнення стеричного відштовхувального бар'єра, який охоплює всю поверхню нанокілець, показуючи утворення полімерної щітки. Це підтверджується прямою візуалізацією щітки з ПЕГ, яка зворотно спадається при «перемиканні» між «поганими» і «хорошими» умовами у розчиннику, що відповідно призводить до відкриття чи закриття пори. З точки зору сили взаємодії, наведені результати вказують на можливі зміни функціональних властивостей нанопор, при цьому полімерні щітки можуть відігравати певну роль у зменшенні ефектів забруднення (засмічення) синтетичних нанопор, а також комплексів біологічних ядерних пор (NPC_s). Вказуючи на механізм зворотного спадання (колапс) нанопор, результати даного дослідження свідчать, що ці наноструктури з щіткоподібними полімерними воротами можна використовувати як фільтри для малих молекул [48].

Вихід інформаційної РНК відбувається через ядерні пори – великі наномашини діаметром близько 120 нм і єдина сполучна ланка між ядром і цитоплазмою. Відбувається вихід мРНК на відстані менше роздільної здатності звичайних світлових мікроскопів. Відомо про фізичну структуру і склад ядерного комплексу пор, але селективність транспорту і динаміка експорту мРНК у ядерних порах ще не з'ясовані. В цьому дослідженні автори розробили підхід до суперреєстрації з використанням флуоресцентної мікроскопії, який може усунути існуючі обмеження ко-локалізації шляхом вимірювання міжмолекулярних відстаней хроматично різних флуоресцентних молекул з нанометровою точністю. За цим методом автори досягли точності у часі на рівні 20 мс і у просторі – майже 26 нм, що дозволяє захоплювати високоперехідні взаємодії в живих клітинах. Використовуючи цей підхід, автори вирішили питання просторової кінетики транспорту мРНК в клітинах ссавців і запропонували триступеневу модель, що включає приєднання – докінг (80 мс), транспорт (5–20 мс) і вивільнення (80 мс); в цілому – (180 ± 10) мс. Слід зазначити, що переміщення через канал не обмежувало темп процесу, мРНК може рухатися двобічно в порах, але не всі пори однаково активні [34].

Завдяки останнім досягненням у нанотехнології та молекулярній інженерії, біоміметика – розробка синтетичних систем, що імітують біологічні структури і процеси, розвивається на нанорівні. Біологічні системи мають багато нанорозмірних каналів та пор, що спонукає вчених до створення штучних пор, яким властива молекулярна чутливість або інші функціональні переваги. Більше того, завдяки біоміметичному підходу, можна також вивчати біологічні пори, застосовуючи методи інженерії «знизу-догори», за якими складові компоненти можна досліджувати поза комплексним клітинним середовищем [43].

Протягом мільйонів років у природі еволюціонували комплексні процеси контролю за функціонуванням живих організмів. Використання принципів природи у створенні нових засобів та технологій – актуальний напрям у розробці «розумних» матеріалів та систем. Наприклад, біологічні наноканали, зазвичай представлені іонними каналами, відіграють дуже важливу роль у базових біохімічних процесах у клітині. Іонні канали, компоненти яких асиметрично розташовані між поверхнями мембрани, спонукали вчених до проведення значної кількості досліджень з розробки «розумних» наноканалів. Створення та розробка нових біоміметичних каналів включають використання різної їх форми, різних молекул, здатних до відповіді на дію подразника, різних методів симетричної й асиметричної модифікації. У даному огляді узагальнені останні досягнення у по-

будові функціональних наноканалів з використанням різних симетричних та асиметричних модифікацій [37]. Іонні канали як нанорозмірні структури забезпечують їх високу селективність (проходять лише певні типи іонів) та продуктивність [42, 47, 56].

У клітинах організму людини існують молекулярні наномотори. Це кінезини, міозини та динеїни, які забезпечують рух органел і м'язове скорочення, а також роторний мотор АТФаза, що відіграє ключову роль в енергетичному забезпеченні клітини організму [39, 49, 59, 66].

Природні наноструктури і кластери важливі для організму. До колоїдних наносистем належить багато об'єктів, розміри яких становлять 0,1–100 нм: міцели, нанокластери в міцелах, золі металів, колоїдні розчини металів, оксиди металів. Для колоїдних розчинів характерний принцип саморегуляції. У таких розчинах використовують різноманітні фізико-хімічні реакції, термодинамічні та атомно-молекулярні процеси [12]. Природними нанорозчинами є кров, міжклітинна рідина, молоко, що зумовлює їх важливу роль у функціонуванні організму.

Відомий американський вчений-біохімік угорського походження, лауреат Нобелівської премії А. Сент-Дьорді (1893–1973), характеризуючи значення води для людини і навколишнього середовища, відмітив: «Той, хто буде володіти таємницею води, буде володіти світом». Вивченню різноманітних властивостей води присвячено багато досліджень, в тому числі як наноструктури, що в природі існують як кластери [13]. Для води характерно багато особливостей, найважливіші з яких такі. 1. Розчинник біологічно активних речовин в організмі усіх живих істот. Завдяки воді відбуваються біохімічні реакції в організмі. 2. Вода може існувати у чотирьох фізичних формах: рідина, пара, сніг і лід. Остання форма має також своєрідні властивості: лід легший за воду, тому плаває на її поверхні. Лід залишається твердим до тих пір, поки не починає танути (розтавати). 3. При замерзанні лід розширюється. Таких прикладів, коли речовина у разі замерзання розширюється, можна навести небагато, зокрема кремній, олово. 4. Вода є наноструктурою, розмір її молекули – 0,32 нм, однак вода не зустрічається в природі як одна молекула, тому вчені світу вважають, що існують кластери води. 5. Воду не можна отримати абсолютно чистою, мінімальні домішки інших речовин завжди містяться у ній. 6. Існують ізомери води: важка і легка [2, 4].

Встановлено, що слабкі зовнішні впливи можуть викликати виражену реакцію біологічних систем різного рівня організації – від молекулярного до популяційного. Воду в цих явищах оцінюють як універсальний посередник. Встановлена закономірність, притаманна високорозбавленим водним розчинам, які характеризуються нелінійною зміною фізико-хімічних властивостей і є самоорганізованими дисперсними системами, що містять нанорозмірні асоціати [3]. Дія деяких лікарських засобів в організмі визначається також властивостями води. В капілярах організму властивості води відрізняються від таких у великому об'ємі. Наприклад, змінюється розчинювальна здатність, діелектрична проникність, температура замерзання, вміст газів, підвищується кислотність тощо. Тому дія лікарських препаратів, які надходять в капіляри організму людини, може проявлятися по-іншому, ніж під час випробування в лабораторних умовах. Подальше проведення досліджень про роль води у перебігу природних нанотехнологій організму буде мати важливе теоретичне і практичне значення.

Вивчення і практичне застосування природних нанотехнологій, що мають місце у різноманітних видах діяльності організму, потребують глибшого розуміння фізіологічних законів функціонування органів та обмінних процесів, які зумовлюють життєдіяльність живих систем. Здатність відтворювати біологічні форми з нанорозмірною точністю можна застосовувати у тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів, моделюванні та розробці сенсорних й імунологічних систем, засобів візуалізації та діагностики. Експериментальне підтвердження природних нанотехнологій в організмі людини матиме важливе значення для практичного впровадження даних процесів при вивченні інших напрямів діяльності людини. Природні нанотехнології високоефективні, енергетично малозатратні,

зумовлюють швидкий перебіг процесів життєдіяльності в організмі, можливість швидко реагувати на зовнішні позитивні й негативні фактори.

Не всі наведені в даній статті положення експериментально підтверджені, вони дискусійні і потребують подальших всебічних досліджень спеціалістами різних напрямів для з'ясування ролі природних нанотехнологій і наномеханізмів у перебігу фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних та інших процесів у живих системах.

Список літератури

1. *Аничков С. В.* Избирательное действие медиаторных средств. – М.: Медицина, 1974. – 295 с.
2. *Антонченко В. Я., Давыдов А. С., Ильин В. В.* Основы физики воды. – К.: Наук. думка, 1991. – 667 с.
3. *Бурлакова Е. Б.* Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Рос. хим. журн. – 1999. – Вып. 5. – С. 3–11.
4. *Войков В. Л.* Вода и жизнедеятельность // Биологическое образование и общество знаний. – М.: МАКС Пресс, 2007. – С. 102–120.
5. *Гао Х., Яо Х., Джи Д.* Наноструктуры в биологических материалах // Мир материалов и технологий. Наноструктурные материалы / Под ред. Р. Ханнинка, А. Хилла. – М.: Техносфера, 2009. – С. 184–224.
6. *Грузина Т. Г., Чеховская Т. П., Вембер В. В., Ульберг З. Р.* Влияние коллоидного золота на физиолого-биохимические процессы *Escherichia coli* 1257 // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 3. – С. 95–98.
7. *Грузина Т. Г., Вембер В. В., Немиро С. А.* и др. Коллоидные металлы как перспективные компоненты для создания комплексных металлосодержащих пробиотиков // Доп. НАН України. Сер. Біологія. – 2004. – № 3. – С. 154–158.
8. *Деффейс К., Деффейс С.* Удивительные наноструктуры / Под ред. Л. Н. Патрикеева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 206 с.
9. *Рєзніченко Л. С., Грузіна Т. Г., Вембер В. В.* Металовмісні пробіотики в біотерапії мікроелементозів та дисбактеріозів людей та тварин // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 4. – С. 132–135.
10. *Романько М. Є., Рєзніченко Л. С., Грузіна Т. Г.* та ін. Вплив наночастинок золота та срібла на АТР-азну активність нативних і регідратованих клітин *Escherichia coli* // Там само. – 2009. – Т. 81, № 6. – С. 70–76.
11. *Сімонов П. В., Рєзніченко Л. С., Грузіна Т. Г.* та ін. Наночастинки міді як новий високоефективний засіб у лікуванні нозокоміальних інфекцій // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2012. – № 2. – С. 119–120.
12. *Суздалев И. П.* Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. – М.: КомКнига, 2006. – 592 с.
13. *Туров В. В., Гунько В. М.* Кластеризованная вода и пути её использования. – К.: Наук. думка, 2011. – 314 с.
14. *Ульберг З. Р., Грузіна Т. Г., Карпов О. В.* Нанотехнології в медицині: роль колоїдно-хімічних процесів // Вісн. НАНУ. – 2008. – № 8. – С. 28–41.
15. *Чекман І. С.* Фізіологічні процеси в організмі: наномеханізми // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2010. – № 7–8. – С. 3–10.
16. *Чекман І. С.* Нанофармакологія. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
17. *Чекман І. С., Сімонов П. В.* Структура та функція біомембран: вплив наночастинок // Фізіол. журн. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 99–114.
18. *Alberts B., Johnson A., Lewis J.* et al. Molecular biology of the cell. 5th ed. – New York: Garland Publishing, 2008. – 1601 p.
19. *Armstrong C. T., Boyle A. L., Bromley E. H. C.* et al. Rational design of peptide-based building blocks for nanoscience and synthetic biology // Faraday Discuss. – 2009. – Vol. 143. – P. 305–317.
20. *Bathe M., Heussinger C., Claessens M. M.* et al. Cytoskeletal bundle mechanics // Biophys. J. – 2008. – Vol. 94, N 8. – P. 2955–2964.
21. *Berger M.* Nano-society. Pushing the boundaries of technology. – Cambridge: RSC Nanoscience & Nanotechnology, 2009. – 317 p.
22. *Bocquet L., Charlaix E.* Nanofluidics, from bulk to interfaces // Chem. Soc. Rev. – 2010. – Vol. 39, N 3. – P. 1073–1095.
23. *Boisseau P., Houdy P., Lahmani M.* Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – 1200 p.

24. *Cedervall T., Lynch I., Lindman S.* et al. Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, N 7. – P. 2050–2055.
25. *Chekman I. S., Ulberg Z. R., Gorchakova N. O. et al.* The prospects of medical application of metal-based nanoparticles and nanomaterials // Лік. справа=Врач. дело – 2011. – № 1–2. – С. 3–21.
26. *Chiancone E., Ceci P., Ilari A.* et al. Iron and proteins for iron storage and detoxification // Biometals. – 2004. – Vol. 17, N 3. – P. 197–202.
27. *Clapham D. E.* Symmetry, selectivity, and the 2003 Nobel Prize // Cell. – 2003. – Vol. 115, N 6. – P. 641–646.
28. *De Groot B. L., Grubmüller H.* Water permeation across biological membranes: mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF // Science. – 2001. – Vol. 294, N 5550. – P. 2353–2357.
29. *Dobson J.* Investigation of age-related variations in biogenic magnetite levels in the human hippocampus // Exp. Brain Res. – 2002. – Vol. 144, N 1. – P. 122–126.
30. *Ensign D., Young M., Douglas T.* Photocatalytic synthesis of copper colloids from CuII by the ferrihydrite core of ferritin // Inorg. Chem. – 2004. – Vol. 43, N 11. – P. 3441–3446.
31. *Fornasiero F., In J. B., Kim S.* et al. pH-tunable ion selectivity in carbon nanotube pores // Langmuir. – 2010. – Vol. 26, N 18. – P. 14848–14853.
32. *Gong X., Li J., Lu H.* et al. A charge-driven molecular water pump // Nat. Nanotechnol. – 2007. – Vol. 2, N 11. – P. 709–712.
33. *Greil P.* Biomorphous ceramics from lignocellulosics // J. Euro. Ceram. Soc. – Vol. 21. – P. 105–118.
34. *Grünwald D., Singer R. H.* In vivo imaging of labelled endogenous β-actin mRNA during nucleocytoplasmic transport // Nature. – 2010. – Vol. 467, N 7315. – P. 604–607.
35. *Hautot D., Pankhurst Q. A., Khan N.* et al. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue // Proc. Biol. Sci. – 2003. – Vol. 270. – P. S62–S64.
36. *Helms J. B., Zurzolo C.* Lipids as targeting signals: lipid rafts and intracellular trafficking // Traffic. – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 247–254.
37. *Hou X., Zhang H., Jiang L.* Building bio-inspired artificial functional nanochannels: from symmetric to asymmetric modification // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2012. – Vol. 51, N 22. – P. 5296–5307.
38. *Hu D. L., Chan B., Bush J. W. M.* Hydrodynamics of water strider locomotion // Nature. – 2003. – Vol. 424. – P. 663–666.
39. *Junge W., Sielaff H., Engelbrecht S.* Torque generation and elastic power transmission in the rotary F(O)F(1)-ATPase // Nature. – 2009. – Vol. 459, N 7245. – P. 364–370.
40. *Kamat S., Su X., Ballarini R., Heuer A.H.* Structural basis for the fracture toughness of shell of the conch strombus gigas // Nature. – Vol. 405. – P. 1036–1040.
41. *Kirschvink J. L., Hagadorn J. W.* A grand unified theory of biomineralization. In Bauerlein E. The Biomineralization of Nano- and Micro- Structures. – Weinheim: Wiley, 2000. – P. 139–150.
42. *Krishnamurthy V., Monfared S., Cornell B.* Ion channel biosensors – part I: construction, operation, and clinical studies // IEEE Transactions on Nanotechnology. – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 313–322.
43. *Kowalczyk S.W., Blosser T.R., Dekker C.* Biomimetic nanopores: learning from and about nature // Trends Biotechnol. – 2011. – Vol. 29, N 12. – P. 607–614.
44. *Kusumi A., Ike H., Nakada C.* et al. Single-molecule tracking of membrane molecules: plasma membrane compartmentalization and dynamic assembly of raft-philic signaling molecules // Semin. Immunol. – 2005. – Vol. 17, N 1. – P. 3–21.
45. *Kusumi A., Nakada C., Ritchie K. et al.* Paradigm shift of the plasma membrane concept from the two-dimensional continuum fluid to the partitioned fluid: high-speed single-molecule tracking of membrane molecules // Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. – 2005. – Vol. 34. – P. 351–378.
46. *Kusumi A., Shirai Y. M., Koyama-Honda I.* et al. Hierarchical organization of the plasma membrane: investigations by single-molecule tracking vs. fluorescence correlation spectroscopy // FEBS Lett. – 2010. – Vol. 584, N 9. – P. 1814–1823.
47. *Li-Fries J.* Ion channels in mixed tethered bilayer lipid membranes // Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2007. – 140 p.
48. *Lim R. Y., Deng* J. Interaction forces and reversible collapse of a polymer brush-gated nanopore // ACS Nano. – 2009. – Vol. 3, N 10. – P. 2911–2918.
49. *Mizuno D., Tardin C., Schmidt C. F.* et al. Nonequilibrium mechanics of active cytoskeletal networks // Science. – 2007. – Vol. 315, N 5810. – P. 370–373.
50. *Pankhurst Q., Hautot D., Khan N.* et al. Increased levels of magnetic iron compounds in Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. – 2008. – Vol. 13, N 1. – P. 49–52.
51. *Parton R.G., Richards A.A.* Lipid rafts and caveolae as portals for endocytosis: new insights and common mechanisms // Traffic. – 2003. – Vol. 4, N 11. – P. 724–738.

52. *Parton R.G., Hancock J.F.* Lipid rafts and plasma membrane microorganization: insights from Ras // Trends Cell. Biol. – 2004. – Vol. 14, N 3. – P. 141–147.
53. *Pokrovskiy V. A. Galagan N. P., Chuiko A. A.* Interection of cells with nanoparticles // In: Surface chemistry in biomedical and environmental studies / Eds. Blitz J.R., Gunko V. – NATO Science Series. – Springer, 2006. – Vol. 228. – P. 277–287.
54. *Salaun C.,James D. J., Chamberlain L. H.* Lipid rafts and the regulation of exocytosis // Traffic. – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 255–264.
55. *Schumacher M., Adelman J. P.* Ion channels: an open and shut case // Nature. – 2002. – Vol. 417, N 6888. – P. 501–502.
56. *Shaefer H. E.* Nanoscience. The science of the small in physics, engineering, chemistry, biology and medicine. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – 772 p.
57. *Simons K., Vaz W. L.* Model systems, lipid rafts, and cell membranes // Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. – 2004. – Vol. 33. – P. 269–295.
58. *Simons K., Gerl M. J.* Revitalizing membrane rafts: new tools and insights // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 11, N 10. – P. 688–699.
59. *Schliwa M., Woehlke G.* Molecular motors // Nature. – 2003. – Vol. 422, N 6933. – P. 759–765.
60. *Strbak O., Kopcansky P., Frollo I.* Biogenic magnetite in humans and new magnetic resonance hazard questions // Meas. Sci. Rev. – 2011. – Vol. 11, N 3. – P. 85–91.
61. *Taton T. A.* Nanotechnology. Boning up on biology // Nature. – 2001. – Vol. 412, N 6846. – P. 491–492.
62. *Tesch W., Eidelman N., Roschger P.* et al. Graded microstructure and mechanical properties of human crown dentin // Calcif. Tissue Int. – 2001. – Vol. 69, N 3. – P. 147–157.
63. *Vallet-Regi M., Arcos D.* Biomimetic nanoceramics in clinical use. From materials to applications. – Cambridge: RSC Nanoscience & Nanotechnology, 2008. – 173 p.
64. *Warnke U.* Bees, birds and mankind. Destroying Nature by 'Electrosmog' // A brochure series by the competence initiative for the protection of humanity, environment and democracy. – 2007. – N 1. – P. 1–47.
65. *Wheatley D. N.* Nanobiology of the primary cilium--paradigm of a multifunctional nanomachine complex // Methods Cell Biol. – 2008. – Vol. 90. – P 139–156.
66. *Whitesides G. M.* Nanoscience, nanotechnology, and chemistry // Small. – 2005. – Vol. 1, N 2. – P. 172–179.
67. *Zecchina A., Groppo E., Bordiga S.* Selective catalysis and nanoscience: an inseparable pair // Chemistry. – 2007. – Vol. 13, N 9. – P. 2440–2460.

ПРИРОДНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

И. С. Чекман (Киев)

В статье обобщены данные литературы и результаты проведённых исследований, посвящённых природным нанотехнологиям в живой системе. На протяжении миллионов лет в природе эволюционировали комплексные процессы контроля за функционированием живых организмов. Использование принципов природы в создании новых средств и технологий – актуальное направление в разработке «умных» материалов и систем. Физиологически активные вещества организма (аминокислоты, медиаторы, витамины, альбумин, АТФ, фруктоза, ДНК, РНК, фибриноген, глутатион и др.) имеют наноразмеры. К природным наноструктурам относятся биомембрана, ионные каналы, нанопоры, коллоидные растворы организма (кровь, межклеточная жидкость). Основной принцип природы: малыми средствами осуществлять значительную работу. В биологических материалах реализуется естественный принцип высокой эффективности и минимальных затрат энергии благодаря природным нанотехнологиям, которые необходимо детально исследовать. Неэффективные энергозатратные процессы за время эволюции постепенно исчезали и заменялись более эффективными. Изучение и экспериментальное подтверждение природных нанотехнологий будет способствовать более глубокому пониманию физиологических законов функционирования органов и обменных процессов, обусловливающих жизнедеятельность живых систем. Способность воспроизводить биологические формы с наноразмерной точностью можно использовать в тканевой инженерии, адресной доставке лекарственных средств, моделировании и разработке сенсорных и иммунных систем, средств визуализации и диагностики. Природные нанотехнологии высокоэффективны, энергетически малозатратны, обусловливают быстрое течение процессов жизнедеятельности в организме, возможность быстро реагировать на внешние положительные и отрицательные факторы. Не все изложенные в данной статье положения экспериментально подтверждены, они дискуссионны и требуют дальнейших всесторонних исследований специалистами разных направлений

для выяснения роли нанотехнологий и наномеханизмов в течении физиологических, биохимических, иммунологических, генетических и других процессов в живых системах.

Ключевые слова: природные нанотехнологии, наномеханизмы, наноструктуры, роль в течении физиологических и биохимических процессов.

NATURAL NANOTECHNOLOGY IN LIVING CELL: VIEW ON THE PROBLEM

I. S. Chekman (Kiev, Ukraine)

Bogomolets National Medical University

Literature and research data concerning natural nanotechnology in living systems is summarized in this article. Over millions of years, nature has evolved complex processes controlling the functioning of living organisms. Using the principles of nature to create new tools and technologies is the current direction in the development of "smart" materials and systems. Physiologically active substances (amino acids, neurotransmitters, vitamins, albumin, ATP, fructose, DNA, RNA, fibrinogen, glutathione and others) are nano in size. Biological membranes, ion channels, nanopores, colloidal solutions of the body (blood, interstitial fluid) are nanostructures. The basic principle of nature reads: small tools make great work. In biological materials natural principle of high efficiency and minimum energy consumption is carried out due to the existence of natural nanotechnology that needs more study. Inefficient energy-consuming processes during the evolution gradually disappeared and were replaced by more effective. The study and experimental proof of natural nanotechnology will bring a better understanding of the laws of physiological functioning of organs and those of metabolic processes that maintain life. The ability to reproduce biological form with nanoscale precision will find application in tissue engineering, drug delivery, modeling and development of sensory and immune systems, visualization and diagnostic tools. Natural nanotechnology is highly effective, low energy-consuming, causes a rapid flow of vital processes in the body, the ability to quickly response to external positive and negative factors. Not all data presented in this paper is experimentally confirmed, it may be controversial and require further extensive research by specialists of different areas to determine the role of nanotechnology and nanomechanisms in physiological, biochemical, immunological, genetic and other processes in living systems.

Key words: natural nanotechnology, nanomechanisms, nanostructures, role in the functioning of physiological and biochemical processes.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.1–053.9 Надійшла 27.01.2012

В. Г. ЛИЗОГУБ, О. В. ДОЛИННА, Т. В. ЗАВАЛЬСЬКА (Київ)

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО ВПЛИВУ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ НА ДІЯЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

Кафедра внутрішньої медицини 4 (зав. – проф. В. Г. Лизогуб)
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <olushadol@gmail.com>

Встановлено зниження активності дофамінергічної систем з віком, що несприятливо впливає на патогенез артеріальної гіпертензії, абдомінальне ожиріння, розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. В статті наведені дані, що характеризують вікові особливості регуляції серцево-судинної системи в осіб похилого віку, які підтверджують вплив активності дофамінових рецепторів на розвиток у них патології.

Ключові слова: старіння, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіпертрофія міокарда, дофамін, лептин, альдостерон.

© В. Г. Лизогуб, О. В. Долинна, 2012

Феномен старіння – поєднання фізіологічних процесів на рівні клітини і систем, взаємопов'язаного з умовами оточення і процесами, що їх регулюють. В розвитку серцево-судинних захворювань в осіб похилого віку існує прямий зв'язок з віковими змінами, що виникають природно.

При старінні розвивається ряд функціональних і морфологічних змін в серці, що створює передумови для розвитку патології серцево-судинної системи. Подовжується скорочення і потенціал дії, знижується швидкість скорочення кардіоміоцитів, уповільнюється відповідь адренергічних рецепторів на подразнення і швидкість кальцієвого насосу, зменшується активність АТФази міозину і синтезу білків [6, 13]. Морфологічно виявляють збільшення розмірів і зменшення кількості кардіоміоцитів, збільшення сполучнотканинного матриксу. Зміна структурно-функціональних характеристик пов'язана з накопиченням амілоїду та ліпофусцину в кардіоміоцитах, склерозом і атрофією міокарда, наростанням процесів не тільки атеросклерозу в магістральних артеріях, але й артеріолосклерозу, гіалінозу в дрібних та дуже дрібних артеріях, артеріолах. Вікові зміни колагену призводять до підвищення пасивної жорсткості серця, тобто зниження податливості. Підвищується щільність міокарда, що супроводжується порушенням функції діастоли лівого шлуночка (ЛШ). Часто відмічається вогнищевий фіброз, зміни тканини клапанів: їх кальцифікація спричинює гемодинамічні порушення.

Встановлено, що з віком знижується реактивність барорецепторів, зменшується кількість адренорецепторів, однак їх чутливість до токсичного впливу катехоламінів підвищується, що зумовлює високий ризик розвитку стрес-ішемії та небезпечних для життя порушень ритму серця. Фіброз і ремоделювання судин призводять до підвищення загального периферичного опору судин, що спричинює додаткове навантаження на міокард.

Зміна процесів реполяризації в міокарді, що «старіє», проявляється на ЕКГ в зменшенні амплітуди зубця *T* у всіх відведеннях, внаслідок порушення процесу деполяризації розширюється комплекс *QRS*. З віком не тільки подовжується систола, але й зменшується кількість пейсмекерних клітин, посилюється фіброз та мікрокальцифікація елементів провідної системи. Внаслідок цього сповільнюється поширення збудження в передсерді, що проявляється у розширенні, сплощенні і деформації зубця *P* на ЕКГ, сповільнюється атріовентрикулярна провідність і швидкість поширення збудження по міокарду шлуночків. Порушення провідності, зумовлене дегенеративними змінами в провідній системі, стає причиною частого розвитку порушень серцевого ритму в осіб старшого віку.

Процес старіння супроводжується зрушеннями в системі нейрогуморальної регуляції. В осіб старшого віку на фоні загального зниження вегетативного тонусу формується відносне превалювання симпатичної регуляції, підвищується чутливість до катехоламінів, ацетилхоліну, гістаміну.

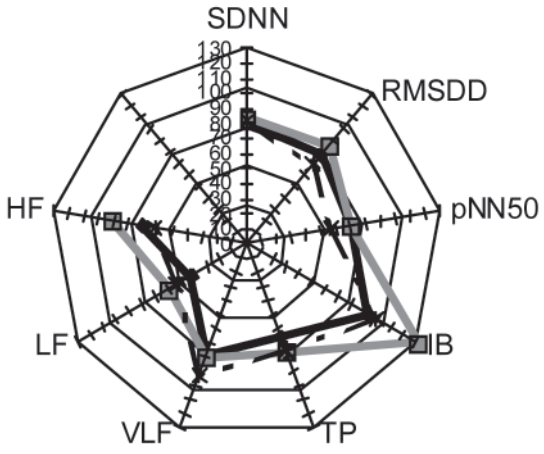


Рис. 1. Залежність параметрів варіабельності ритму серця від віку хворих, %:
– - – – > 65 років; – 45–54,9 років; – 55–65 років

При встановленні залежності параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) від віку хворих визначено зменшення загальної потужності спектра у віці старше 65 років порівняно з хворими молодшого віку. У віці 45–54,9 року спостерігається підвищений тонус симпатичної нервової системи (СНС) порівняно з хворими молодше 45 та старше 55 років. Установлено, що з віком відбувається достовірне зниження коливань як низького, так і високого спектрів (рис. 1). За 100 % взято показники у хворих молодше 45 років.

Зменшення потужності загального спектра ВСР та її складових з віком підтверджується іншими дослідженнями [5]. Це можна пояснити інволюцією холін- і адренергічних систем серця, зміною нейроендокринної регуляції, морфофункціональними змінами самої серцево-судинної системи (ССС), що спричинює послаблення вегетативної регуляції серцевого ритму, збільшує чутливість до стресорних впливів, призводить до розвитку або прогресування серцевої недостатності.

Збільшення маси лівого шлуночка (МЛШ) з віком підтверджено в багатьох дослідженнях [4, 9]. Виявлена пряма кореляція між віком хворого, артеріальною гіпертензією (АГ) і товщиною міжшлуночкової перегородки в систолу та діастолу. МЛШ і діастолічний розмір задньої стінки ЛШ пов'язані з віком менше [4]. Встановлено, що у хворих у віці 70 років з нормальним артеріальним тиском (АТ) МЛШ збільшується в середньому на 0,25 г/м^2. Ці автори відмітили, що збільшення відносної товщини стінки є найбільш постійною ознакою, що відображає анатомічні зміни міокарда. При старінні відбувається збільшення МЛШ і помірна дилатація одночасно із зниженням скоротливої функції міокарда і серцевого викиду. Класичне ехокардіографічне дослідження осіб з нормальним АТ свідчить про збільшення товщини стінки ЛШ від 8,7 мм у чоловіків молодше 44 років до 10,7 мм у чоловіків старше 65 років [9, 13].

З віком у зв'язку із загибеллю кардіоміоцитів і розвитком міокардіофіброзу порушується діастолічна функція. Синдром дисфункції діастоли ЛШ складається з двох компонентів: зменшення пасивної розтяжності стінок шлуночка за рахунок збільшення їх товщини і підвищення ригідності, порушення активної міорелаксації, зумовлені змінами архітектоніки міокарда. Розслаблення волокон гіпертрофованого міокарда відбувається асинхронно, при цьому вираженість асинхронності залежить від ступеня гіпертрофії серця [1].

Порушення з віком функції діастоли проявляється у поступовому зменшенні відношення Е/А в середньому від 2,08 ± 0,55 у здорових 20–29 років до 0,84 ± 0,29 в осіб 70 років і старше [8]. Відношення Е/А менше 1 у здорових молодше 40 років не реєструється, але виявляється у більшості здорових у віці 70 років і старше. У групі здорових у віці 50–59 років відношення Е/А вище 1 з 95 % достовірністю [12].

Ступінь ГЛШ не завжди відповідає ступеню АГ, а визначається сукупністю таких чинників, як рівень АТ, демографічні детермінанти (стать, вік, раса), надлишкова маса тіла, підвищене споживання кухонної солі, зловживання спиртними напоями, а також активність САС та РАС, рівень альдостерону, інсуліну [2, 12].

Імовірність розвитку та тяжкості серцево-судинної патології підвищується із збільшенням індексу маси тіла (ІМТ). Можливість виявлення АГ в осіб 40–64 років з ожирінням на 50 % вища, ніж в осіб з нормальною масою тіла, та в 2 рази вища, ніж в осіб того самого віку з дефіцитом маси тіла. Ожиріння більш поширене у вікових групах старше 50 років. У країнах з відповідними статистичними даними встановлено, що достовірність надлишкової маси тіла (ІМТ 25–29,9) вища у чоловіків, ніж у жінок.

Однак ожиріння і різко виражене ожиріння (ІМТ > 30) частіше виявляють у жінок. Поширення серед чоловіків надлишкової маси тіла й ожиріння різко підвищується у віці від 20 до 24 років і від 45 до 54 років, а потім швидкість збільшення маси тіла виходить на плато. У жінок динаміка приросту маси тіла схожа, проте плато відсутнє, і надбавка маси тіла продовжується і в старечому віці. З урахуванням цього прогнозоване збільшення поширення ожиріння виникатиме головним чином через постаріння населення в цілому, адже виявлена пряма залежність розвитку ожиріння від віку. Особливо це стосується жінок, у яких збільшення маси тіла пов'язано із змінами у життєдіяльності організму, що виникають у клімактеричному періоді. Серед хворих 20–29 років з ожирінням АГ зустрічається в 2–3 рази, а серед 40–49-річних – в 4 рази частіше порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла. Виявлено, що збільшення маси тіла на 10 кг призводить до підвищення системного АТ ($АТ_С$) на 2–3 мм рт. ст. і діастолічного ($АТ_Д$) на

1–3 мм рт. ст. [23]. Це дуже важливо при лікуванні хворих, адже зниження маси тіла приводить до зниження АТ, а в окремих випадках і до його нормалізації. Особливе значення у розвитку АГ має не тільки факт надлишкової маси тіла, але й нерівномірний розподіл жирової тканини – андроїдний тип ожиріння, який позитивно корелює з рівнем АТ. В епідеміологічних дослідженнях останніх років показано чіткий зв'язок між таким типом ожиріння, резистентністю до інсуліну, гіперінсулінемією, зниженням толерантності до глюкози, порушенням ліпідного обміну (низький рівень ліпопротеїдів високої щільності і високий рівень тригліцеридів) та високим АТ [2]. Такий симптомокомплекс отримав назву метаболічного синдрому (МС).

У Фремінгемському дослідженні визначено, що поширення АГ збільшується з віком. Показано підвищення з віком $АТ_С$ в середньому до 140 мм рт. ст. у віці 70–80 років. $АТ_Д$ також підвищується, але повільніше (рис. 2).

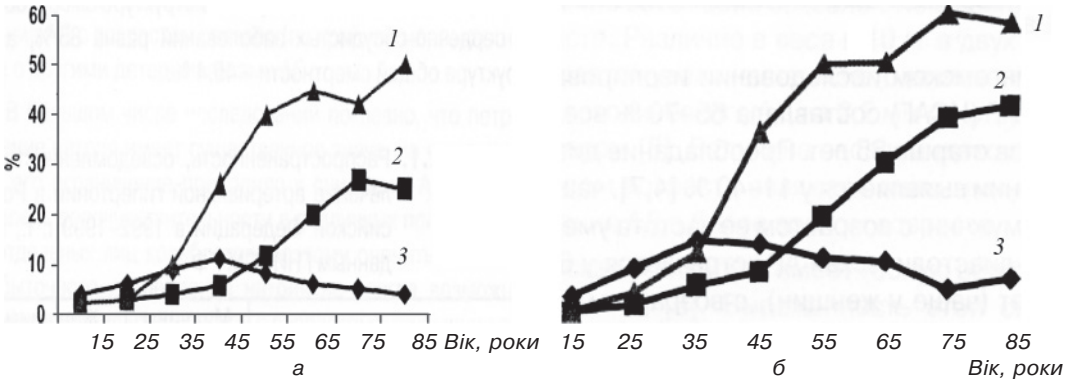


Рис. 2. Поширення різних форм артеріальної гіпертензії залежно від віку та статі:
а – чоловіки; *б* – жінки; *1* – ІДАГ; *2* – ІСАГ; *3* – АГ

Статеві відмінності в рівні АТ більш високому у чоловіків зберігаються в осіб молодого та середнього віку. В подальшому ця різниця зникає і АТ стає більш високим у жінок. Це, на думку деяких авторів, пов'язано з вищою смертністю чоловіків унаслідок ускладнень АГ, на думку інших, – із змінами, що відбуваються в організмі жінок у постклімактеричному періоді.

Серце в осіб з АГ і ожирінням уражується раніше і більш виражено, ніж у хворих з АГ без ожиріння. При надлишковій масі тіла для забезпечення додаткових метаболічних потреб збільшується серцевий викид за рахунок підвищення ударного об'єму (УО), що спричинює розвиток ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та діастолічної дисфункції серця [12]. Якщо потовщення стінки шлуночка відбувається не синхронно з його дилатацією, то розвивається систолічна дисфункція, що, в свою чергу, призводить до так званої кардіоміопатії ожиріння [7] та застійної серцевої недостатності (СН). За даними останніх років, частота ГЛШ серед хворих з АГ з нормальною масою тіла становить 28 %, серед осіб тільки з ожирінням – 22 %, а серед осіб з АГ і ожирінням – 64 %. Доведено, що ГЛШ є незалежним фактором ризику раптової смерті, інфаркту міокарда, інсульту та інших серцево-судинних ускладнень. Так, на кожну одиницю підвищення ІМТ ризик розвитку СН збільшується на 5 % у чоловіків та на 7 % у жінок. При морбідному ожирінні ризик розвитку хронічної СН збільшується у 2 рази.

Останнім десятиріччям з'явилося багато досліджень, в яких показано значний внесок в розвиток багатьох синдромів та симптомів старіння зменшення активності дофамінергічної системи з віком [3, 11, 15]. Адже виділено сім підтипів дофамінових рецепторів (D1–D7), що беруть участь у роботі майже всіх систем організму. За результатами власних досліджень встановлено, що між 50 та 60 роками дофамінергічна активність зменшується на 12,7 % порівняно з хворими у віці до 50 років ($P < 0,05$). Між 60 та 70 роками підвищується добова екскреція дофаміну (ДА) із сечею з відновленням активності попереднього рівня, але без

досягнення рівня здорових. У хворих з АГ та супутнім ожирінням старше 70 років знову спостерігається зменшення добової екскреції ДА, більш виражене у жінок, ніж у чоловіків ($P < 0,05$) (рис. 3).

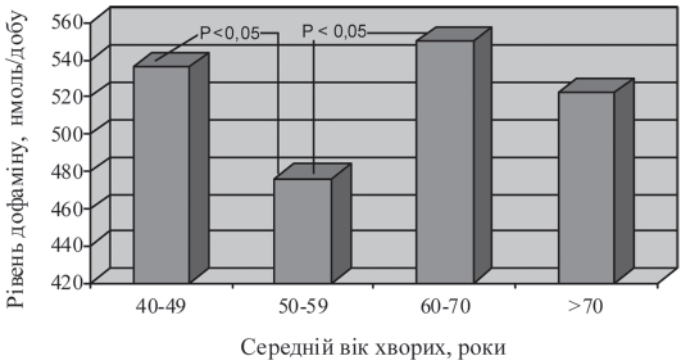


Рис. 3. Залежність добової екскреції дофаміну із сечею від віку у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Встановлено негативний корелятивний зв'язок між концентрацією пролактину (ПРЛ) та вмістом ДА ($r = –0,3$; $P < 0,05$), лептину (ЛП) і ДА ($r = –0,41$; $P < 0,001$), альдостерону (АЛД) й ДА ($r = –0,3$; $P < 0,01$). Щодо зв'язку ІМТ з вищенаведеними показниками визначено позитивний корелятивний зв'язок між рівнем АЛД та ІМТ ($r = 0,5$; $P < 0,001$), ЛП і ІМТ ($r = 0,53$; $P < 0,001$), ПРЛ й ІМТ ($r = 0,57$; $P < 0,001$).

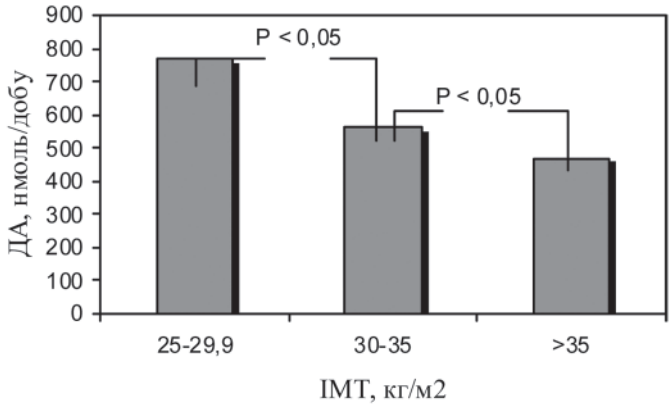


Рис. 4. Залежність добової екскреції дофаміну із сечею від індексу маси тіла у хворих з артеріальною гіпертензією

Відмічено чітку зворотну залежність дофамінергічної активності від маси тіла, тобто чим більший ІМТ, тим нижчі показники ДА (негативний кореляційний зв'язок, $r = –0,6$; $P < 0,001$) (рис. 4).

Виявлено також тенденцію до більших середніх значень ІМТ у хворих з АГ та ожирінням у віці 50–60 років, ніж у хворих віком до 50 років та 60–70 років.

Установлено чіткий зв'язок поширення АГ й ожиріння із зниженням дофамінергічної активності з віком.

Не визначено достовірної різниці в концентрації ПРЛ за віком, але встановлено тенденцію до більшого його рівня у віці 50–60 років (на 14,3 %), ніж у віці старше 70 років, та на 9,3 % більше, ніж у віці до 50 років. Схожі результати отримано й іншими дослідниками [3, 10, 13].

Залежності вмісту АЛД від віку хворих не виявлено.

Вивчення залежності концентрації ЛП в плазмі крові від віку хворих показало, що в групі хворих до 50 років спостерігаються більші значення ЛП, ніж у старшій віковій групі. Так, у хворих віком 50–60 років рівень ЛП був на 27,7 % менший, у віці 60–70 років – на 22 %, а у віці старше 70 років – на 36,8 % нижчий, ніж у хворих до 50 років.

Встановлено, що з віком відбувається поступове зниження вмісту норадреналіну (НА), особливо у хворих з АГ та ожирінням. Так, у віці до 50 років та 50–60 років рівень НА не різниться в осіб старшого віку; після 60 років визначається тенденція до зменшення на 7,5 % порівняно з вмістом серед хворих до 50 років та на 8,9 % порівняно з обстеженими віком 50–60 років. Після 70 років значно зменшується вміст НА в добовій кількості сечі на 57,9 % при порівнянні з вмістом в осіб 50–60 років ($P < 0,05$), що свідчить про зниження симпатичної активності з віком, як було показано й іншими дослідниками.

Щодо залежності показників ліпідного профілю, то нами встановлено обернено пропорційну залежність між добовою екскрецією дофаміну із сечею та загальним рівнем холестерину (рис. 5).

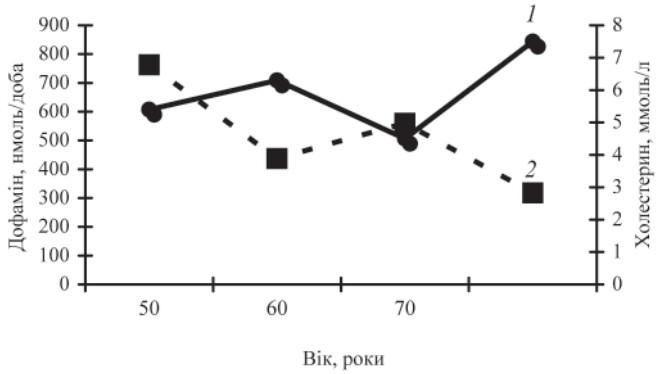


Рис. 5. Динаміка рівня дофаміну та холестерину залежно від віку:
1 – холестерин; *2* – дофамін

Узагальнюючи дані літератури та результати власних досліджень, можна стверджувати, що з віком відбувається зниження активності дофамінергічної системи, в результаті чого, по-перше, порушується підтримання адекватного рівня АТ шляхом збільшення тонусу центральної частини СНС за рахунок зменшення інгібуючого впливу дофамінергічних нейронів лімбічної системи та ретикулярної формації, D1-рецепторів вентромедіальних ядер гіпоталамусу [17, 27, 31, 33, 37, 42]; збільшення вивільнення НА за рахунок зменшення стимуляції пресинаптичних D2- та постсинаптичних D1-рецепторів норадренергічних закінчень [32, 33, 38, 43]; активації вивільнення реніну за рахунок інгібування аутокринних D3-рецепторів юкстагломерулярного апарату [19, 27, 34, 44]; збільшення утворення альдостерону за рахунок зменшення стимуляції аутокринних D1-, D2-рецепторів у надниркових [11, 16, 27, 35]; зменшення діурезу за рахунок пригнічення екскреції натрію (зниження активності D1-, D2-рецепторів проксимальних канальців) [19, 23, 24, 30, 36, 39]; збільшення чутливості рецепторів до ангіотензину II в умовах дефіциту функції D4-рецепторів [29]; проліферації судинної стінки за рахунок збільшення концентрації ПРЛ [28], пригнічення утворення оксиду азоту (NO) ендотелієм судин [40].

По-друге, зниження активності дофамінергічної системи з віком впливає на виникнення ожиріння шляхом регуляції харчування поведінки за рахунок дофамінергічних нейронів «системи заохочення» головного мозку, розташованих у дорзальній частині смугастого тіла; регуляції відчуття голоду та насичення за рахунок регуляції гіпоталамо-гіпофізарного обміну таких нейротрансмітерів, як лептин, норадреналін, нейропептид Y [14, 18, 21, 22, 24, 41]; регуляції обміну пролактину, що відіграє важливу роль у розподілі жирової тканини (розвиток абдомінального типу ожиріння) [10, 26], підвищення активності САС та регуляції водно-сольового обміну; стимуляції утворення лептину абдомінальними адипоцитами шляхом стимуляції аутокринних D2-рецепторів [22]; впливу на ліпідний обмін за рахунок D4-рецепторів: зменшення їх активності з віком призводить до збільшення рівня тригліцеридів, зменшення ліпопротеїдів високої щільності у чоловіків та збільшення вмісту ліпопротеїдів низької щільності у жінок [21, 25].

По-третє, обговорюється можливість опосередкованого впливу дофамінергічної системи на розвиток ГЛШ шляхом пригнічення утворення та вивільнення пролактину, що, за даними літератури, спричинює гіпертрофію непосмугованої м'язової тканини як судинної стінки, так і міокарда [10, 28], зменшуючи активність РААС, впливаючи на центральний та периферичний тонус симпатичної нервової системи.

Безсумнівно, питання зміни функціонування дофамінергічної системи з віком потребує подальшого вивчення з метою оптимізації лікування найбільш поширеної патології в осіб похилого віку.

Список літератури

1. *Алехин М. Н., Седов В. П.* Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Терапевт. арх. – 1996. – № 9. – С. 23–26.
2. *Дзяк Г. В., Крыжановская Н. К.* Влияние индапамида-SR на показатели суточного амбулаторного мониторирования артериального давления у женщин с артериальной гипертензи-

ей и ожирением на фоне хирургической менопаузы // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 42–44.
3. *Ена Л. М., Магдич Л. В.* Гемодинамические и гормональные эффекты блокады и стимуляции дофаминергических рецепторов у лиц пожилого возраста с нормальным и повышенным артериальным давлением // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – № 1. – С. 31–37.
4. *Карлонски И. Н., Желев В. С.* Значение давности артериальной гипертонии и возраста пациентов в формировании структуры и функции левого желудочка // Терапевт. арх. – 1990. – № 4. – С. 78–81.
5. *Коркушко О. В., Писарук А. В., Шатило В. Б., Лишневская В. Ю.* Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. – К.: Алкон, 2002. –190 с.
6. *Моисеев В. С., Сумароков А. В.* Болезни сердца: Руководство для врачей. – М., 2001. – 526 с.
7. *Мычка В.Б., Горностаев В. В., Шикина Н. Ю.* Артериальная гипертония и ожирение // Консилиум медикум. – 2001. – Т. 3, № 13. – С. 12.
8. *Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т, Мареев В. А.* Методические аспекты применения допплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2000. – Вып. 2, № 1. – С. 66–70.
9. *Пархоменко И. С., Мартынов И. В., Беленков Ю. Н.* и др. Внутрисердечная гемодинамика у лиц пожилого и старческого возраста (по данным эхокардиографического исследования) // Кардиология. – 1989. – № 9. – С. 67–70.
10. *Потёмкин В. В.* Синдром гиперпролактинемии // Рос. мед. журн. – 1997. – № 1. – С. 55–58.
11. *Рустамбекова С. А., Устинова С. Е., Марова Е. И.* Динамика артериального давления, концентрации альдостерона и дезоксикортикостерона в плазме крови больных гипертонической болезнью при лечении бромокриптином // Кардиология. – 1996. – № 2. – С. 31–35.
12. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможности обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии // Там же. – 1998. – № 5. – С. 80–85.
13. *Сиренко Ю. Н., Сыса Л. В., Радченко А. Д.* Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при его гипертрофии различного генеза // Укр. кардіол. журн. – 2001. – Т. 36. – С. 39–42.
14. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 631 с.
15. *Устинова С. Е., Ярных Е. В., Масенко В. П., Арабидзе Г. Г.* Особенности функционального состояния дофаминергической системы у женщин с артериальной гипертонией климактерического периода // Терапевт. арх. – 2000. – № 1. – С. 35–40.
16. *Aguiber G., Catt K. J.* Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in the rat // Endocrinology. – 1984. – Vol. 114, N 1. – P. 177–181.
17. *Akiyama K., Sutoo D.* Rectifying effect of exercise on hypertension in spontaneously hypertensive rats via a calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain // Brain Research. – 1999. – Vol. 823. – P. 154–160.
18. *Aou S.* Physiology of appetite and feeding behavior: introduction // Nippon Rinsho. – 2001. – Vol. 59, N 3. – P. 407–412.
19. *Asico L. D., Eisner G. M., Jose P. A.* Renal nerves and D1-dopamine receptor-mediated natriuresis // Clin. Exp. Hypertens. – 1998. – Vol. 20, N 2. – P. 259–271.
20. *Asico L. D., Ladines C., Fuchs S.* et al. Disruption of the dopamine D3 receptor gene produces renin-dependent hypertension // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102, N 3. – P. 493–498.
21. *Elovainio M., Puttonen S., Heponiemi T.* et al. Relationship between DRD_4 polymorphism and lipid metabolism: what is the role of novelty seerhing? // Neuropsychology. – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 53–58.
22. *Fukagawa K., Sakata T.* Monoaminergic anorectic agents // Nippon Yakyrigaku Zasshi. – 2001. – Vol. 118, N 5. – P. 303–308.
23. *Jose P. A., Eisner G. M., Felder R. A.* Renal dopamine and sodium homeostasis // Curr. Hypertens. Rep. – 2000. – Vol. 2, N 2. – P. 174–183.
24. *Halford J. C.* Pharmacology of appetite suppression: implication for the treatment of obesity // Curr. Drug Targets. – 2001. – Vol. 2, N 4. – P. 353–370.
25. *Kamath V., Jones C. N., Yip J. C.* et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20, N 11. – P. 1697–1701.
26. *Kopelman P. G.* Physiopathology of prolactin secretion in obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – Suppl. 2. – P. 104–108.

27. *Luchsinger A., Velasco M., Urbina A., Morillo J.* Comparative effects of dopaminergic agonists on cardiovascular, renal, and renin-angiotensin systems in hypertensive patients // J. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 32, N 1. – P. 55–60.
28. *Maccario M., Grottoli S., Procopio M.* Effect of bromocriptine on insulin, drowth hormone and prolactine responses to arginine in obesity // J. Endocrin. Invest. – 1996. – Vol. 19, N 4. – P. 219–223.
29. *Martin J. Bek, Wang X., Laureano D.* et al. Angiotensin-II Type 1 Receptor-Mediated Hy$pertension in D4 Dopamine Receptor-Deficient Mice // Published online December 27, 2005, http: hyper. Ahajurnals.org/cgi /content/short/47/2/288.
30. *Marwaha A., Lokhandwala M. F.* Diminished natriuretic response to dopamine D1 receptor agonist, SKF-38393 in obese Zucker rats // Clin. Exp. Hypertens. – 2003. – Vol. 25, N 8. – P. 509–515.
31. *Os I., Kjeldsen S. E., Westheim A.* et al. Central dopaminergic control of prolactin in essential hypertension // Acta Med. Scand. Suppl. – 1986. – Vol. 714. – P. 113–117.
32. *Rojdmark S., Rossner S.* Decreased dopaminergic control of prolactin secretion in male obesity: normalization by fasting // Metabolism. – 1991. – Vol. 40, N 2. – P. 191–195.
33. *Sakata M., Sei H., Toida K.* et al. Mesolimbic dopaminergic system is involved in diurnal blood pressure regulation // Brain. Res. – 2002. – Vol. 928, N 1–2. – P. 194–201.
34. *Soares-da-Silva P., Pestana M., Ferreira A.* Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases, hypertension, and heart failure // Clin. Exp. Hypertens. – 2000. – Vol. 22, N 3. – P. 251–268.
35. *Slowińska-Srzednicka J., Pucilowska J., Zgliczyński S.* Arterial Hypertension in Acromegaly: Altered Dopaminergic Control of Aldosterone Secretion // Clinical and Experimental Hypertension. – 1987. – Vol. 9, N 12. – P. 1843–1858.
36. *Staessen J. A., Kuznetsova T., Zhang H., Maillard M., Bochud M.* Blood Pressure and Renal Sodium Handling in Relation to Genetic Variation in the DRD1 Promoter and GRK4 // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1643–1650.
37. *Sutoo D., Akiyama K.* Music improves dopaminergic neurotransmission: demonstration based on the effect of music on blood pressure regulation // Brain Research. – 2004. – Vol. 1016. – P. 255–262.
38. *Thomas G. N., Tomlinson B., Critchley J. A.* Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D2 receptor gene TaqI polymorphism // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, N 2. – P. 177–182.
39. *Veda A., Ozono R., Oshima T., Yano A.* Disruption of the type 2 dopamine receptor gene causes a sodium-dependent increase in blood pressure in mice // Am. J. of hypertension. – 2003. – Vol. 16. – P. 853–858.
40. *Venkatakrishnan U., Chen C., Lokhandwala M. F.* The role of intrarenal nitric oxide in the natriuretic response to dopamine-receptor activation // Clin. Exp. Hypertens. – 2000. – Vol. 22, N 3. – P. 309–324.
41. *Wang G. J., Volkow N. D., Logan J., Pappas N. R.* Brain dopamine and obesity // Lancet. – 2001. – Vol. 357, N 9253. – P. 354–357.
42. *Watanabe Y., Fujita M., Ito Y., Okada T.* Brain dopamine transporter in spontaneously hypertensive rats // J. Nucl. Med. – 1997. – Vol. 38, N 3. – P. 470–474.
43. *Zeng C., Armando I., Luo Y.* et al. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. 551–569.
44. *Zhang M.-Z., Yao B., Fang X.* et al. Intrarenal Dopaminergic System Regulates Renin Expression // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 564–570.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В. Г. Лизогуб, О. В. Долинная, Т. В. Завальская (Киев)

Определено снижение дофаминергической активности с возрастом, что влияет на патогенез артериальной гипертензии, абдоминальное ожирение, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка. В статье приведены данные, характеризующие возрастные особенности регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста, подтверждающие влияние активности дофаминовых рецепторов на развитие у них патологии.

Ключевые слова: старение, артериальная гипертензия, ожирение, гипертрофия миокарда, дофамин, лептин, альдостерон.

AGE-RELATED FEATURES OF NEUROHUMORAL EFFECTS OF DOPAMINE ACTIVITY ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ELDERLY PEOPLE

V. H. Lyzogub, O. V. Dolynna, T. V. Zavalskaya (Kiev)

Chair Internal medicine 4 National medicine university

Determined the decrease in dopamine activity with age, that contributes to the pathogenesis of hypertension, abdominal obesity, the development of left ventricular hypertrophy. The article presents information describing the age-sensitive regulation of the cardiovascular system in elderly people, confirming the influence of the activity of dopamine receptors in the development of age pathology.

Key words: aging, arterial hypertension, obesity, myocardial hypertrophy, dopamine, leptin, aldosterone.

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

УДК 616.12–008.331.1–071–08:616–001.28 Надійшла 28.05.2012

Ж. М. ГАБУЛАВІЧЕНЕ (Київ)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
<doctor_zhanna@ukr.net>

Наведено результати порівняльної оцінки ефективності комбінованого лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) в комбінації з блокаторами кальцієвих каналів і діуретичними засобами 111 учасників ліквідації наслідків чорнобильської аварії, хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Термін спостереження – 12 міс. Встановлено, що комбіноване лікування забезпечує порівняльний надійний 24-годинний контроль артеріального тиску (АТ), достовірне зменшення середнього добового, денного й нічного АТ, індексу часу і варіабельності АТ. Незважаючи на досягнення цільового рівня АТ при лікуванні протягом 4 тиж, для регресу гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) цей термін недостатній. Достовірний регрес ГЛШ встановлено при лікуванні протягом року за умови, що рівень АТ був цільовим. Доведено перевагу впливу інгібіторів АПФ та БРА в комбінації з діуретичними засобами на регрес гіпертрофії та порушення функцій ЛШ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, комбіноване антигіпертензивне лікування, учасники ліквідації наслідків чорнобильської аварії.

Нині гіпертонічна хвороба (ГХ) в Україні [2], як і в інших найбільш постраждалих внаслідок чорнобильської аварії країнах, найчастіше реєструється серед постраждалих усіх категорій [1, 3]. Ураження у них органів-мішеней, серцево-судинні ускладнення, серцева недостатність – найчастіші причини інвалідності та смертності.

Погляди на численні аспекти ГХ постійно змінюються. В останніх Рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, Американського товариства кардіологів [4–6] особливу увагу звертають на

© Ж. М. Габулавічене, 2012

комбіновану антигіпертензивну терапію як головну умову ефективного контролю за рівнем артеріального тиску (АТ) у більшості хворих на ГХ. Результати клінічних досліджень свідчать, що досягнення цільових значень АТ, як правило, неможливе у разі терапії одним препаратом. В рамках дослідження ALLHAT тільки у 26 % хворих досягнуто цільового рівня при монотерапії, в дослідженні HOT – у 33 %, в дослідженні LIFE для досягнення цільового рівня АТ у понад 90 % хворих був необхідний прийом не менше двох препаратів.

Комбінована терапія забезпечує більш виражений антигіпертензивний ефект, який блокує декілька механізмів підвищення рівня АТ поряд із зниженням кількості побічних ефектів і кращої переносимості лікування, дозволяє підвищити органопротекторний ефект різних антигіпертензивних засобів і, отже, більше знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності, що асоціюється з ними.

Поряд з цим вибір оптимальної стратегії і тактики лікування учасників ліквідації наслідків чорнобильської аварії (УЛНЧА), хворих на ГХ, через певні труднощі, зумовлені збільшенням лікувальних заходів і відсутністю відповідних доказових даних для цієї популяції хворих, потребує уточнення та конкретизації. В останніх Рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів підкреслюється, що деякі групи популяції можуть різнитися за особливістю формування і розвитку ГХ, а класи антигіпертензивних препаратів – за ефектами дії на окремі групи населення. Обмеженою залишається інформація щодо ефективності тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії УЛНЧА, особливо її органопротекторної дії.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз ефективності комбінованого лікування УЛНЧА хворих на ГХ.

Матеріали і методи. Обстежено 111 чоловіків, середній вік – (56,8 ± 1,8) року, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, доза опромінення – 18,2 сЗв. Критеріями включення в дослідження були: участь у ліквідації наслідків чорнобильської аварії; гіпертонічна хвороба II стадії; рівень офісного систолічного АТ ($АТ_с$) на момент включення > 140 мм рт. ст. але < 220 мм рт. ст. та діастолічного ($АТ_д$) ≥ 90 мм рт. ст., але < 120 мм рт. ст.; гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). В дослідження не включали хворих із судинно-мозковими ускладненнями, інфарктом міокарда в анамнезі, серцевою недостатністю III–V функціонального класу – ФК (згідно з Нью-Йорською класифікацією), вадами серця, хронічними захворюваннями легенів, нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями, декомпенсованим цукровим діабетом та іншими захворюваннями, які могли б впливати на досліджувані параметри. Виділено чотири групи залежно від комбінації антигіпертензивних препаратів. До I групи ввійшло 34 хворих, які застосовували еналаприл 20–40 мг/доба з амлодипіном 5–10 мг/доба; до II групи – 31 хворий, який приймав периндоприл 5–10 мг/доба в комбінації з індапамідом в дозі 1,25–2,5 мг; до III групи – 28 хворих, яким призначали еналаприл з метопрололом в дозі 100–200 мг/доба; до IV групи – 18 осіб, які застосовували лозартан по 50–100 мг/доба з гідрохлортіазидом по 12,5–25 мг/доба. Групи були порівнянні за статтю, віком та вихідним рівнем АТ.

Усім хворим, включеним в дослідження, проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою апарата «DiaCard» фірми «Сольвейг» (Київ, Україна) з вимірюванням АТ кожні 20 хв у денний і 40 хв в нічний час. За комплексом програм, що супроводжують прилад і відповідність нормативним вимогам [8], визначали середньодобовий, денний, нічний $АТ_с$, $АТ_д$; варіабельність середньодобового, денного і нічного $АТ_с$ (В $АТ_с$) і $АТ_д$ (В $АТ_д$), добовий індекс (ДІ), індекс часу АТ (ІЧ АТ), величину і швидкість підвищення вранці АТ. Обчислювали індекс *n/d*.

Еходопплеркардіографію (ехоКГ) виконували на апараті «Aloka SSD-630» (Японія). Визначали кінцево-діастолічний (КДР, мм) і кінцево-систолічний (КСР, мм) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, мм) в діастолу, масу (ММЛШ, г) та індекс маси міокарда (ІММ, г/м^2) ЛШ, максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього

діастолічного наповнення ЛШ (А, см/с), їх відношення (Е/А, ум. од.), час ізоволюметричного розслаблення (IVRT, мс).

Термін спостереження – 12 міс: госпітальне обстеження і лікування під час включення в дослідження, у подальшому спостереження в режимі візитів, через 12 міс повторне госпітальне дослідження.

Базу даних сформовано в системі Microsoft Excel 97, статистичну обробку проведено за пакетом інтегрованих програм. Обчислювали середнє значення (*M*), стандартне відхилення, помилку середнього значення (*m*). Для перевірки статистичних гіпотез про рівність середніх значень показника в двох різних підгрупах використовували *t*-критерій Стьюдента. За кореляційним аналізом оцінювали взаємозв'язок груп показників.

Результати та їх обговорення. Комбінована терапія при госпітальному лікуванні забезпечувала надійний порівняльний 24-годинний контроль АТ, протягом 4 тиж достовірне зниження середнього офісного $АТ_с$ при застосуванні комбінації еналаприлу і амлодипіну становило 20,5 %, периндоприлу й індапаміду – 17,6 %, еналаприлу і метопрололу – 18,9 % і лозартану і гідрохлортіазиду – 13,6 %. Добовий $АТ_с$ знизився на 10,5; 7,1; 9,5 та 7,7 % відповідно, $АТ_д$ – на 5,3; 7,2; 7,8 та 3,8 %. Вплив еналаприлу і амлодипіну на індекс навантаження тиском був дещо більшим, зменшення ІЧ АТ за добу становило 40,8 %; периндоприлу й індапаміду – 26,5 %, еналаприлу і метопрололу – 34,6 %, лозартану і гідрохлортіазиду – 32,8 %. Зменшення В АТ було більш значущим при застосуванні периндоприлу й індапаміду, еналаприлу і метопрололу та еналаприлу й амлодипіну за добу (21,9; 18,7 та 14,8 %), в денний (18,2; 15,9 та 15,6 %) та нічний час (19,4; 20,7 та 18,1 %) при незначних змінах для лозартану і гідрохлортіазиду – (8,3; 7,1 та 6,9 %).

Зміни ІММ і товщини міокарда не перевищували 4,5 %, але не відмічено прогресування ГЛШ серця. Доведено можливість корекції порушень діастолічної функції при комбінованому лікуванні впродовж 4 тиж. у IV, I та II групах. Збільшення відношення Е/А у них становило 17,4; 15,9 та 12,5 %, зменшення IVRT – 12,5, 11,4 та 7,4 % відповідно.

Отримані дані свідчать, що при порівняльному антигіпертензивному ефекті зазначених комбінацій термін кілька тижнів сприяв лише уповільненню прогресування ГЛШ, але явно був недостатнім для регресу ГЛШ, за якої необхідне тривале регулярне лікування. Особливості дії кожної окремої комбінації антигіпертензивних препаратів у певний час доби слід враховувати відповідно до встановлених змін.

Результати дослідження комбінованого тривалого застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) з іншими антигіпертензивними препаратами першої лінії в учасників ЛНЧА за даними ДМАТ наведено в табл. 1. Згідно з цими даними, через 12 міс в I групі достовірно зменшився офісний $АТ_с$ на 35 мм рт. ст. і $АТ_д$ на 20 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Середній добовий $АТ_с$ достовірно зменшився на 16,1 мм рт. ст., в денний час – на 11,9 мм рт. ст. і в нічний час – на 15,3 мм рт. ст., $АТ_д$ – відповідно на 6,5 мм рт. ст., 9,4 мм рт. ст. і 8 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Через 12 міс ІЧ $АТ_с$ за добу зменшився на 29 %, в денний час – 31 % і в нічний час – 27,5 %, ІЧ $АТ_д$ – відповідно на 22,9; 22 і 23 % ($P < 0,05$). Варіабельність $АТ_с$ за добу знизилася на 2,9 мм рт. ст., в денний час – на 3,3 мм рт. ст. і в нічний – на 3,1 мм рт. ст., В $АТ_д$ – відповідно на 2,6 мм рт. ст., 3 мм рт. ст. і 3 мм рт. ст. ($P < 0,05$).

У II групі протягом року достовірно знизився $АТ_с$ за добу на 10,5 мм рт. ст., в денний час – на 9,9 мм рт. ст. і нічний – на 14,7 мм рт. ст.; $АТ_д$ – відповідно на 10,3 мм рт. ст., 7,7 мм рт. ст., 8,3 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Індекс часу для $АТ_с$ зменшився на 19,1 % за добу, на 23,1 % – в денний час і на 18,3 % – в нічний час, $АТ_д$ – відповідно на 18,3; 18,5 і 17,3 % ($P < 0,05$). Цей ефект був більш вираженим, ніж при застосуванні кожного з цих препаратів окремо. Встановлено зниження В $АТ_с$ за добу на 4,1 мм рт. ст., в денний час – на 3,1 мм рт. ст. і в нічний – на 2,5 мм рт. ст. ($P < 0,05$), В $АТ_д$ – відповідно на 2 мм рт. ст., на 2,2 мм рт. ст. і 2,8 мм рт. ст. ($P < 0,05$).

Таблиця 1. **Вплив тривалого комбінованого застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з іншими антигіпертензивними препаратами** ($M \pm m$, $n = 111$)

Показник, мм рт. ст.	Група			
	I	II	III	IV
Офісний $АТ_с$				
до лікування	175,2 ± 2,8	171,3 ± 2,6	173,3 ± 2,4	167,1 ± 2,1
через 12 міс	140,2 ± 2,6 *	140,6 ± 2,5 *	141,3 ± 2,6 *	141,2 ± 2,4 *
$АТ_д$				
до лікування	104,5 ± 2,6	103,5 ± 1,5	102,8 ± 2,3	103,1 ± 1,6
через 12 міс	84,5 ± 2,7 *	86,3 ± 1,6 *	85,5 ± 2,2 *	89,5 ± 1,8 *
$АТ_с$ середній: добовий				
до лікування	144,3 ± 4,2	139,6 ± 2,6	142,3 ± 3,2	141,3 ± 2,1
через 12 міс	128,2 ± 1,9 *	129,1 ± 2,3*	130,6 ± 3,5 *	129,3 ± 1,6 *
денний				
до лікування	145,3 ± 4,2	142,5 ± 2,5	143,5 ± 2,8	145,5 ± 2,1
через 12 міс	133,4 ± 2,4 *	132,6 ± 2,1*	134,3 ± 3,1*	132,1 ± 2,2*
нічний				
до лікування	135,6 ± 3,4	133,8 ± 2,2	134,7 ± 3,4	134,2 ± 2,4
через 12 міс	120,3 ± 2,5 *	119,1 ± 2,2*	120,5 ± 3,4 *	120,3 ± 1,6 *
$АТ_д$ середній: добовий				
до лікування	88,6±2,6	89,7 ± 1,8	88,2 ± 2,7	87,6 ± 1,7
через 12 міс	82,1±1,4 *	79,4 ± 1,3*	80,5 ± 2,4 *	82,1 ± 1,5
денний				
до лікування	93,5 ± 3,2	91,5 ± 2,1	92,8 ± 2,1	90,5 ± 1,1
через 12 міс	84,1 ± 1,6 *	83,8 ± 2,3*	85,2 ± 2,6 *	85,1 ± 1,3*
нічний				
до лікування	84,2 ± 2,3	82,5 ± 2,0	80,5 ± 2,3	83,1 ± 1,1
через 12 міс	76,2 ± 1,3 *	74,2 ± 1,5*	73,2 ± 2,2 *	75,3 ± 1,3
ІЧ $АТ_с$, %: доба				
до лікування	76,2 ± 4,5	65,2 ± 3,4	71,5 ± 3,5	72,1 ± 1,5
через 12 міс	47,2 ± 4,2 *	46,1 ± 3,2*	46,3 ± 4,4 *	48,3 ± 4,1 *
день				
до лікування	78,5 ± 4,6	69,3 ± 4,1	73,3 ± 4,2	75,1 ± 4,2
через 12 міс	47,5 ± 4,5*	46,2 ± 4,5*	48,8 ± 4,2 *	49,3 ± 4,4 *
ніч				
до лікування	74,3 ± 4,2	63,9 ± 4,5	70,2 ± 4,3	69,2 ± 4,3
через 12 міс	46,8 ± 4,1 *	45,6 ± 3,6*	45,9 ± 4,5 *	47,5 ± 4,0 *
ІЧ $АТ_д$, %: доба				
до лікування	71,3 ± 4,2	64,5 ± 3,2	66,4 ± 4,5	67,5 ± 4,2
через 12 міс	48,4 ± 4,6 *	46,2 ± 3,2*	48,6 ± 4,8 *	48,1 ± 4,6 *
день				
до лікування	73,6 ± 3,3	65,8 ± 3,3	68,2 ± 4,3	72,2 ± 4,0
через 12 міс	51,6 ± 4,2 *	47,3 ± 3,5*	49,4 ± 4,2 *	49,3 ± 4,1 *
ніч				
до лікування	69,3 ± 4,2	62,5 ± 3,4	63,5 ± 4,6	62,5 ± 4,5
через 12 міс	46,3 ± 3,2 *	45,2 ± 3,1*	46,3 ± 4,3 *	47,5 ± 5,1 *
В $АТ_с$: доба				
до лікування	18,3 ± 0,7	17,2 ± 0,4	18,6 ± 0,6	17,1 ± 0,6
через 12 міс	15,4 ± 0,5 *	13,1 ± 0,4*	15,4 ± 0,5 *	15,2 ± 0,4*
день				
до лікування	17,4 ± 1,0	15,6 ± 0,5	17,5 ± 0,8	16,3 ± 0,5
через 12 міс	14,1 ± 0,6 *	12,5 ± 0,4*	14,6 ± 0,6 *	14,3 ± 0,4*

Закінчення табл. 1

Показник, мм рт. ст.	Група			
	I	II	III	IV
ніч				
до лікування	13,6 ± 0,5	13,5 ± 0,4	14,2 ± 0,5	12,3 ± 0,3
через 12 міс	10,5 ± 0,4 *	11,0 ± 0,4*	11,3 ± 0,4 *	10,3 ± 0,4*
В $АТ_д$: доба				
до лікування	15,4 ± 0,4	14,1 ± 0,4	14,7 ± 0,5	15,8 ± 0,3
через 12 міс	12,8 ± 0,5 *	12,1 ± 0,4*	13,3 ± 0,4*	13,1 ± 0,3 *
день				
до лікування	15,1 ± 0,5	13,8 ± 0,4	14,1 ± 0,7	15,4 ± 0,2
через 12 міс	12,1 ± 0,4 *	11,6 ± 0,4*	13,0 ± 0,5	13,4 ± 0,2 *
ніч				
до лікування	12,6 ± 0,6	12,3 ± 0,4	11,2 ± 0,5	12,5 ± 0,4
через 12 міс	9,6 ± 0,4 *	9,5 ± 0,4*	9,6 ± 0,6*	9,3 ± 0,2 *

* Різниця з вихідними даними ($P < 0,05$).

Впродовж тривалого комбінованого лікування в III групі виявлено достовірне зниження $АТ_с$ за добу на 11,7 мм рт. ст., в денний час – на 9,2 мм рт. ст. і в нічний – на 14,2 мм рт. ст.; $АТ_д$ – відповідно на 7,7 мм рт. ст., 7,6 мм рт. ст., 7,3 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Індекс часу для $АТ_с$ достовірно зменшився на 25,2 % за добу, на 24,5 % – в денний час і на 24,3 % – в нічний, $АТ_д$ – відповідно на 17,8; 18,8 і 17,2 % ($P < 0,05$). Встановлено достовірне зниження В $АТ_с$ за добу на 3,2 мм рт. ст., в денний і нічний час – на 2,9 мм рт. ст.; В $АТ_д$ за добу – на 1,4 мм рт. ст. і в нічний час – 1,6 мм рт. ст. ($P < 0,05$), в денний час вони були незначними ($P > 0,05$).

Антигіпертензивна ефективність в IV групі протягом року супроводжувалась достовірним зниженням $АТ_с$ за добу на 12 мм рт. ст., в денний час – на 13,4 мм рт. ст. і в нічний – на 13,9 мм рт. ст.; $АТ_д$ – відповідно на 5,5; 5,4; 7,8 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Індекс часу для $АТ_с$ зменшився на 23,8 % за добу, на 25,8 % – в денний час і на 21,7 % – в нічний, $АТ_д$ – відповідно на 19,4; 22,9 і 15 % ($P < 0,05$). Встановлено зниження В $АТ_с$ за добу на 1,9 мм рт. ст., в денний час – на 2 мм рт. ст. і в нічний – на 2 мм рт. ст. ($P < 0,05$), В $АТ_д$ – відповідно на 2,7 мм рт. ст., 2 мм рт. ст. і на 3,2 мм рт. ст. ($P < 0,05$).

При тривалому комбінованому лікуванні в I групі зменшилася кількість випадків з підвищеною В $АТ_с$ за добу від 85,7 до 57,1 %, в денний час – від 57,1 до 42,9 % і в нічний – від 42,9 до 28,6 %, В $АТ_д$ – відповідно від 71,4 до 57,1 %, від 57,1 до 42,9 % і від 42,9 до 28,6 % ($P > 0,05$). Величина підвищення вранці достовірно зменшилася тільки для $АТ_с$ на 13 мм рт. ст. Швидкість підвищення вранці достовірно знизилася як для $АТ_с$ на 8 мм рт. ст./год, так і для $АТ_д$ – на 4 мм рт. ст./год ($P < 0,05$).

При комбінованому лікуванні в II групі кількість випадків з підвищеною В $АТ_с$ за добу знизилася від 78,6 до 64,3 %, в денний час – від 64,3 до 50 % і в нічний – від 42,9 до 28,6 %, В $АТ_д$ – відповідно від 71,4 до 57,1 %, в денний час – від 64,3 до 42,9 % і в нічний – від 35,7 до 21,4 % ($P > 0,05$). Зміни величини підвищення вранці $АТ_с$ становили 13,3 мм рт. ст. і $АТ_д$ – 9,9 мм рт. ст. ($P < 0,05$), Зменшення швидкості підвищення $АТ_с$ і $АТ_д$ вранці не досягло достовірної величини.

При тривалому лікуванні в III групі також встановлено незначне зниження кількості випадків з підвищеною В $АТ_с$ за добу від 70 до 50 %, в денний час – від 60 до 40 % і в нічний – від 40 до 30 %, В $АТ_д$ – відповідно від 60 до 50 %, в денний час – від 50 до 40 % і в нічний – від 30 до 20 % ($P > 0,05$). При цьому величина і швидкість підвищення вранці достовірно зменшилися: $АТ_с$ – на 14,3 мм рт. ст. і 12,3 мм рт. ст./год і $АТ_д$ – на 11,2 мм рт. ст. і 6,1 мм рт. ст./год.

У IV групі встановлено зменшення кількості випадків з підвищеною В $АТ_с$ і В $АТ_д$ за добу, в денний і нічний час. Величина підвищення $АТ_с$ вранці достовірно

зменшилася на 13,2 мм рт. ст. і $АТ_д$ – на 7,1 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Швидкість підвищення вранці також достовірно знизилася: $АТ_с$ – на 12 мм рт. ст./год, $АТ_д$ – на 5,5 мм рт. ст./год ($P < 0,05$).

Частота нормалізації добового профілю АТ у I групі протягом року досягла 71,4 % при зменшенні з недостатнім нічним зниженням на 14,3 % ($P > 0,05$). При підвищенні і глибокому зниженні АТ вночі, що за вихідними даними зареєстровано у 14,3 %, через рік постійного тривалого лікування вони перейшли в нормальний добовий профіль. У II групі збільшення кількості випадків з нормальним добовим профілем становило від 35,7 до 71,4 %. Добовий профіль з нічною гіпертензією встановлено за вихідними даними в 14,3 % випадків, через рік не було зареєстровано. У III групі нормалізація добового профілю спостерігалася від 30 до 60 %, при відповідному зменшенні кількості випадків з недостатнім нічним зниженням і нічною гіпертензією. Тривале лікування у IV групі призвело до збільшення кількості випадків з нормальним добовим профілем – до 71,4 % при вихідному 28,6 % і зменшення добового профілю з недостатнім нічним зниженням від 57,1 до 28,6 %. Добовий профіль з нічною гіпертензією зареєстрований за вихідними даними в 14,3 % випадків, через рік його не виявлено.

Адекватний антигіпертензивний ефект асоціювався із зменшенням/регресом ГЛШ серця впродовж 12 міс як при монотерапії, так і при комбінованому лікуванні (табл. 2). Тривале комбіноване лікування в I групі приводило до достовірного зменшення ММЛШ на 35,9 г, її індексу – на 16,9 г/м^2 ($P < 0,05$) при зменшенні ТЗСЛШ на 0,5 мм, ТМШП на 0,6 мм ($P < 0,05$).

Таблиця 2. **Ехокардіографічні показники при тривалому комбінованому застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з іншими антигіпертензивними препаратами** ($M \pm m$, $n = 111$)

Показник	Група			
	I	II	III	IV
ТЗСЛШ, мм				
до лікування	12,7 ± 0,1	13,1 ± 0,2	12,9 ± 0,2	12,8 ± 0,2
через 12 міс	12,2 ± 0,2*	12,5 ± 0,2*	12,5 ± 0,2	12,2 ± 0,2*
ТМШП, мм				
до лікування	13,2 ± 0,2	12,8 ± 0,2	13,0 ± 0,2	13,0 ± 0,2
через 12 міс	12,6 ± 0,2*	12,3 ± 0,1*	12,5 ± 0,1*	12,3 ± 0,2*
ММЛШ, г				
до лікування	346,4 ± 11,6	344,8 ± 12,1	342,3 ± 11,5	368,3 ± 11,3
через 12 міс	310,5 ± 10,2 *	305,5 ± 10,8*	311,2 ± 10,1*	324,9 ± 10,2*
ІММ, г/м^2				
до лікування	168,5 ± 5,6	169,3 ± 5,2	170,2 ± 5,5	175,5 ± 6,2
через 12 міс	151,6 ± 6,1 *	150,9 ± 5,8*	155,2 ± 5,2*	155,5 ± 5,8*
E/A, ум. од.				
до лікування	0,87 ± 0,05	0,92 ± 0,05	0,93 ± 0,04	0,92 ± 0,05
через 12 міс	1,08 ± 0,04*	1,09 ± 0,04 *	1,08 ± 0,03*	1,21 ± 0,06*
IVRT, мс				
до лікування	105,4 ± 3,5	103,5 ± 2,5	102,8 ± 2,4	111,5 ± 3,1
через 12 міс	91,5 ± 3,0 *	92,2 ± 2,4 *	93,5±2,2*	91,4 ± 3,5 *
ФВ, %				
до лікування	60,7 ± 1,2	61,3 ± 1,0	60,5 ± 1,2	60,4 ± 1,1
через 12 міс	61,2 ± 1,1	62,5 ± 1,2	61,3 ± 1,0	61,7 ± 1,0

* Різниця з вихідними даними ($P < 0,05$).

У II групі встановлено зменшення ММЛШ на 39,3 г, ІММ – на 18,4 г/м^2 при зниженні ТЗСЛШ на 0,6 мм, ТМШП – на 0,5 мм ($P < 0,05$). Встановлено [9], що

комбінація таких препаратів, як фозиноприл, з діуретичним засобом також приводить до зменшення маси міокарда. У III групі достовірне зменшення ММЛШ становило 31,1 г, ІММ – 15 г/м^2 при зниженні ТМШП на 0,5 мм ($P < 0,05$). Після тривалого комбінованого лікування у IV групі встановлено зменшення ММЛШ на 43,4 г, ІММ – на 20 г/м^2 при зниженні ТЗСЛШ на 0,6 мм і ТМШП на 0,7 мм ($P < 0,05$).

Покращання діастолічної функції при тривалому лікуванні виявлено у 42,9 % хворих I групи. Позитивні зміни відношення E/A через рік становили 0,21 ум. од., IVRT – 13,9 мс ($P < 0,05$). У II групі діастолічна функція покращилася у 35,7 % хворих, відношення E/A збільшилось на 0,17 ум. од. і досягло 1,09 ± 0,04 ($P < 0,05$), скорочення IVRT становило 11,3 мс ($P < 0,05$). У III групі відношення E/A збільшилось на 0,15 ум. од. ($P < 0,05$), IVRT скоротилася на 9,3 мс ($P < 0,05$). Протягом цього терміну лікування покращання діастолічної функції відбулося у 57,1 % хворих IV групи. Позитивні зміни відношення E/A становили 0,29 ум. од., IVRT – 20,1 мс ($P < 0,05$). Фракція викиду була стабільною у 60 %.

При тривалому лікуванні за умов збереження АТ на цільовому рівні визначено зменшення ГЛШ серця при застосуванні усіх чотирьох комбінацій. Для досягнення регресу ГЛШ особливе значення мав адекватний контроль АТ. Протягом року ІММ достовірно зменшився на 11,4 % для лозартану і гідрохлортіазиду, на 10,9 % – для периндоприлу та індапаміду, на 10 % – для еналаприлу й амлодипіну і на 8,8 % для еналаприлу й метопролу. Вважають, що найбільш виражений регрес ГЛШ [7, 11] поєднувався з найбільшим зниженням АТ порівняно з вихідними даними. Відновлення порушеної діастолічної функції при комбінованому лікуванні характеризувало збільшення відношення E/A на 31,5 % при зменшенні IVRT на 18 % для лозартану і гідрохлортіазиду, 24,1 та 13,2 % – для еналаприлу і амлодипіну, 18,5 та 10,9 % – для периндоприлу і індапаміду. Нижчими ці показники були для еналаприлу і метопрололу – 16,1 і 9 %.

Важливим фактором, що обмежує досягнення цільового рівня АТ і маси міокарда у хворих на ГХ, залишається дотримання лікування. Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень [10] показав, що регулярний прийом лікарських засобів асоціюється із зниженням загальної летальності на 44 %.

Висновки. 1. Доведено, що при комбінованому лікуванні цільового рівня АТ протягом 4 тиж досягнуто у 64,3–79,4 % хворих. Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину в комбінації з блокаторами кальцієвих каналів і діуретичними засобами забезпечували порівняльний надійний 24-годинний контроль АТ, достовірне зменшення середньодобового, денного й нічного $АТ_с$ і $АТ_д$, ІЧ АТ, В АТ. 2. Незважаючи на досягнення цільового рівня АТ при лікуванні протягом 4 тиж, для регресу ГЛШ цей термін був недостатнім. Достовірний регрес ГЛШ встановлено при лікуванні протягом року за умови, що $АТ_с$ і $АТ_д$ залишалися на цільовому рівні. Зменшення ІММ становило 8,8–11,4 % з превалюванням для периндоприлу і індапаміду та лозартану і гідрохлортіазиду. 3. Покращання діастолічної функції проявлялося при комбінованій терапії починаючи з 4-го тижня. Відношення E/A збільшувалося через 12 міс на 31,5 % порівняно з вихідними даними, достовірне зменшення IVRT становило 18 %. Покращання порушеної діастолічної функції ЛШ серця під час лікування проявлялося раніше, ніж регрес гіпертрофії. 4. Доведено перевагу впливу інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину в комбінації з діуретичними засобами на регрес гіпертрофії та порушення функцій ЛШ. Передумовами можливості регресу ГЛШ визначено початок лікування на субклінічному рівні, продовження тривалий час із застосуванням препаратів з доведеною антигіпертензивною дією в режимі адекватного дозування.

Список літератури

1. *Двадцять* п'ять років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього: Національна доповідь України / За ред. В. І. Балоги, В. І. Холоши, О. М. Євдіна та ін. – К.: Вид-во КІМ, 2011. – 333 с.
2. *Регіональні* особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К.: Медінформ, 2011. – 165 с.

3. *Хомазюк І. М., Габулавічене Ж. М., Настіна О. М.* та ін. Гіпертонічна хвороба // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986–2011 / За ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 412–436.
4. *Gradman A. H., Basile J. N., Carter B. L.* et. al. On behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension // J. Am. Sos. Hypertens. – 2010. – Vol. 4, N 1. – P. 42–50.
5. *Mancia G., Backer G. D., Dominiczak A.* et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
6. *Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E.* et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
7. *Okin P. M., Devereux R. B., Jern S.* et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint red muction in Hypertension (LIFE) Study // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 684–690.
8. *Parati G., Stergiou G. S., Asmar R.* et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring.European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1505–1526.
9. *Sheridan D. J.* Regression of left ventricular hypertrophy: do antihypertensive classes differ? // J. Hypertens. Suppl. – 2002. – Vol. 18, N 3. – P. 7–21.
10. *Simpson S. H., Eurich D. T., Majumdar S. R.* et al. A meta-analysis of the association, between adherence to drug therapy and mortality // BMJ. – 2006. – Vol. 333. – P. 15–18.
11. *Verdicchia P., Angeli F., Cavallini C.* et al. The voltage of R wave in lead AVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1697–1704.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ж. М. Габулавичене (Киев)

Приведены результаты сравнительной оценки эффективности комбинированного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов и диуретическими средствами 111 участников ликвидации последствий чернобыльской аварии, больных гипертонической болезнью (ГБ). Период наблюдения – 12 мес. Установлено, что комбинированное лечение обеспечивает сопоставимый надёжный 24-часовой контроль артериального давления (АД), достоверное уменьшение среднесуточного, дневного и ночного АД, индекса времени и вариабельности АД. Несмотря на достижение целевого уровня АД, при лечении в течение 4 нед для регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) этот срок оказался недостаточным. Достоверный регресс ГЛЖ установлен после лечения в течение года при достижении целевого уровня АД. Выявлено преимущество воздействия ингибиторов АПФ и БРА в комбинации с диуретическими средствами на регресс гипертрофии и нарушение функций ЛЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинированное антигипертензивное лечение, участники ликвидации последствий чернобыльской аварии.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF COMBINED TREATMENT ANTIHYPERTENSIVE CLEAN-UP WORKERS OF CHERNOBYL ACCIDENT WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Zh. M. Gabulaviciene (Kiev)

SI "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine"

It was shown the results of comparative evaluation of combined treatment in 111 clean-up workers of Chernobyl accident with essential hypertension (EH). This treatment consist of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers in combination with calcium channel

blockers and diuretics. The follow-up period lasted 12 months. It was found that combined therapy provides comparable and reliable blood pressure (BP) control during 24-hour, significant reduction of average daily BP, daytime and nighttime BP, an index of time of the BP, BP variability. Despite on achieved target blood pressure level, 4 weeks treatment is not enough for regression of left ventricular hypertrophy (LVH). Significant regress of LVH was found if treatment lasted during a year under the condition that BP remained at the target level. It was revealed the advantage of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers intake combined with a diuretic on regress of left ventricular hypertrophy and dysfunction.

Key words: essential hypertension, combined antihypertensive treatment, clean-up workers of Chernobyl accident.

УДК 616.155.392–053.2–02 Надійшла 29.03.2012

В. Г. БЕБЕШКО, К. М. БРУСЛОВА, О. Є. КУЗНЄЦОВА, Н. М. ЦВЄТКОВА, Л. О. ГОНЧАР, С. М. ЯЦЕМИРСЬКИЙ, Ю. М. САМСОН, Т. І. ПУШКАРЬОВА (Київ)

РОЛЬ РАДІАЦІЙНИХ ТА НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» <dr.bruslova@mail.ru>

У 278 хворих на гостру лімфобластну лейкемію та гостру мієлобластну лейкемію вивчали вид спадкової патології у родоводі, клініко-лабораторні особливості гострої лейкемії у дітей та тривалість їх життя. Враховували ступінь інтегрального забруднення території важкими металами та радіонуклідами (повітря, вода, ґрунт), а також дози опромінення хворих. Отримані результати свідчать про певний внесок генетичної компоненти та несприятливих факторів навколишнього середовища в розвиток і перебіг гострої лейкемії у дітей. Визначення впливу різних лейкемогенних чинників на стан кровотворної системи дозволяє удосконалити критерії формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС.

Ключові слова: діти, гостра лейкемія, хвороби у родоводі, радіаційні та нерадіаційні фактори навколишнього середовища, аварія на ЧАЕС.

Чорнобильська аварія призвела до виникнення ряду проблем, серед яких найбільш важливою є оцінка віддалених радіобіологічних ефектів. Відомо, що низькі дози іонізуючого випромінювання (ІВ) можуть спричинити розвиток генетичних та канцерогенних ефектів [1, 2]. Лейкемічний процес може бути наслідком взаємодії як спадкових факторів, так і несприятливих чинників навколишнього середовища [3, 4]. Тому вивчення факторів, що можуть впливати на виникнення лейкемії у дітей, які зазнають дії радіаційних та нерадіаційних чинників навколишнього середовища після чорнобильської аварії, є актуальним.

Оцінка стану системи кровотворення у дітей дозволить удосконалити критерії формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології та розробити діагностичні й лікувально-профілактичні заходи, що сприятиме зниженню частоти цієї патології серед постраждалих.

Мета дослідження – визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу гострої лейкемії у дітей та тривалість їх життя залежно від виду спадкової й іншої соматичної патології у родоводі на фоні впливу радіаційних та нерадіаційних факторів навколишнього середовища.

Матеріали і методи. Обстежено 278 дітей з гострою лейкемією, жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей, які зазнали впливу ІВ внаслідок чорнобильської аварії. Спостереження за хворими проводяться з 1991 р. Аналізували анамнез родичів та дітей, які в подальшому захворіли на онкогематологіч-

© В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, О. Є. Кузнєцова, Н. М. Цвєткова, Л. О. Гончар, С. М. Яцемирський, Ю. М. Самсон, Т. І. Пушкарьова, 2012

ну патологію. Враховували хвороби дорослих, зокрема батьків дитини та їх родичів (дідусі й бабусі), варіант захворювання (гостра лімфобластна лейкемія – ГЛЛ, гостра мієлобластна лейкемія – ГМЛ), стать, вік дитини при встановленні діагнозу, масу тіла при народженні, від якої вагітності за рахунком була дитина, характер перебігу цієї вагітності, ініціальну клінічну симптоматику, показники периферичної крові і кісткового мозку, тривалість життя хворих (до 30 міс, 30–60 міс та більше 60 міс). Сформовано чотири вікових групи спостереження: діти до 1 року, від 1 до 6 років, від 6 до 12 років та старше 12 років. До групи порівняння увійшло 370 дітей без онкогематологічної патології, аналогічних за віком, статтю та місцем проживанням.

Враховували радіаційні та нерадіаційні чинники аварії на ЧАЕС, зокрема ступінь інтегрального забруднення території, що містить забруднення повітря, води та ґрунту важкими металами (нікель, хром, свинець, кадмій, марганець), пестицидами та радіонуклідами (^{137}Cs) за такими градаціями: помірно забруднена, забруднена, дуже та надзвичайно забруднена (дані забруднення територій України використані з доповідей Міністерства охорони навколишнього природного середовища України про стан навколишнього природного середовища). Проаналізовано також дози опромінення хворих згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії».

Результати та їх обговорення. Серед обстежених 9 дітей були віком до 1 року, 96 – від 1 до 6 років, 80 – від 6 до 12 років та 93 – старше 12 років. Хлопців було 159 (57,2 %), дівчат – 119 (42,8 %). Враховуючи відсутність різниці в розподілі хворих за віково-статевими особливостями залежно від місця проживання, діти були об'єднані в одну групу спостереження (табл.1).

Таблиця 1. **Розподіл дітей, хворих на лейкемію, за статтю та віковою групою**

Стать	Вікова група, роки								Всього (n = 278)	
	до 1		1– 6		6–12		старше 12			
	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Хлопці	5	3,1	58	36,5	42	26,4	54	34	159	57,2
Дівчата	4	3,4	38	31,9	38	31,9	39	32,8	119	42,8

Хворих на ГЛЛ було 212 (76,3 %), на ГМЛ – 66 (23,7 %). Серед дітей з ГЛЛ превалювали хворі віком від 1 до 6 років (40,6 %), серед дітей з ГМЛ – старше 12 років (56,1 %).

Розподіл дітей за імунофенотиповими варіантами ГЛЛ показав, що у 129 (60,9 %) осіб був загальний варіант ГЛЛ. Т-ГЛЛ та про-В-ГЛЛ реєстрували відповідно у 13,2 % (28 дітей) та у 14,1 % (30 дітей), пре-В-ГЛЛ – у 11,8 % (25 хворих). Серед всіх дітей загальний варіант ГЛЛ зустрічався частіше у дітей до 6 років. Т-ГЛЛ, про-В-ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ частіше діагностували у дітей старше 6 років – відповідно у 22 з 28; у 22 з 30; у 22 з 25.

ГМЛ частіше діагностували у дітей старшого віку. При цьому найчастіше виявляли М1,М2 та М4 (у 57 з 66) варіанти захворювання, найрідше – М0, М3, М5 та М7 (у 9 з 66).

У дітей враховували хронічні вогнища інфекції, часті респіраторні інфекції, персистуючі вірусні інфекції (цитомегаловірусна – ЦМВ, вірус Епштейна–Барр – ЕБВ, вірус простого герпесу – ВПГ) та травми кісток, які спостерігали у них за 3–4 роки до встановлення діагнозу гострої лейкемії. Результати показали, що кількість дітей, які часто хворіли на респіраторні інфекції, була більшою у віці від 1 до 6 років, а на хронічні вогнища інфекції – була меншою порівняно з іншими (табл. 2). Ці дані не відрізнялись від таких в осіб контрольної групи, хоча травми кісток частіше виявляли у хворих на гостру лейкемію (15,5 проти 6,8 %).

Більшість дітей, які в подальшому захворіли на гостру лейкемію, народжувались з масою тіла 2,5–4 кг, що відповідає фізіологічним величинам. Частіше з низькою масою тіла народжувались діти, у яких захворювання реєстрували у віці

від 6 до 12 років. Серед хворих старше 12 років частка осіб з більшою масою тіла була меншою порівняно з іншими.

Таблиця 2. **Патологія, яка спостерігалась у дітей за 3–4 роки до встановлення діагнозу гострої лейкемії, залежно від їх віку**

Захворювання	Вікова група, роки				Всього (n = 278)	
	до 1	1–6	6–12	↑ 12	абс. од.	%
Часті респіраторні інфекції	1	76*	37	25	137	49,3
Хронічні вогнища інфекції	Не було	19*	31	44	94	33,8
ВПГ, ВЕБ, ЦМВ	5	44	43	48	140	50,3
Алергічні реакції	1	16	11	15	43	15,5
Травми кісток	Не було	16	14	13	43	15,5

* Різниця між показниками в межах патології ($P < 0,05$).

Не встановлено зв'язку між порядковим рахунком вагітності, від якої народилась хвора дитина, та її віком при встановленні діагнозу. Половина дітей, які захворіли до року, народились від матері з патологічною вагітністю, третина дітей захворіли у старшому віці. Щодо клінічних проявів, то осалгічний та гіперпластичний синдроми реєстрували майже у половини хворих незалежно від їх віку. Скарги на осалгію та артралгію у хворих на ГЛЛ не залежали від їх віку. У дітей з ГМЛ старшого віку їх реєстрували частіше. Гіперпластичний синдром був характерною ознакою для хворих на ГЛЛ (80,6 %) незалежно від віку.

У половини хворих, незалежно від їх віку на момент встановлення діагнозу, була анемія середнього та тяжкого ступеня (табл. 3). Найменша частка дітей з анемією була у віці від 6 до 12 років. У 72 % хворих анемія була нормохромною з нормативним вмістом сироваткового заліза (27,6 ± 2,4) мкмоль/л та феритину (168,5 ± 12,5) нг/мл.

Розподіл хворих за ініціальною кількістю лейкоцитів крові не залежав від їх віку. У більшості дітей кількість лейкоцитів була від $4 \cdot 10^9$ в 1 л до $50 \cdot 10^9$ в 1 л (63,7 %); $100 \cdot 10^9$ в 1 л – у 6,5 % хворих.

Таблиця 3. **Розподіл дітей, хворих на лейкемію, за ініціальними показниками крові та віковою групою**

Показник	Вікова група, роки				Всього (n = 278)	
	до 1	1–6	6–12	старше 12	абс. од.	%
Гемоглобін до 80 г/л	6	62	22*	42	132	47,5
Кількість лейкоцитів, $\cdot 10^9$ в 1 л						
до 4	1	23	14	24	62	22,3
5–10	4	32	25	22	83	29,9
11–50	3	30	31	30	94	33,8
51–100	1	5	6	9	21	7,5
< 100	–	6	4	8	18	6,5

* Різниця між показниками в межах вікових груп ($P < 0,05$).

Лейкопенію частіше виявляли у хворих на загальний ГЛЛ (табл. 4). Гіперлейкоцитоз (кількість лейкоцитів – $100 \cdot 10^9$ в 1 л) був характерним для хворих на Т-ГЛЛ та про-В-ГЛЛ.

У дебюті ГМЛ анемію виявляли у 30 з 66 хворих, при цьому частіше у віці старше 12 років (у 17 з 30 дітей). У 34 дітей кількість лейкоцитів коливалась від $10 \cdot 10^9$ в 1 л до $50 \cdot 10^9$ в 1 л. У хворих кількість лейкоцитів в периферичній крові була не більше $50 \cdot 10^9$ в 1 л.

Середні строки безрецидивної тривалості життя хворих залежали від варіанта ГЛЛ (табл. 5). Найбільш сприятливий перебіг захворювання був у дітей із загальним ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ – (89,6 ± 3,7) міс та (71,2 ± 3,6) міс відповідно.

Найбільш несприятливий прогноз відмічено у хворих на Т-ГЛЛ та про-В-ГЛЛ – відповідно (32,7 ± 1,8) міс та (31,4 ± 2,8) міс.

Таблиця 4. **Розподіл хворих за варіантами гострої лімфобластної лейкемії та ініціальною кількістю лейкоцитів**

Кількість лейкоцитів, · 10^9 в 1 л	Т-ГЛЛ	В-ГЛЛ		
		про-В-ГЛЛ	загальний ГЛЛ	пре-В-ГЛЛ
До 4 (n = 54)	2	6	33	13
5–10 (n = 59)	5	4	44	6
11–50 (n = 60)	6	7	45	2
51–100 (n = 21)	7	7	5	2
< 100 (n = 18)	8*	6*	2	2
Всього (n = 212)	28	30	129	25

* Різниця між кількістю лейкоцитів у межах варіантів захворювання (P < 0,05).

Розподіл дітей за віком на момент встановлення діагнозу ГЛЛ та тривалістю життя (до 30 міс, 30–60 та більше 60 міс) показав, що повної клініко-гематологічної ремісії досягнуто майже у всіх хворих (95,3 %) незалежно від їх віку. Тривалість життя половини хворих становила понад 60 міс. Коротка тривалість життя була у дітей до 1 року (у 5 з 7). До 30 міс прожили діти з Т-ГЛЛ та про-В-ГЛЛ незалежно від їх віку. У 50 (23,6 %) хворих тривалість життя була 30–60 міс, частіше це були діти від 1 до 6 років та старше 12 років.

Таблиця 5. **Тривалість життя хворих на гострий лімфобластний лейкоз**

Варіант ГЛЛ	Медіана виживаності, міс
Т-ГЛЛ (n = 28)	31,4 ± 2,8
Про-В-ГЛЛ (n = 30)	32,7 ± 1,8
Загальний ГЛЛ (n = 129)	89,6 ± 3,7
Пре-В-ГЛЛ (n = 25)	71,2 ± 3,6

Медіана виживаності хворих на ГМЛ (66 дітей) становила (28,23 ± 1,47) міс. З урахуванням віку у 1 дитини з М2-ГМЛ до 1 року був сприятливий перебіг (тривалість життя 61 міс), решта хворих на М7-ГМЛ померли через 8 міс після встановлення діагнозу. Сприятливий перебіг був у 4 дітей з М2-ГЛЛ віком від 1 до 6 років; несприятливий – у хворих на М4-ГМЛ, який трансформувався з МДС. Серед дітей від 6 до 12 років несприятливий перебіг був у 13 хворих з М4 та М5 варіантами. Серед дітей старшого віку превалювали варіанти М1, М2 та М4. Сприятливий прогноз відмічено у дітей з М2, М3 та М4 варіантами ГМЛ.

Нами проаналізовано захворювання у родоводі хворих дітей та визначено особливості їх віково-статевих ознак, варіантів лейкемії, тривалості життя. Враховували такі хвороби: онкологічні, алергічні реакції, ендокринні, поєднану патологію (онкологічні, алергічні реакції та ендокринні хвороби) і хронічні вогнища інфекції. Оцінка патології у родичів дітей показала, що перше місце посідали діти, у родичів яких були онкологічні хвороби, – 24,5 % (контроль – 9,7 %), на другому – алергічні захворювання (17,6 %), на третьому – ендокринні (11,9 %), на четвертому – діти, у родичів яких було поєднання трьох зазначених патологій – 5 % (у контролі – 2,2 %). У решти родичів були хронічні вогнища інфекції (табл. 6).

Частка дітей, які захворіли на гостру лейкемію у віці старше 12 років, була більшою, якщо у родоводі дітей виявлено поєднану патологію, порівняно з наявністю тільки онкологічних хвороб (I градація: 0,50–0,42–0,35; II градація: 0,28–0,14–0,06). При онкологічних хворобах у родичів частка дівчат з гострою лейкемією була вищою порівняно з хлопцями, ніж при алергічних реакціях (I градація: 0,78–0,69–0,58; II градація: 0,54–0,47–0,38).

Тривалість життя дітей залежала від патології у родоводі та віку хворих. У разі виявлення у родоводі онкологічних хвороб частка дітей із сприятливим прогнозом була вищою, ніж при виявленні алергічних реакцій, за рахунок хворих до 6 років

(I градація: 0,47–0,34–0,23; II градація: 0,71–0,61–0,49). У разі виявлення алергічних реакцій більшість дітей вмирали до 60 міс від початку встановлення діагнозу (32 проти 17); табл. 7.

Таблиця 6. **Розподіл дітей, хворих на лейкемію, за патологією у родоводі, віковою групою, статтю та тривалістю життя**

Патологія	Вікова група, роки			Стать		Варіант лейкемії		Тривалість життя, міс		
	1–6	6–12	↑ 12	хлопці	дівчата	ГЛЛ	ГМЛ	до 30	30–60	↑ 60
Онкологічні хвороби (n = 68)	29	18	21	35	33 **	56	12	19	6	43
Алергічні реакції (n = 49)	15	14	20	32	17	37	12	21	8	20
Ендокринні хвороби (n = 33)	11	7	15	19	14	23	10	11	2	20
Поєднана патологія (n = 14)	2	5	7*	8	6	10	4	4	1	9
Хронічна патологія (n = 114)	48	36	30	64	50	86	28	55	19	40
Всього (n = 278)	105	80	93	158	120	212	66	110	36	132

* Різниця між поєднаною патологією та онкологічними хворобами в межах вікової групи.
** Різниця між часткою дівчат за наявності онкологічних хвороб та алергічних реакцій (P < 0,05).

Таблиця 7. **Розподіл дітей, хворих на лейкемію, за тривалістю життя, віковою групою та видом хвороби у родоводі**

Патологія	Тривалість життя, міс								
	до 30			30–60			↑ 60		
	1–6	6–12	↑ 12	1–6	6–12	↑12	1–6	6–12	↑ 12
Онкологічні хвороби (n = 68)	5	9	9	4	3	3	20*	6	9
Алергічні реакції (n = 49)	3	6	13*	7	3	–	5	5	7
Ендокринні хвороби (n = 33)	2	5	4	1	–	2	8	2	9*
Поєднана патологія (n = 14)	–	–	2	–	–	2	2	5	3
Хронічна патологія (n = 114)	20	21	15	11	3*	6	17	12	9
Всього (n = 278)	30	41	43	23	9	13	52	30	37

* Різниця між показником в межах патології (P < 0,05).

У разі виявлення у родичів ендокринної патології більш сприятливий перебіг був у дітей, які захворіли у віці старше 12 років, порівняно з віком 6–12 років. Дані щодо показників у дітей, у родичів яких була поєднана патологія, неінформативні у зв'язку з малою вибіркою (14 хворих). Серед дітей, які народились з більшою масою тіла, у половини в родоводі були онкологічні хвороби та алергічні реакції.

Ми враховували радіаційні та нерадіаційні фактори чорнобильської аварії й визначали їх вплив на час реалізації гострої лейкемії, варіант захворювання (ГЛЛ, ГМЛ) та тривалість життя хворих. Так, більшість дітей проживали на територіях з помірним забрудненням (68 %) порівняно з особами, які проживали на дуже та надзвичайно забруднених територіях – 2,9 : 1, що можна пояснити відповідним розподілом дитячого населення на цих територіях (табл. 8). Половина хворих з Київської та Житомирської областей (54,7 %) проживали на дуже та надзвичайно забруднених територіях, і навпаки, переважна кількість дітей з лейкемією з Чернігівської області проживали на помірно та забруднених територіях (87,3 %). Аналогічний розподіл дітей за сумарним забрудненням територій спостерігався серед дітей групи порівняння.

Розподіл хворих на гостру лейкемію за віковою групою та ступенем забруднення території в межах трьох областей не мав односпрямованих значень і не залежав від впливу несприятливих факторів навколишнього середовища (табл. 9).

Таблиця 8. **Розподіл дітей трьох областей за варіантом гострої лейкемії та ступенем інтегрального забруднення території**

Область	Ступінь інтегрального забруднення території		
	помірно	забруднена	дуже та надзвичайно
Київська (n = 42)	7	7	28*
Житомирська (n = 86)	40	4*	42
Чернігівська (n = 150)	71	60	19 *
Всього (n = 278)	118 (42,5 %)	71 (25,5 %)	89 (32 %)

* Різниця між показниками в межах відповідної області (P < 0,05).

Таблиця 9. **Розподіл дітей трьох областей з гострою лейкемією за ступенем інтегрального забруднення території та віковою групою**

Вікова група, роки	Ступінь інтегрального забруднення території		
	помірно	забруднена	дуже та надзвичайно
Київська область (n = 42)			
1–5 (n = 11)	3	1	7 *
6–12 (n = 19)	2	2	15 *
старше 12 (n = 12)	2	4	6
Житомирська область, (n = 86)			
1–5 (n = 32)	13	2 *	17
6–12 (n = 29)	14	1*	14
старше 12 (n = 25)	13	1*	11
Чернігівська область (n = 150)			
1–5 (n = 62)	28	26	8*
6–12 (n = 32)	17	10	5*
старше 12 (n = 56)	26	24	6*
Всього (n = 278)			
1–5 (n = 105)	44	29	32
6–12 (n = 80)	33	13 *	34
старше 12 (n = 93)	41	29	23

* Різниця між показниками в межах вікової групи та відповідної області (P < 0,05).

Не встановлено зв'язку між рівнем забруднення територій, на яких проживали хворі діти, віком при встановленні діагнозу, тривалістю життя і варіантом гострої лейкемії (ГЛЛ та ГМЛ). Однак доведено, що частка дітей з ініціальним лейкоцитозом > $100 \cdot 10^9$ в 1 л була більшою серед осіб, які проживали на дуже та надзвичайно забруднених територіях, порівняно з хворими, які проживали на помірно забруднених територіях (I градація: 0,43–0,4–0,32; II градація: 0,63–0,61–0,52). У цих дітей також спостерігався несприятливий перебіг хвороби та гірший прогноз щодо тривалості життя.

Згідно із «Загальнодозиметричною паспортизацією населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії» доза опромінення дітей з гострою лейкемією коливалась від 0,05 мЗв до 14,2 мЗв. У жителів Житомирської області вона становила в середньому (8,2 ± 1,4) мЗв, Київської – (5,1 ± 1,1) мЗв та Чернігівської області – (4,2 ± 0,6) мЗв. Аналогічні дані отримано у дітей групи порівняння. Не встановлено залежності віково-статевих показників, клінічної симптоматики, тривалості життя хворих від дози їх опромінення в межах забруднених радіонуклідами трьох областей України.

Висновки. 1. У родоводі дітей з гострою лейкемією онкологічні хвороби становили 24,5 %, що суттєво вище порівняно з групою порівняння (9,7 %). За наявності у родоводі поєднаної патології (онкологічні хвороби, алергічні реакції

та ендокринні хвороби) частка дітей, які захворіли на лейкемію у віці старше 12 років, була більшою, ніж дітей з онкологічними хворобами. За наявності у родоводі онкологічних хвороб частка дітей із сприятливим прогнозом була вищою, ніж у разі виявлення алергічних реакцій, за рахунок хворих до 6 років життя. У разі виявлення у родичів ендокринної патології більш сприятливий перебіг був у дітей, у яких захворіли у віці старше 12 років. 2. За наявності у родоводі онкологічних хвороб і алергічних реакцій діти, які в подальшому захворіли на гостру лейкемію, частіше народжувались з більшою масою тіла. 3. Діти, у яких в анамнезі були травми кісток, хворіли на гостру лейкемію в 2,3 раза частіше порівняно з контролем. Від патологічної вагітності народилась половина дітей, які захворіли на гостру лейкемію у віці до 1 року. Осалгічний, гіперпластичний та анемічний синдроми виявляли майже у половини хворих. Анемія у хворих була нормохромною з нормативним вмістом сироваткового заліза та феритину. Найбільш сприятливий перебіг захворювання був у дітей із загальним ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ, гірший – у хворих на Т-ГЛЛ, про- В-ГЛЛ та ГМЛ. 4. Частка дітей з ініціальним лейкоцитозом (кількість лейкоцитів $> 100 \cdot 10^9$ в 1 л) була більшою серед осіб, які проживали на дуже та надзвичайно забруднених територіях, порівняно з хворими, які проживали на помірно забруднених територіях, що свідчить про несприятливий перебіг захворювання. 5. Отримані результати свідчать про певний внесок генетичної компоненти і несприятливих факторів навколишнього середовища в механізми розвитку гострої лейкемії у дітей та її перебіг. Визначення впливу різних лейкемогенних факторів на стан кровотворної системи дозволить сформувати групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення та удосконалити діагностичні й лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти цієї патології.

Список літератури

1. *Москалев Ю. И.* Отдалённые последствия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 463 с.
2. *Петоян И. М.* О роли и месте ионизирующего излучения в радиационном онкогенезе // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання» (Київ, 23–25 трав. 2007 р.). – К., 2007. – С. 175–176.
3. *Baverstock K.* Radiation-induced genomic instability: a paradigm-breaking phenomenon and its relevance to environmentally induced cancer // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 459, N 1–2. – P. 89–109.
4. *Little J. B.* Radiation carcinogenesis // Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 397–404.

РОЛЬ РАДИАЦИОННЫХ И НЕРАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИИ У ДЕТЕЙ

В. Г. Бебешко, Е. М. Бруслова, Е. Е. Кузнецова, Н. М. Цветкова, Л. А. Гончар, С. М. Яцемирский, Ю. Н. Самсон, Т. И. Пушкарёва (Киев)

У 278 больных острой лимфобластной лейкемией и острой миелобластной лейкемией изучали вид наследственной патологии в семье; клинико-лабораторные особенности и течение острой лейкемии, длительность жизни детей. Учитывали степень интегрального загрязнения территории тяжёлыми металлами и радионуклидами (воздух, вода, почва), а также дозы облучения больных. Полученные результаты свидетельствуют об определённом вкладе генетической компоненты и неблагоприятных факторов окружающей среды в развитие и течение острой лейкемии у детей. Определение влияния различных лейкемогенных факторов на состояние кроветворной системы позволяет сформировать группы повышенного риска развития онкологической гематологической патологии среди детского населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, и усовершенствовать диагностические и лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: дети, острая лейкемия, болезни в семье, радиационные и нерадиационные факторы окружающей среды.

THE ROLE OF RADIATION AND NON-RADIATION FACTORS IN DEVELOPMENT OF DURING ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

V. G. Bebeshko, E. M. Bruslova, E. E. Kuznetsova, N. M. Tsvetkova, L. A. Gonchar, S. M. Yatsemirsky, Ju. N. Samson, T. I. Pushkareva (Kiev)

National research centre for radiation medicine NAMS of Ukraine

At 278 ALL and AML patients the kind of hereditary pathology in the family; clinikal-laboratory features and a course of acute leukemia and terms of longevity of children were studied. Degree of integrated pollution of territory (air, water, soil) by heavy metals and radionuclides and also the irradiation doses have been considered. Results which have been received testify about the certain contribution of genetic components and adverse factors of environment in of development of acute leukemia and their course at children. The definition of different leukemogenic factors action on the condition of hemopoietic system gives the chance to generate the abnormally high risk groups of oncological hematological pathologies among the children's population and to improve the diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: children, acute leukemia, hereditary pathology, family, radiation and non-radiation factors, environment.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.12–008.46–092 Надійшла 25.09.2012

Л. Г. ВОРОНКОВ, Н. Г. ГОРОВЕНКО, І. Д. МАЗУР, А. В. ЛЯШЕНКО (Київ)

ПОЛІМОРФІЗМ I/D ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ: МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України,
ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України <zx2006ster@gmail.com>

Стаття присвячена вивченню зв'язку поліморфізму I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) з морфофункціональними змінами міокарда та з'ясування його прогностичного значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Не виявлено впливу I/D поліморфізму гена АПФ на структурні зміни міокарда та виживаність хворих з ХСН, які приймають інгібітори АПФ.

Ключові слова: поліморфізм, ген ангіотензинперетворюючого ферменту, структурні зміни міокарда, виживаність, хронічна серцева недостатність.

Відомо, що перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) супроводжується активацією ренін-ангіотензинової системи (РАС), що на початкових етапах має компенсаторний характер. Проте у подальшому системна вазоконстрикція, зміни в стінках судин та міокарда, збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), що є головними наслідками активації РАС, набувають негативного значення і погіршують перебіг ХСН.

Ключову роль в РАС відіграє ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) і нині значну увагу приділяють вивченню структури гена, що його кодує. Ген АПФ знаходиться в 17-й хромосомі (17q23) та має поліморфну структуру в ділянці

© Л. Г. Воронков, Н. Г. Горовенко, І. Д. Мазур, А. В. Ляшенко, 2012

16-го інтрону, для якого характерна наявність (алель I) або відсутність (алель D) так званого Alu-повтору (287 пар нуклеотидів). Більшість дослідників відмічають у носіїв алелі D збільшення концентрації АПФ у плазмі крові [4, 20].

Відомо, що I/D поліморфізм гена АПФ асоціюється не лише з підвищеним артеріальним тиском (АТ) у здорових [12] або хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) [1], але й пов'язаний з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) у них [2, 16] та у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією [14].

Разом з тим досліджень, присвячених вивченню зв'язку поліморфізму гена АПФ та структурних змін міокарда у хворих з ХСН, недостатньо, а їх результати суперечливі [4, 9]. Прогностичне значення I/D поліморфізму гена АПФ у хворих з ХСН вивчали лише в кількох популяціях [6, 13, 21].

Мета дослідження – визначення зв'язку I/D поліморфізму гена АПФ з морфофункціональними змінами міокарда та з'ясування його прогностичного значення у хворих з ХСН.

Матеріали і методи. Обстежено 116 хворих з ХСН ішемічного ґенезу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України. В усіх хворих була систолічна дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 45%) та II–III функціональний клас (ФК) за NYHA. На момент дослідження всі хворі приймали інгібітор АПФ та діуретичний засіб, більшість з них (83,5 %) отримувала бісопролол в мінімальній дозі (перший етап титрації відповідно до чинних рекомендацій з лікування ХСН) [17].

Клінічний діагноз встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального дослідження з проведенням загальних клінічних обстежень, електрокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

В групу дослідження не включали осіб, які на момент обстеження курили, у віці старше 75 років, у яких виявлено набуті та/або вроджені вади серця, рестриктивну чи дилатаційну кардіоміопатію; інфаркт міокарда (ІМ), мозковий інсульт або тромбоемболію гілок головної легеневої артерії (ТЕГЛА) давністю до 6 міс, запальні ураження серця, цукровий діабет типу 1 або 2, виражену ниркову та печінкову недостатність, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III–IV ступеня, онкологічні та інфекційні захворювання.

Ехокардіографічне дослідження проводили на приладі "SIEMENS Sonoline Omnia" (Німеччина). Використовували стандартну методику реєстрації та розрахунок основних показників: кінцево-систолічного (КСО) і кінцево-діастолічного (КДО) об'ємів ЛШ, його фракції викиду (ФВ). Вимірювали кінцево-систолічний (КСР) та кінцево-діастолічний (КДР) розміри, товщину задньої стінки і міжшлуночкової перетинки (МШП) ЛШ та розраховували масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) з використанням формули Penn Convention [10]. Також вимірювали розміри лівого та правого передсердь, правого шлуночка (КДР) і товщину його вільної стінки, за рівнем регургітації на трикуспідальному клапані визначали систолічний тиск в легеневій артерії.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянт, заморожували та зберігали при температурі 20 °С. Молекулярно-генетичні дослідження проводили з виділенням ДНК і застосуванням полімеразної ланцюгової реакції та наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для визначення поліморфізму гена АПФ застосовували метод, описаний M. Lechin та співавт. [14].

Розрахунки проводили за пакетом програм SPSS Statistics 17.0, використовували однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим порівнянням груп за апостеріорним критерієм Тюки. Кількісні змінні наведені у вигляді медіани – Me (нижній квартиль – НК; верхній квартиль – ВК); нормальність їх розподілу перевіряли за критерієм Шапіро – Уїлка (рівень значимості 0,01). Категоріальні змінні наведено у вигляді кількості (*n*, абс. од.) та частки у відсотках (%). Для побудови кривих виживаності використовували метод Каплана – Мейера, для порівняння виживаності у групах – логранговий критерій. За рівень значущості взято 0,05.

Результати та їх обговорення. Серед 116 обстежених хворих генотип II поліморфізму I/D гена АПФ виявлено у 18,1 % (*n* = 21), гетерозигот ID – у 53,5 %

(n = 62), генотип DD – у 28,4 % (n = 33). Подібний розподіл спостерігали серед волонтерів італійської популяції (n = 684): II – у 18 %, ID – у 49 %, DD – у 33 % [11].

Г. В. Дзяк та співавт. [2] серед хворих на ГХ з гіпертрофією ЛШ без ХСН III–IV ФК за NYHA (n = 97) української популяції спостерігали такий розподіл за даним поліморфізмом: генотип II – у 25,8 %, гетерозигот – у 45,4 %, генотип DD – у 28,8 %. McNamara та співавт. [19] досліджували поліморфізм гена АПФ у хворих з ХСН (II–IV ФК NYHA) та систолічною дисфункцією ЛШ (n = 328); генотип DD виявлено у 32 %, ID – у 46,9 %, II – 21,1 % хворих. Наведені дані свідчать, що розподіл генотипів поліморфізму гена АПФ суттєво не відрізняється серед здорових та хворих з ХСН.

Вік і ФК за NYHA у хворих з генотипами II, ID та DD були порівнянні ($P > 0,05$; табл. 1).

Таблиця 1. **Клінічна характеристика хворих з генотипами II, ID та DD поліморфізму I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту**

Показник	Група		
	II (n = 21)	ID (n = 62)	DD (n = 33)
Вік, роки	65 (57,8; 70,8)	62 (54; 71)	68 (62; 72,5)
ФК за NYHA	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,7
$АТ_с$, мм рт. ст.	120 (118,8; 136,3)	120 (115; 130)	120 (110; 132,5)
$АТ_д$, мм рт. ст.	80 (75;80)	80 (70;85)	80 (70;90)
ЧСС, уд./хв	80 (78,8; 92,5)	80 (70; 94)	85 (75; 100)
Частота виявлення ФП			
абс. од.	14	47	23
%	66,7	75,8	71,9
Давність ГХ, роки	20 (15; 22,5)	15 (10; 20)	17,5 (10; 25)
Давність, роки			
ІХС	10 (10; 15)	10 (5,3; 15)	10 (7,5; 15)
СН	3 (2; 5)	2 (0,5; 4)	2 (1; 4)
Кількість ІМ в анамнезі			
абс. од.	9	24	12
%	42,9	38,7	37,5
Кількість госпіталізацій з приводу СН/рік	1,2 (0,5; 2)	1,8 (1; 2)	1,3 (1; 2)

Примітка: $АТ_с$ – систолічний артеріальний тиск; $АТ_д$ – діастолічний артеріальний тиск; ФП – фібриляція передсердь; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Показники гемодинаміки ($АТ_с$, $АТ_д$, ЧСС) та частота виявлення ФП у досліджуваних групах не різнилися. Давність ГХ, ІХС, ХСН та кількість перенесеного ІМ між досліджуваними групами також не різнилися ($P > 0,05$).

Морфофункціональні показники міокарда у групах з генотипами II, ID та DD наведені в табл. 2.

Таблиця 2. **Основні морфофункціональні зміни міокарда у хворих з генотипами II, ID та DD поліморфізму I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту**

Показник	Група		
	II (n = 21)	ID (n = 62)	DD (n = 33)
КСО, мл	135 (103; 201)	130 (88,3; 169,8)	117,5 (94,5; 163,3)
ІКСО, мл/м^2	73,8 (50,8; 103,7)	62,5 (43,6; 80,1)	58,5 (47,3; 77,8)
КДО, мл	215 (167,5; 271)	184 (155,5; 233)	183 (156; 219,5)
ІКДО, мл/м^2	106,5 (86,6; 135,7)	92,4 (74,2; 112,5)	86,8 (80; 109,8)
Відносна товщина стінки	0,39 (0,35; 0,43)	0,4 (0,34; 0,44)	0,41 (0,36; 0,44)
ММ ЛШ, г	335 (277,3; 422,3)	320 (266; 375)	298,5 (262,5; 320)
ІММ ЛШ, г/м^2	166,5 (144,3; 221,9)	147 (127,8; 170,5)	148,3 (131,4; 167,6)

Закінчення табл. 2

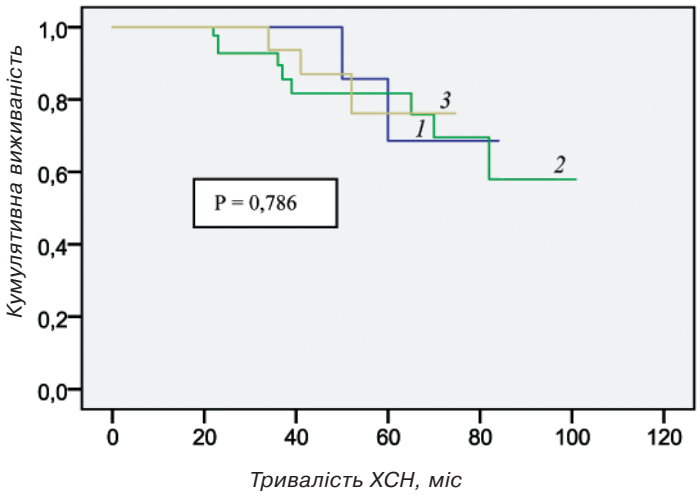
Показник	Група		
	II (n = 21)	ID (n = 62)	DD (n = 33)
Задня стінка ЛШ, см	1,16 (18; 1,21)	1,1 (10; 1,2)	1,2 (1,14; 1,26)
МШП, см	1,15 (1,1; 1,25)	1,2 (1,01; 1,3)	1,2 (1,1; 1,36)
Ліве передсердя, см	5,3 (4,8; 5,4)	4,8 (4,6; 5,3)	5 (4,7; 5,5)
Правий шлуночок КДР, см	4 (3,5; 4,6)	4 (3,5; 4,5)	4,1 (3,6; 4,5)
Вільна стінка ПШ, см	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)
$P_{сист}$ ЛА, мм рт. ст.	50 (45; 65)	60 (50; 65)	60 (48,8; 70,3)
Площа правого передсердя, см^2	29 (25; 33,5)	26 (24; 30)	30 (26,5; 35,8)

Примітка. Статистичної достовірності між групами не відмічено (P > 0,05).

КСО та КДО були значно вищими від норми у всіх обстежених і між групами хворих з генотипами II, ID та DD не різнилися. Показники товщини задньої стінки та МШП знаходилися на верхній межі норми або незначно перевищували її у всіх хворих незалежно від генотипу поліморфізму I/D гена АПФ. Не залежали від останніх і ММ ЛШ та ІММ ЛШ, які у всіх хворих були значно збільшені (див. табл. 2). Такі дані з урахуванням показника відносної товщини стінки ЛШ, однакового у досліджуваних групах і не вище 0,42, свідчать про ексцентричну гіпертрофію, що, як відомо, характеризується збільшенням порожнини ЛШ та стоншенням його стінок. Ступінь зниження систолічної функції ЛШ був однаковий у носіїв генотипів II, ID та DD. Розміри ЛП, ПП, КДР ПШ та товщина його вільної стінки були збільшені і не різнилися в трьох досліджуваних групах (див. табл. 2). У всіх обстежених також відмічено однаковий рівень підвищення систолічного тиску в легеневій артерії.

Асоційована з алеллю D підвищена концентрація АПФ призводить до збільшення рівня ангіотензину II, який може зумовлювати гіпертрофію ЛШ декількома шляхами. Один з них полягає у компенсаторній гіпертрофії ЛШ внаслідок збільшення після навантаження на нього, зумовленого вазоконстрикцією артеріол; другий – ангіотензин II може безпосередньо стимулювати фактори росту в кардіоміоцитах [3]. Г. В. Дзяк та співавт. [2] виявили у носіїв алелі D вплив рівня АТ на розвиток гіпертрофії ЛШ. В мета-аналізі з включенням 52 досліджень (3663 хворих на ГХ та ІХС, 8953 здорових) також відмічено асоціативний зв'язок алелі D та гіпертрофії ЛШ [16]. Разом з тим у хворих з тривалим перебігом ХСН спостерігається ремоделювання ЛШ, тому можливо виявити вплив поліморфізму I/D гена АПФ на структурні зміни міокарда у таких пацієнтів не вдається. M. R. Abraham та співавт. [4] також не виявили морфофункціональних змін міокарда залежно від генотипу поліморфізму I/D у 47 хворих з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ.

Лікування інгібіторами АПФ могло вплинути на отримані результати. Відсоток цільової дози препарату, який приймали хворі з генотипами II, ID та DD, становив відповідно 12,5 (6,25; 27,9), 12,5 (6,25; 25) та 25 (12,5; 50) і при порівнянні не різнився. Проте відомо, що не лише доза, але й тривалість прийому інгібітора АПФ, яка природно могла різнитися в обстежених хворих, має значення в ефективності блокади РАС. Іншим фактором, що міг вплинути на відсутність різниці в структурних показниках міокарда у хворих з генотипами II, ID та DD, є їх різна відповідь на лікування інгібіторами АПФ. Нині єдиної думки про ефективність лікування інгібіторами АПФ залежно від генотипу поліморфізму гена АПФ немає. M. A. Cuoco та співавт. [8] серед 168 хворих з ХСН, які приймали лікування інгібітором АПФ, відмітили достовірно більш виражене збільшення ФВ ЛШ у носіїв алелі D порівняно з хворими з II генотипом. Разом з тим при аналізі бази даних Ротердамського дослідження 3365 хворих на ГХ, які приймали інгібітор АПФ, виявлено протилежну закономірність: вищий ризик смерті асоціювався з алеллю D. Це дозволило авторам висловити припущення, що у хворих з генотипами ID та DD існує резистентність до інгібітора АПФ [7].



Криві кумулятивної виживаності хворих з генотипами II (*1*), ID (*2*) та DD (*3*) поліморфізму I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту

Нами вивчена тривала виживаність (2,5 року) хворих з генотипами II, ID та DD поліморфізму АПФ на фоні прийому ними інгібітора АПФ. Аналіз кумулятивної виживаності оцінювали після появи перших симптомів ХСН у 104 (89,7 %) хворих. Не виявлено різниці у виживаності між носіями генотипу II (n = 18), гетерозиготами ID (n = 58) та гомозиготами DD (n = 28) (рисунок).

J. Shin та співавт. [21] також не відмітили різниці у виживаності хворих з ХСН (n = 227) впродовж 2 років спостереження залежно від I/D поліморфізму. Серед 323 хворих з ХСН III–IV ФК італійської популяції алель D була асоційована з тяжкістю її перебігу, але не впливала на виживаність протягом 10 міс [13]. Зазначимо, що в обох згаданих дослідженнях переважна кількість хворих отримувала лікування інгібіторами АПФ, тоді як B. Andersson [6] серед 194 хворих з ХСН, у лікуванні яких не було передбачено обов'язкове призначення інгібіторами АПФ, відмітив гіршу виживаність носіїв генотипу DD протягом 7 років. Про зв'язок лікування інгібіторами АПФ та виживаністю хворих з різними генотипами I/D поліморфізму може свідчити і дослідження McNamara та співавт. [19]. При вивченні двох груп хворих з ХСН (n = 479), які приймали інгібітор АПФ в низькій (менше 50% цільової) та високій дозі (понад 50 %), виявлено, що у носіїв алелі D першої групи гірша виживаність порівняно з гомозиготами II, у другій групі дана різниця значно зменшувалася. Результати зазначених досліджень дають підставу припустити, що лікування інгібіторами АПФ може зменшувати негативний вплив генотипу DD на тривалість виживаності.

Отримані нами результати могли бути зумовлені тим, що визначити справжнє значення поліморфізму гена АПФ складно за наявності значної кількості чинників, здатних до тієї чи іншої міри моделювати результуючий вплив РАС на морфофункціональні зміни міокарда та тривалу виживаність хворих з ХСН (ренін, ангіотензиноген, АПФ, рецептори 1-го типу ангіотензину II, НАДН-оксидази), для кожного з яких описано поліморфні варіанти генів, що кодують їх утворення.

Висновки. 1. Частота генотипів з інсерційно-делеційним поліморфізмом гена АПФ серед хворих з ХСН II–III ФК за NYHA ішемічного генезу та систолічною дисфункцією ЛШ така: генотип II – у 18,1 %, ID – у 53,5 %, DD – у 28,4 %. 2. Не виявлено зв'язку поліморфних варіантів гена АПФ з морфофункціональними змінами міокарда та тривалістю виживаності (2,5 року) у хворих з ХСН, які приймають інгібітор АПФ.

Список літератури

1. *Багмет А. Д., Шестопал Н. С.* I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией // Терапевт. арх. – 2005. – Вып. 77, № 9. – С. 16–20.
2. *Дзяк Г. В., Горовенко Н. Г., Колесник Т. В.* и др. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на

формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 31–39.
3. *Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В.* Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система. – М.: Бином, 2007. – 855 с.
4. *Abraham M. R., Olson L. J., Joyner M. J.* et al. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure // Circulation. – 2002. – Vol. 106. N 14. – P. 1794–1799.
5. *Alves A. J., Eynon N., Oliveira J., Goldhammer E.* RAAS and adrenergic genes in heart failure: Function, predisposition and survival implications // World J. Cardiol. – 2010. – Vol. 7, N 2. – P. 187–197.
6. *Andersson B., Blange I., Sylvén C.* Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure // Eur. J. Heart. Fail. – 1999. – N 1. – P. 363–369.
7. *Bleumink G. S., Schut A., Sturkenboom M. C.* et al. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-I converting enzyme (ACE) – inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 75–81.
8. *Cuoco M. A., Pereira A. C., Mota Gde F.* et al. Genetic polymorphism, medical therapy and sequential cardiac function in patients with heart failure // Arq. Bras. Cardiol. – 2008. – Vol. 90, N 4. – P. 252–256.
9. *Cuoco M. A., Pereira A. C., de Freitas H. F.* et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 99, N 1. – P. 97–103.
10. *Devereux R. B., Reichek N.* Echocardiographic determinated of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the methods // Circulation. – 1977. – Vol. 55 – P. 613–618.
11. *Di Pasquale P., Cannizzaro S., Scalzo S.* et al. Cardiovascular effects of I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy subjects. Findings after follow-up of six years // Acta Cardiol. – 2005. – Vol. 60, N 4. – P. 427–435.
12. *Di Pasquale P., Cannizzaro S., Paterna S.* Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects // Eur. J. Heart. Fail. – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 11–16.
13. *Fatini C., Sticchi E., Marcucci R.* et al. ACE insertion/deletion, but not –240A>T polymorphism, modulates the severity in heart failure // J. Investig. Med. – 2008. – Vol. 56. – P. 1004–1010.
14. *Funada A., Konno T., Fujino N.* et al. Impact of renin-angiotensin system polymorphisms on development of systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Evidence from a study of genotyped patients // Circ. J. – 2010 – Vol. 74, N 12. – P. 2674–2680.
15. *Lechin M., Quiñones M. A., Omran A.* et al. Marian. Angiotensin-I Converting Enzyme Genotypes and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1808–1812.
16. *Li X., Li Y., Jia N.* et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele increases the risk of left ventricular hypertrophy: evidence from a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. – 2012. – N 7. – P. 145–157.
17. *McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D.* et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart. J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
18. *McNamara D. M., Holubkov R., Postava L.* et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, N 10. – P. 2019–2026.
19. *McNamara D. M., Holubkov R., Janosko K.* et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1644–1648.
20. *Murphey L. J., Gainer J. V., Vaughan D. E.* et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 8. – P. 829–832.
21. *Shin J., Lobmeyer M. T., Gong Y.* et al. Relation of beta(2)-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99, N 2. – P. 250–255.

ПОЛИМОРФИЗМ I/D ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л. Г. Воронков, Н. Г. Іоровенко, И. Д. Мазур, А. В. Ляшенко (Киев)

Статья посвящена изучению связи полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с морфофункциональными изменениями миокарда и влияние его на прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Не обнаружено влияния I/D полиморфизма на структурные изменения миокарда и выживаемость больных с ХСН, которые принимают ингибитор АПФ.

Ключевые слова: полиморфизм, ген ангиотензинпревращающего фермента, структурные изменения миокарда, выживаемость, хроническая сердечная недостаточность.

I/D ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM: STRUCTURAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM AND PREDICTIVE VALUE IN CHRONIC HEART FAILURE

L. G. Voronkov[1]*, N. G. Gorovenko*[2]*, I. D. Mazur*[1]*, A.V. Lyashenko* (Kiev, Ukraine)

[1]State Institution «Nationale scientific center «Institute of cardiology named after academician M. D. Strazhesko» Nationale academi of medical sciences of Ukraine; [2]Institute of genetic and regenerative medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine

The article presents data regarding links of I/D angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and structural changes in the myocardium and predictive value in chronic heart failure (CHF). We did not find association of I/D ACE gene polymorphism and structural changes in the myocardium and predictive value in patients with CHF, receiving treatment inhibitor ACE.

Key words: polymorphism, gene of angiotensin-converting enzyme, structural changes in the myocardium, prediction of survival, chronic heart failure.

УДК 616.98[578.825-616.155.392]:614.876 Надійшла 12.04.2012

Г. В. ПЛЕСКАЧ, А. А.ЧУМАК, А. В. ЗЕЛІНСЬКА, Л. І. ШЕДЕНКО (Київ)

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ rs966221 ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
<Glebvadimovich1983@mail.ru>

Досліджували асоціацію поліморфізму rs966221 гена фосфодіестерази 4D (PDE4D) з розвитком інфаркту міокарда (ІМ). Обстежено 162 особи: І (основна) група – 97 хворих після перенесеного ІМ, ІІ (контрольна) група – 65 осіб без ІМ в анамнезі. Поліморфізм досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції з рестрикцією продуктів реакції. Встановлено збільшення частоти генотипу ТТ в основній групі (20,6 %) порівняно з контрольною (7,7 %; P = 0,026). Різниця була достовірною серед чоловіків, осіб старше 60 років, у разі артеріальної гіпертензії та порушень ліпідного обміну.

Ключові слова: PDE4D, rs966221 поліморфізм, інфаркт міокарда.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з головних причин смертності у світі. В економічно розвинених країнах 30 % осіб помирають від серцево-судинних захворювань, ІХС становить близько половини цього показника [2]. У 2007 р. смертність від захворювань серцево-судинної системи в Україні посідала перше місце в загальній структурі смертності (63 %), при цьому 2/3 загальної величини становила смертність від ІХС [6]. У структурі смертності від ІХС інфаркт міокарда (ІМ) і його ускладнення становлять близько 60–70 % [3].

© Г. В. Плескач, А. А.Чумак, А. В. Зелінська, Л. І. Шеденко, 2012

Фактори, що спричинюють виникнення ІМ, розподіляють на кореговані (куріння, надлишкова маса тіла, зловживання жирною та багатою на вуглеводи, що легко засвоюються, їжею; зловживання спиртними напоями; артеріальна гіпертензія – АГ; хронічні захворювання в стадії декомпенсації) і на некореговані (спадкова схильність, чоловіча стать, вік) [1, 4, 5, 12].

Дослідженням генетичної схильності до розвитку ІМ приділяють значну увагу. Найчастіше визначають поліморфні варіанти генів, пов'язані із заміною одного нуклеотиду (SNP) [13, 16, 17, 19]. Серед численних вірогідних генів-мішеней нашу увагу привернув поліморфізм SNP83 (rs966221) гена фосфодіестерази 4D (PDE4D), яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі сигналів і визначає життєздатність кардіоміоцитів в умовах ішемії, а її активність безпосередньо впливає на розвиток ІМ [7]. Показана кореляція деяких поліморфізмів PDE4D з розвитком ішемічного інсульту [8, 11, 15], але кількість праць, присвячених дослідженню асоціативних зв'язків зазначених поліморфізмів з ризиком розвитку ІМ, незначна [9, 14].

Мета дослідження – визначення асоціації поліморфізму SNP83 гена PDE4D з ризиком розвитку ІМ з урахуванням інших відомих факторів ризику.

Матеріали і методи. Обстежено 162 особи, які проживають у Києві, без онкологічної та онкогематологічної патології, розподілених на дві групи. До основної (I) групи включено 97 хворих, які в анамнезі перенесли ІМ (43 чоловіки, 54 жінки), середній вік на момент обстеження – (73,4 ± 0,97) року, на момент розвитку ІМ – (67,37 ± 1,06) року. Контрольну (II) групу становили 65 осіб (22 чоловіки, 43 жінки), середній вік – (79,5 ± 1,66) року. За гендерним складом групи достовірно не різнились (P = 0,182). Особи контрольної групи були старші за віком, однак знаходились в одній віковій категорії з хворими I групи (переважна більшість старше 70 років – 73,4 % в I та 88 % в II групі).

У всіх осіб зібрано анамнестичні дані (вік, маса тіла, зріст, дані про куріння, вживання спиртних напоїв, серцево-судинні захворювання у родичів), проведено загальний клінічний огляд, електрокардіографію і лабораторні дослідження: загальний та біохімічний аналіз крові, визначення концентрації загального холестерину, тригліцеридів та β-ліпопротеїнів. Ожирінням вважали індекс маси тіла > 30 кг/м^2. При оцінці впливу куріння враховували куріння в минулому та/або на даний час. Граничним рівнем холестерину вважали 5,2 ммоль/л, показник 5,2–6,5 ммоль/л розцінювали як незначну, 6,5–7,8 ммоль/л – як помірну, ≥ 7,8 ммоль/л – як значну гіперхолістеринемію. Гіпертригліцеридемією вважали концентрацію тригліцеридів > 2,1 ммоль/л, гіпер-β-ліпопротеїнемією – концентрацію β-ліпопротеїнів > 55 опт. од.

Для дослідження SNP83 гена PDE4D (T > C) зразки периферичної крові забирали в пробірки з антикоагулянтом (ЕДТА), ДНК виділяли за наборами QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія) згідно з інструкцією виробника. Проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з використанням праймерів згідно з методом D. Saleheen та співав. [18]:

– прямий – 5`-TTGTTTCTAGTGTTAGCCTTG-3`;
– зворотний – 5`-ATTTGGCCTTGCAATATAC-3`.

Ампліфікацію проводили на термоциклері 2720 Thermal cycler (Applied Biosystems, США) у такому режимі: ініціація: – 95 °С – 10 хв, потім 30 циклів ампліфікації (95 °С – 1 хв, 56 °С – 1 хв, 72 °С – 1 хв), фінальна елонгація 72 °С – 10 хв. Склад суміші для ампліфікації (загальний об'єм 30 мкл): зразок ДНК – 100–400 нг, $MgCl_2$ – 1,67 ммоль/л, дезоксинуклеозидтрифосфати – 2 ммоль/л, полімераза Taq (Applied Biosystems, США) – 1 ОД, праймери – 10 пмоль/л.

Ефективність проведення ПЛР контролювали за електрофорезом в 5 % агарозному гелі з візуалізацією пропідію йодидом. Проводили рестрикцію продукту реакції за рестриктазою TaiI (Fermentas, Латвія; сайт рестрикції ACGT) при температурі 65 °С протягом 30 хв. Поліморфні варіанти гена визначали за повторним електрофорезом: за наявності алелі Т рестрикції продукту реакції не відбувалось (продукт 492 п. о.), поліморфної алелі С – виявляли 2 фрагменти (204 п. о. та 288 п. о.).

Виявлену частоту поліморфізмів порівнювали з очікуваною за рівнянням Харді–Вайнберга (різницю вважали достовірною при $\chi^2 > 3,85$). Статистичну обробку проводили у програмі SPSS 13.0 software package (SPSS, США).

Результати та їх обговорення. Розподіл поліморфізмів rs966221 гена PDE4D в I і II групах підпорядковувався рівнянню Харді–Вайнберга, що свідчить про відсутність спеціального відбору хворих за генотипами даного гена (табл. 1). Частота деяких генотипів серед всіх обстежених збігалась з частотою в європейській популяції (ТТ – 13,3 %, СТ – 57,1 %, СС – 28,6 %), але суттєво відрізнялась від даних обстеження жителів Азії (ТТ – 74,4 %, СТ – 23,3 %, СС – 2,3 %) [10].

Таблиця 1. **Розподіл поліморфізмів rs966221 гена PDE4D в основній і контрольній групах**

Група	Генотип rs966221 гена PDE4D						χ^2
	ТТ		ТС		СС		
	n	%	*n*	%	*n*	%	
I	20	20,6	42	43,3	35	36,1	1,23
чоловіки	12	27,8	19	44,2	12	27,8	0,58
жінки	8	14,8	23	42,6	23	42,6	0,32
II	5	7,7	33	50,8	27	41,5	1,4
чоловіки	0	0	10	45,5	12	54,5	1,9
жінки	5	11,6	23	53,5	15	34,9	0,74
Всього	25	15,4	75	46,3	62	38,3	0,09

В I групі виявлено збільшення носіїв генотипу ТТ порівняно з контролем (P =0,026), статистично достовірне при порівнянні чоловіків (27,6 і 0 %, P = 0,005 за точним тестом Фішера), але не жінок (14,8 і 11,6 % відповідно, P = 0,647).

Середній вік хворих I групи на момент розвитку ІМ становив (67,37 ± 1,06) року. Для носіїв генотипу СС – (65,65 ±1,65) року, СТ – (67,02 ± 1,62) року, ТТ – (71,78 ± 1,41) року (P = 0,082 при порівнянні деяких генотипів; P = 0,031 при порівнянні генотипу ТТ з генотипами СС + СТ). У 18 хворих на ІМ, що розвинувся у віці до 60 років, спостерігали генотипи СС та СТ, але не ТТ. Водночас в осіб старше 60 років збільшувалась частота генотипу ТТ серед хворих з перенесеним ІМ (P = 0,016). Різниці серед носіїв деяких генотипів гена PDE4D в частоті різних локалізацій ішемічного вогнища, а також типів ІМ (Q-ІМ, не Q-ІМ) не спостерігалось.

Виявлена залежність більшості з проаналізованих факторів ризику ІХС від розвитку в обстежених ІМ (табл. 2).

Таблиця 2. **Фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця в основній і контрольній групах**

Показник	Група				P
	I		II		
	n	%	*n*	%	
Артеріальна гіпертензія	84	86,6	38	58,5	0,0001
Ознаки дисліпідемії*	61	62,9	23	35,4	0,001
Цукровий діабет типу 2	29	29,9	9	13,8	0,018
Куріння	25	25,8	6	9,4	0,01
Ожиріння	29	29,9	14	21,5	0,238
Серцево-судинні захворювання у родичів	35	36,1	21	32,3	0,478

* Врахування хворих, які не отримували терапії статинами і на момент обстеження у них був підвищений рівень визначених показників ліпідного обміну, а також осіб, які отримували терапію статинами з приводу виявлених раніше порушень ліпідного обміну.

При аналізі з урахуванням факторів ризику розвитку ІХС виявлено, що асоціація між генотипом ТТ та розвитком ІМ проявлялась:

– в осіб з ознаками порушення ліпідного обміну (23 та 4,3 % в основній і контрольній групах відповідно, P = 0,047; серед чоловіків – 36 та 0 %; P = 0,047; серед жінок – 13,9 та 6,7 %; P = 0,658). Водночас серед осіб без ознак дисліпідемії різниця була недостовірною (16,7 та 9,5 %, P = 0,347);
– в осіб з АГ (22,6 і 2,67 % в I та II групах відповідно, P = 0,006; серед чоловіків – 30,6 та 0 %; P = 0,045; серед жінок – 16,7 та 3,6 %; P = 0,088). Водночас серед осіб без АГ різниця була недостовірною (7,7 та 14,8 %, P = 0,523);
– незалежно від наявності в обстежених цукрового діабету типу 2, куріння, надлишкової маси тіла та родинного анамнезу (серцево-судинні захворювання у родичів).

Серед обстежених I та II груп, за наявності АГ та ознак порушення ліпідного обміну, всі 14 носіїв генотипу ТТ перенесли ІМ, тоді як за відсутності цих станів або наявності тільки одного з них лише 6 з 11 носіїв генотипу ТТ перенесли ІМ (P = 0,0001). При проведенні мультиваріантного аналізу (залежна змінна – перенесений ІМ, незалежні – генотип ТТ, дисліпідемія, АГ, цукровий діабет, куріння) значення носійства генотипу ТТ як фактора ризику розвитку ІМ було підтверджено для чоловіків (P = 0,048), у жінок виявлено тенденцію до поєднаного впливу носійства генотипу ТТ та АГ (P = 0,075).

У дослідженні A. I. Lynch та співав. [14] було показано, що один з поліморфізмів гена PDE4D (rs27653) впливає на ризик розвитку ІМ в осіб з АГ, які отримували терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Серед обстежених нами 74 хворих з АГ отримували інгібітори АПФ, а 48 хворих – гіпотензивні препарати інших груп. Вплив ТТ генотипу на ризик розвитку ІМ проявлявся незалежно від виду гіпотензивної терапії.

Висновки. Таким чином, нами виявлено підвищення ризику розвитку ІМ серед носіїв генотипу ТТ на фоні таких факторів ризику ІХС, як АГ та порушення ліпідного обміну. Хоча в цілому різниця в частоті генотипу ТТ між основною і контрольною групами спостерігалась тільки серед чоловіків, у жінок з АГ та ознаками дисліпідемії виявлено аналогічні тенденції. Тому ми вважаємо, що генотип ТТ може бути фактором ризику розвитку ІМ в осіб старше 60 років на фоні АГ та порушень ліпідного обміну. Оскільки ці два фактори належать до корегованих, вплив поліморфізму rs966221 гена PDE4D може бути зменшений за рахунок раннього виявлення осіб з факторами ризику, проведення їх обстеження і призначення адекватної терапії.

Список літератури

1. *Амосова Е. Н.* От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию. Ч. I // Серце і судини. – 2011. – Т. 33, № 1. – С. 6–19.
2. *Доклад* о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо. – Женева: ВОЗ, 2008. – 152 с.
3. *Лизогуб В. Г., Кузько Н. В.* Ишемическая болезнь сердца. – К.: Здоровья, 2007. – 432 с.
4. *Настанова* з кардіології / Під ред. В. М. Коваленка. – К.: Моріон, 2009. – 1368 с.
5. *Нетяженко В. З., Барна О. М.* Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості факторів ризику // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 2. – С. 17–24.
6. *Чорнобривенко А.* Серцево-судинні захворювання в Україні: статистичній аналіз сучасної епідеміологічної ситуації (електронний ресурс) // Режим доступу: http://medstrana.com/articles/1639/.
7. *Gregg C. J., Steppan J., Gonzalez D. R.* et al. β2-adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4 activation // Anesth. Analg. – 2010. – Vol. 111, N 4. – P. 870–877.
8. *Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Reynisdottir S. T.* et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 35, N 2. – P. 131–138.
9. *Hakonarson H.* Role of FLAP and PDE4D in myocardial infarction and stroke: target discovery and future treatment options // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. 183–192.

10. *International* HapMap3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human population // Nature. – 2010. – Vol. 467. – P. 52–58.
11. *Kalita J., Somarajan B. I., Kumar B.* et al. Phosphodiesterase 4 D gene polymorphism in relation to intracracial and extracranial atherosclerosis in ischemic stroke // Dis. Markers. – 2011. – Vol. 31, N 4. – P. 191–197.
12. *Kappagoda C. T., Amsterdam E. A.* Improving guidelines for the management of coronary heart disease risk factors // Arch. Med. Sci. – 2011. – Vol. 7, N 6. – P. 923–924.
13. *Linsel-Nitschke P., Heeren J., Aherrahrou Z.* et al. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208, N 1. – P. 183–189.
14. *Lynch A. I., Eckfeldt J. H., Davis B. R.* et al. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study // Pharmacogenet. Genomics. – 2012. – Vol. 22, N 5. – P. 355–366.
15. *Milton A. G., Aykanat V. M., Hamilton-Bruce M. A.* et al. Association of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene and cardioembolic atroke in an Australian cohort // Int. J. Stroke. – 2011. – Vol. 6, N 6. – P. 480–486.
16. *Ntzani E. E.* Genetic effects versus bias for candidate polymorphisms in myocardial infarction: case study and overview of large-scale evidence // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol. 165. – P. 973–984.
17. *O'Donnell C. J., Nabel E. G.* Genomic of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, N 22. – P. 2098–2109.
18. *Saleheen D., Bukhari S., Haider S. R.* et al. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2270–2277.
19. *Schunkert H., Gotz A., Braund P.* et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease // Circulation. – 2008. – Vol. 117, N 9. – P. 1675–1684.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs966221 ГЕНА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4D С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Г. В. Плескач, А. А.Чумак, А. В. Зелинская, Л. И. Шеденко (Киев)

Изучали ассоциацию полиморфизма rs966221 гена фосфодиэстеразы 4D (PDE4D) с развитием инфаркта миокарда (ИМ). Обследовано 162 лица: I (основная) группа – 97 больных, перенесших ИМ, II (контрольная) группа – 65 лиц без ИМ в анамнезе. Полиморфизм исследовали методом полимеразной цепной реакции с рестрикцией продуктов реакции. Установлено увеличение частоты генотипа TT в основной группе (20,6%) по сравнению с контрольной (7,7 %; P = 0,026). Различия были достоверными среди мужчин, лиц старше 60 лет, при артериальной гипертензии и нарушениях липидного обмена.

Ключевые слова: PDE4D, rs966221 полиморфизм, инфаркт миокарда.

ASSOCIATION OF rs966221 PHOSPHODIESTERASE 4D GENE'S POLYMORPHISM WITH RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION

G. V. Pleskach, A. A. Chumak, A. V. Zelinskaya, L. I. Shedenko (Kiev)

National Research Center for Radiation Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine

The aim of the paper was to study an association of rs966221 phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene's polymorphism with risk of myocardial infarction (IM). One hundren sixty six persons were observed. The I (main) group included 97 patients with IM in anamnesis and the II (control) group consisted of 65 persons without IM. The study of polymorphism was performed by polymerase chain reaction with restriction of products. An increased frequency of TT genotype in the main group (20.6 %) comparing with controls (7.7 %; P = 0.026) was found. The differences were significant in men over 60 years old, having presence of arterial hypertension and signs of dyslipidemia.

Key words: PDE4D, rs966221 polymorphism, myocardial infarction.

УДК 616.33–002.446–02 + 616.361–06 + 616.33–009.1–06 Надійшла 17.07.2012

А. С. СВІНЦІЦЬКИЙ, Г. А. СОЛОВЙОВА (Київ)

ПОРУШЕННЯ МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА В ПАТОГЕНЕЗІ ЕРОЗІЙ ШЛУНКА ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Кафедра внутрішніх хвороб 3 (зав. – проф. А. С. Свінціцький) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, клініка «Оберіг» <g.solovyova@oberigclinic.com>

У статті наведені порівняльні дані вивчення моторно-евакуаторної функції шлунка в трьох групах хворих: з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, хронічному гастриті. Показано, що у хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів при гастросцинтиграфії фіксуються показники, що характеризують уповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка, його гіпотонус. У хворих цієї групи велика частота дуоденогастрального рефлюксу (85,9 %).

Ключові слова: ерозії шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, моторно-евакуаторні порушення, дуоденогастральний рефлюкс.

Хронічні ерозії шлунка є однією з найпоширеніших та найменш вивчених захворювань органів гастродуоденальної зони. Частота ерозивних уражень шлунка, за даними ендоскопічного дослідження, становить від 10 до 25 % [1, 5, 6, 13].

Серед факторів, що мають значення у розвитку ерозій, розглядають Helicobacter (H.) pylori, мікроциркуляторні порушення у слизовій оболонці (СО) шлунка та дванадцятипалій кишці, порушення моторно-евакуаторної функції шлунка та дуоденогастральний рефлюкс, соляну кислоту, зниження цитопротективних властивостей слизового гелю, порушення системи імунітету, виділення деяких гормонів внутрішньої секреції. Багато дослідників наводять дані про порушення моторної функції шлунка та підвищення внутрішньопорожнинного тиску, що викликає спочатку функціональне, а потім органічне ураження органа з формуванням клінічної картини захворювання [2, 5, 6, 13, 16].

Я. М. Вахрушев та співавт. [2] довели, що у хворих з ерозивним ураженням гастродуоденальної зони відмічаються значні зміни рухової функції шлунка і дванадцятипалої кишки. Так, дані електрогастродуоденографії (ЕГДГ) порівняно з контролем свідчили про збільшення довжини хвилі та амплітуди і зниження частоти скорочень шлунка й дванадцятипалої кишки. При цьому як при ерозивному гастриті, так і ерозивному дуоденіті більш значні зміни даної функції відмічались з боку шлунка. ЕГДГ дані збігаються з показниками порожнинної манометрії. Як при ураженні шлунка, так і дванадцятипалої кишки виявлена порожнинна гіпертензія, яка відповідає стадії компенсації та субкомпенсації дуоденостазу. Однак більш виражена гіпертензія встановлена при ураженні шлунка – інтрадуоденальний тиск перевищував показники здорових на 66,1 %, інтрагастральний – на 98 %. Ерозивний дуоденіт супруводжувався підвищенням інтрагастрального тиску на 45,9 %, інтрадуоденального – на 74,6 %. Замкнену функцію воротаря оцінювали за коефіцієнтом відношення інтрагастрального тиску до інтрадуоденального. Проведені дослідження показали, що функція воротаря у хворих значно знижена. Порожнинна гіпертензія та недостатність функції воротаря створюють умови для виникнення дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) який призводить до надходження в порожнину шлунка жовчних кислот. Більшість дослідників у формуванні гострих та хронічних ерозій великого значення надають ДГР, який виявляють при ерозіях шлунка, за даними різних авторів, у 22,7–85 % випадків [2, 5, 8–12, 14, 15]. Експериментально доведено, що компоненти дуоденального вмісту, насамперед солі декон'югованих жовчних кислот та лізолецитин, у високих концентраціях виявляють ушкоджувальну дію на СО шлунка.

© А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, 2012

Мета дослідження – оцінити та порівняти моторно-евакуаторну функцію шлунка і частоту ДГР у хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, шлунка, при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки та при хронічному гастриті.

Матеріали і методи. Нами проведено аналіз моторної функції шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів – I (основна) група (165 осіб). Хворі (65 осіб) з ерозіями шлунка при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХДПК) та з ерозіями шлунка при хронічному гастриті – ХГ (62 особи) становили II та III контрольні групи відповідно. Хворі всіх трьох груп були статистично однорідні за віком, статтю, тривалістю захворювання, кількістю та розмірами ерозивних дефектів.

Моторну-евакуаторну функцію вивчали за допомогою гастросцинтиграфії. Згідно з корисною моделлю гастросцинтиграфію проводили на сцинтиляційній гамма-камері ОФЕКТ-1 з ЕОМ. Середня активність РФП (^{99m}Tc-пертехнетат фірми «Polatom») – 1 МБк/кг маси тіла пацієнта [7]. Променеве навантаження в середньому не перевищувало 1 мЗв. Як рідкий субстрат для прийому РФП використовували ряжанку об'ємом 150 мл. Відразу після прийому per os РФП натще (12-годинне голодування) починали зовнішньо реєструвати послідовні зміни швидкості рахунку імпульсів протягом 30 хв над ділянкою стравоходу, шлунка та кишечника. Оптимальним було положення пацієнта сидячи з нахилом 40–45° від вертикалі, що дозволяло довго зберігати нерухомість. У випадках високого зросту досліджуваного гастросцинтиграфію проводили в положенні стоячи. Детектор гамма-камери розташовували паралельно до передньої поверхні тіла.

Розчин РФП пацієнт приймав в два етапи. На першому етапі запис інформації на комп'ютер гамма-камери починали відразу після першого великого ковтка РФП. Проходження болюсу реєстрували протягом 20 с з експозицією 1 кадр/с. На другому етапі пацієнт допивав залишок розчину з РФП і запис інформації продовжували протягом 0,5 год з експозицією 1 кадр/хв. Для виявлення ДГР за 3–4 хв до закінчення дослідження на надочеревинну ділянку виконували тиск. Для пацієнтів з уповільненням евакуації після динамічного дослідження через 60 хв проводили статичне з метою виявлення ступеня спорожнення шлунка та візуалізації верхніх відділів кишечника.

Результати ЕВМ-гастросцинтиграфії оцінювали якісно та кількісно. Після отримання серії зображень на екрані ЕВМ проводили їхній *якісний аналіз*. Оцінювали розташування, прохідність, контури, моторику стравоходу, наявність ДГР. Звертали увагу на звуження та відхилення, затримку РФП в будь-якій його частині протягом 20 с (в нормі зображення стравоходу рівне, чітке, простежується на всьому його протязі). Так само оцінювали форму, контури і тонус шлунка, його моторно-евакуаторну функцію, наявність ДГР. В нормі на перших хвилинах дослідження зображення шлунка має форму перевернутої реторти, потім до 7-ї хвилини візуалізується вся порожнина. При нормальному стані моторно-евакуаторної функції шлунка протягом 20–30 хв дослідження в положенні сидячи РФП заповнював петлю дванадцятипалої кишки і частково переходив в тонку кишку. В подальшому проводили *кількісний аналіз* даних гастросцинтиграфії. Вибирали відповідні зони – стравохід (у разі необхідності – верхню, середню та нижню треті), шлунок (за необхідності – частину кардіального отвору, тіло та частину воротаря) й кишечник і отримували криві динамічного розподілення РФП між ними. Програмна обробка результатів дозволила визначити такі параметри.

1. Езофагеальний транзитний час (ЕТЧ, с), або час очищення стравоходу (від моменту появи міченої рідини в стравоході до її надходження в шлунок). В нормі – (7,5 ± 0,4) с і (6,5–11) с. Якщо час проходження РФП більше 15–20 с – затримка РФП в стравоході, менше 7 с – прискорений пасаж РФП.
2. Швидкість проходження РФП по стравоходу; в нормі – 10–15 с. Якщо час проходження РФП перевищує 15–20 с – затримка РФП в стравоході, менше 10 с – прискорений пасаж РФП.

3. Час візуалізації всієї порожнини шлунка; в нормі – на 5–6-й хвилині. Якщо вся порожнина не візуалізується до 15-ї хвилини – непряма ознака гіпертонусу (або спазму, локального звуження) шлунка, візуалізація до 5–6 хв – гіпотонус.
4. Час початку евакуації РФП; в нормі перший викид спостерігається на 3–5-й хвилині. Якщо час більше 7 хв – уповільнення евакуації, менше 3 хв – прискорення евакуації РФП.
5. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) РФП з шлунка; в нормі – 20–25 хв.
6. Відсоток виведення РФП з шлунка за 30 хв дослідження; в нормі – 70–75 %. Якщо параметр становить 50–70 % – помірне уповільнення евакуаторної здатності, 50–35 % – уповільнення евакуації, менше 35 % – значне уповільнення евакуації. При значенні більше 75 % – прискорена евакуація.
7. Час появи дуоденогастрального та гастроезофагеального рефлюксів (оцінювали за езофаго- та гастрограмами: спрямовані один до одного горби).
8. Оцінювали також сцинтифотографічне зображення шлунка з визначенням його форми, локальне звуження, яке зберігається протягом всього дослідження, контури та розміри шлунка. У дорослих вертикальний розмір шлунка – 14–16 см.

Після динамічного дослідження через 60 хв проводили статичне дослідження для визначення ступеня спорожнення шлунка і візуалізації верхніх відділів кишечника. Радіологічні дослідження виконували на кафедрі радіології Національного медичного університету під керівництвом доцента О. В. Мироновой.

Результати та їх обговорення. Отримані при аналізі дані I групи порівнювали з результатами гастросцинтиграфії, проведеної у хворих II та III груп (табл. 1).

Таблиця 1. **Визначення показників моторно-евакуаторної функції шлунка за даними сцинтиграфії стравоходу, шлунка у досліджуваних групах** (абс. од., %)

Показник	Група			$P_{I–II}$	$P_{I–III}$
	I (n = 135)	II (n = 65)	III (n = 62)		
	Кліренс стравоходу				
Норма	82 (60,7 %)	38 (58,5 %)	38 (61,3 %)	P = 0,75 χ^2 = 0,09	P = 0,94 χ^2 = 0,005
< 15 с – затримка РФП в стравоході	48 (35,6 %)	21 (32,3 %)	18 (29 %)	P =0,65 χ^2 = 0,2	P = 0,37 χ^2 = 0,81
> 5 с – прискорення пасажу РФП	5 (3,7 %)	6 (9,2 %)	6 (9,7 %)	P =0,1 χ^2 = 2,6	P = 0,09 χ^2 = 2,8
	Час візуалізації всієї порожнини шлунка, хв				
Норма на 5–6-й хвилині	87 (64,4 %)	36 (55,4 %)	32 (49,2 %)	P = 0,22 χ^2 =1,5	P = 0,09 χ^2 = 4,2
Не візуалізується до 15-ї хвилини – гіпертонус або спазм, локальне звуження	12 (8,9 %)	18 (27,7 %)	10 (16,1 %)	P = 0,0005 χ^2 =12,1	P = 0,13 χ^2 = 2,24
Візуалізація до 5–6-ї хвилини – гіпотонус	36 (26,7 %)	11 (16,9 %)	14 (22,6 %)	P = 0,13 χ^2 =2,3	P = 0,54 χ^2 = 0,37
	Час початку евакуації РФП з шлунка				
Норма на 3–5-й хвилині	44 (32,6 %)	27 (41,5 %)	36 (58,1 %)	P = 0,22 χ^2 =1,5	P = 0,0007 χ^2 = 11,4
< 7 хв – уповільнення евакуації	87 (64,4 %)	12 (18,5 %)	16 (25,8 %)	P < 0,0001 χ^2 = 37,1	P < 0,0001 χ^2 = 25,4
> 3 хв – прискорення евакуації	4 (3 %)	26 (40 %)	10 (16,1 %)	P < 0,0001 χ^2 = 44,2	P = 0,0008 χ^2 = 11,6
	Період напіввиведення ($T_{1/2}$) РФП з шлунка				
Норма 20–25 хв	40 (29,6 %)	31 (47,7 %)	40 (32,3 %)	P = 0,01 χ^2 = 6,2	P = 0,71 χ^2 = 0,14

Закінчення табл. 1

Показник	Група			$P_{I–II}$	$P_{I–III}$
	I (n = 135)	II (n = 65)	III (n = 62)		
< 20–25 хв –уповільнення евакуаторної здатності шлунка	89 (65,9 %)	12 (18,5 %)	14 (22,6 %)	P < 0,0001 χ^2 = 39,5	P < 0,0001 χ^2 = 32,0
> 20–25 хв –прискорення евакуаторної здатності шлунка	6 (4,4 %)	21 (32,3 %)	8 (12,9 %)	P < 0,0001 χ^2 = 29,2	P = 0,03 χ^2 = 4,6
	Відсоток виведення РФП із шлунка за 30 хв.				
Норма 70–75 %	40 (29,6 %)	31 (47,7 %)	40 (64,5 %)	P = 0,01 χ^2 = 6,2	P < 0,0001 χ^2 = 21,4
50–70 % – помірне уповільнення евакуаторної здатності шлунка	41 (30,4 %)	7 (10,8 %)	8 (12,9 %)	P = 0,002 χ^2 = 9,2	P = 0,008 χ^2 = 6,9
50–35 % – уповільнення евакуації	32 (23,7 %)	4 (6,2 %)	6 (9,7 %)	P = 0,002 χ^2 = 9,2	P = 0,002 χ^2 = 5,4
> 35 % – значне уповільнення евакуації	16 (11,9 %)	2 (3,1 %)	– –	P < 0,004 χ^2 = 4,1	– –
>75 % – прискорення евакуації	6 (4,4 %)	21 (32,3 %)	8 (12,9 %)	P < 0,0001 χ^2 = 29,2	P = 0,03 χ^2 = 4,6

За показниками кліренсу стравоходу не виявлено статистично достовірної різниці у досліджуваних групах. При аналізі показників, які характеризують моторну-евакуаторну функцію шлунка, встановлено достовірні відмінності практично за всіма показниками. У хворих I групи достовірно частіше реєстрували показники, що свідчили про уповільнення евакуації з шлунка. Так, у значної більшості хворих I групи, на відміну від II та III груп, час початку евакуації з шлунка становив < 7 хв (64,4 % у хворих I групи). У достовірно більшої кількості осіб I групи (65,9 %) період напіввиведення ($T_{1/2}$) РФП з шлунка становив < 20–25 хв. У достовірно більшої їх кількості спостерігався відсоток виведення РФП з шлунка, який характеризував різні ступені уповільнення евакуації з шлунка. Так, у 30,4 % осіб I групи спостерігалося помірне уповільнення евакуації з шлунка (відсоток виведення РФП з шлунка 50–70), у 23,7 % – уповільнення евакуації (відсоток виведення РФП з шлунка 50–35), у 11,9 % – значне уповільнення евакуації (відсоток виведення РФП з шлунка > 35). Достовірну відмінність спостерігали також в таких показниках: час візуалізації всієї порожнини шлунка – у достовірно більшої кількості хворих II групи порівняно з I цей показник був > 15 хв (27,7 % хворих II групи, $P_{I–II}$ < 0,0001), що свідчило про гіпертонус шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки; час початку евакуації РФП: у достовірно більшої кількості хворих II та III груп порівняно з I цей показник становив > 3 хв (40 % осіб II групи, 16,1 % – III групи, $P_{I–II}$ < 0,0001, $P_{I–III}$ = 0,0008), що свідчило про прискорення евакуації з шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний гастрит; період напіввиведення ($T_{1/2}$) РФП: у достовірно більшої кількості хворих II та III груп порівняно з I цей показник становив > 20–25 хв (32,3 % осіб II групи, 12,9 % – III групи, $P_{I–II}$ < 0,0001, $P_{I–III}$ = 0,03), що також свідчило про прискорення евакуаторної здатності шлунка; відсоток виведення РФП з шлунка за 30 хв: у достовірно більшої кількості хворих II та III груп порівняно з I цей показник становив < 75 % (32,3 % хворих II групи, 12,9 % – III групи, $P_{I–II}$ < 0,0001, $P_{I–III}$ = 0,03), що також свідчило про прискорення евакуації.

Подібні зміни уповільнення евакуаторної здатності шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів спостерігали й інші дослідники. Г. Ф. Коротько та співавт. [3] довели, що у хворих на жовчнокам'яну хворобу період напіввиведення пробних сніданків з шлунка був тривалішим, ніж у здорових: для вуглеводного – до 215 %, для білкового – до 167 % та для жирового – до 124 %. І. Д. Лоранська та співав. [4] спостерігали порушення моторної функції шлунка і

дванадцятипалої кишки у хворих всіх груп з захворюваннями жовчовивідних шляхів. Було виявлено такі типи порушень моторної функції шлунка та дванадцятипалої кишки: 1-й – прискорена евакуація з шлунка при нормальній евакуації дванадцятипалої кишки – 5,9 %; 2-й – уповільнена евакуація з шлунка при нормальній евакуації дванадцятипалої кишки – 14,9 %; 3-й – прискорена з шлунка при уповільненні дуоденального транзиту – 31,3 %; 4-й – поєднане уповільнення евакуації з шлунка та дванадцятипалої кишки – 29,9 %; 5-й – уповільнення дуоденального транзиту при нормальній моторній функції шлунка – 7,5 %. Серед хворих на хронічний холецистит 3-й та 4-й типи, за даними І. Д. Лоранської та співавт., спостерігали у 34,8 %, серед хворих з дисфункцією жовчного міхура (ДЖМ) – у 30,3 та 27,3 % відповідно, серед хворих після холецистектомії з однаковою частотою – у 27,3 %. Другий тип порушень (уповільнення евакуації з шлунка) частіше зустрічався у хворих з ДЖМ (18,2 %) та після холецистектомії (18,1 %) [4].

ДГР виявляється як ділянка підвищеного накопичення РФП в проекції шлунка. Найбільш вираженим він був при вираженому рефлюксі та появі РФП в проекції мечеподібного відростка. В табл. 2 наведено дані про частоту гастроезофагеального рефлюкса (ГЕР) та ДГР, що виявляли за допомогою гастросцинтиграфії.

Таблиця 2. **Гастроезофагеальний та дуоденогастральний рефлюкси за даними сцинтиграфії у досліджуваних групах** (абс. од., %)

Показник	Група			$P_{I–II}$	$P_{I–III}$
	I (n = 135)	II (n = 65)	III (n = 62)		
ГЕР					
Так	49 (36,3 %)	22 (33,8 %)	20 (32,3 %)	P = 0, 73	P = 0,58
Ні	86 (63,7 %)	43 (66,2 %)	42 (67,7 %)	χ^2 = 0,11	χ^2 = 0,3
ДГР					
Так	116 (85,9 %)	19 (29,2 %)	10 (16,1 %)	P < 0,0001	P < 0,0001
Ні	19 (14,1 %)	46 (70,8 %)	52 (83,9 %)	χ^2 = 64,3	χ^2 = 89,8

За даними сцинтиграфії не отримано достовірної різниці в частоті ГЕР серед обстежених. ДГР достовірно частіше спостерігався серед хворих І групи: у 116 (85,9 %) хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів і тільки у 19 (29,2 %) з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та у 10 (16,1 %) з хронічним гастритом. Різниця між частотою ДГР в І основній групі та ІІ і ІІІ контрольних групах була високодостовірною ($P_{1–II} < 0,0001$; $P_{I–III} < 0,0001$).

ДГР, який часто зустрічається у хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, може бути патогенетичним фактором у розвитку ерозій шлунка. Жовч та дуоденальний вміст, які є частиною рефлюктату, контактуючи із слизовою оболонкою шлунка та стравоходу, викликають додаткові порушення (запальні, деструктивні та диспластичні) в поверхневому епітелії. Рефлюктат при жовчному рефлюксі містить не тільки жовч. До його складу також входять дуоденальний сік та панкреатичні ензими. Жовчні кислоти, які мають детергентні властивості, спричинюють солюбілізацію ліпідів мембран поверхневого епітелію. Такий ефект залежить від концентрації, рівня кон'югації та гідроксилування жовчних кислот і, що дуже важливо, від pH шлункового вмісту. При низьких значеннях останнього слизову оболонку ушкоджують тільки тауринові кон'югати, решту за таких умов преципітують. Навпаки, при високих значеннях pH, що особливо характерно для кукси резектованого шлунка, некон'юговані та дигідроксильні жовчні кислоти мають значно більше ушкоджувальних властивостей, ніж кон'юговані та тригідроксильні [8, 9, 11, 12, 14, 15]. У хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів достовірно частіше, ніж в осіб з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та

хронічним гастритом, спостерігають нормацидність, помірну гіпоацидність, у деяких реєструють виражену гіпоацидність [5]. Очевидно, у цих хворих ДГР може відігравати важливу роль у пошкодженні слизової оболонки шлунка, виникненні та хронізації ерозій шлунка.

Висновки. 1. У хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів уповільнена моторно-евакуаторна функція шлунка. 2. У хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів достовірно частіше, ніж у контрольних групах, при гастросцинтиграфії реєструють показники, які свідчать про помірне уповільнення, уповільнення та значне уповільнення евакуації з шлунка: час початку евакуації РФП з шлунка більше 7 хв, період напіввиведення ($T_{1/2}$) РФП більше 20–25 хв, відсоток виведення РФП з шлунка за 30 хв 50–70, відсоток виведення РФП з шлунка за 30 хв 50–35, відсоток виведення РФП з шлунка за 30 хв менше 35. 3. Для хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів характерна висока частота ДГР (85,9 %). 4. Різниці в частоті ГЕР, що виявляється за допомогою гастросцинтиграфії, між групами хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та хронічним гастритом не виявлено.

Список літератури

1. *Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. *Вахрушев Я. М., Никишина Е. В.* Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки// Рос. гастроэнтерол. журн. – 1998. – № 3. – С. 22–29.
3. *Коротько Г. Ф., Пылева Е. Г.* Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса и её энзимокоррекция при желчнокаменной болезни и после холецистэктомии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 6. – С. 38–43.
4. *Лоранская И. Д., Вишневская В. В.* Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // РМЖ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 1–7.
5. *Маев И. В.* Хронические эрозии желудка: механизмы этиопатогенеза и новые подходы к лечению // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 15–20.
6. *Москалёв А. В.* Механизмы формирования хронических эрозий желудка. Подходы к прогнозированию и лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 1999. – 40 с.
7. *Огнева Т. В.* Методика ЭВМ-гастросцинтиграфии в оценке моторно-эвакуаторной функции желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1978. –22 с.
8. *Byrne J. P., Atwood S. E.* Duodeno-gastric reflux and cancer // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – P. 74–85.
9. *Dixon M. F., Mapstone N. P., Neville P. M.* et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 351–355.
10. *Dixon M., Neville P., Marsfon N.* ef al. Bile reflux gastricis and Barrett s esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal ref lus // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 359–363.
11. *Dvorac K., Payne C. M., Chavarria M.* et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance of the pathogenesis of Barretts esophagus // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 763–771.
12. *Jenkins G. J., D`Sousa F. R., Suzen S. H.* et al. Deoxycholis acid at neutral and acid pH is genotoxis to esophageal cells through induction of ROS: the potential role of antioxidants in Barrett's esophagus // Carcinogenesis. – 2007. – Vol. 28. – P. 146–142.
13. *Kawai K., Shimamoto K., Misaki F.* et al. Erosion of gastric mucosa (pathogenesis incidence and classification of erosive gastritis) // Endoscopy, 1970. – Vol. 2. N 3. – P. 377–378.
14. *Silva J. G., Xeitune J. M., Sipahi F. M.* et al. Ursodeoxycholic acid does not interfere with in vivo Helicobacter pylori colonization // Rev. Hosr. Clin. – 2000. – Vol. 55. – P. 201–206.
15. *Shiraki K., Ito T., Sugimoto K.* et al. Different effects of bile acids, ursodeoxycholic acid and deoxy-cholic acid, on cell growth and cell death in human colonic adenocar-cinoma cells // Int. J. Mol. Med. – 2005. – Vol. 16. – P. 729–733.
16. *Stollte M., Eidt S.* Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of Helicobacter pylori-induced gastritis // Z. Gastroenterol. – 1992. – N 30. – P. 846–850.

НАРУШЕНИЯ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭРОЗИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЁЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

А. С. Свинцицкий, Г. А. Соловьёва (Киев)

В статье приведены сравнительные данные изучения моторно-эвакуаторной функции желудка в трёх группах больных: с эрозиями желудка при заболеваниях желчевыводящих путей, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, хроническом гастритом. Показано, что у больных с эрозиями желудка при заболеваниях желчевыводящих путей при гастросцинтиграфии регистрируют показатели, характеризующие замедление моторно-эвакуаторной функции желудка, его гипотонус. В этой группе высокая частота дуоденогастрального рефлюкса (85,9 %).

Ключевые слова: эрозии желудка при заболеваниях желчевыводящих путей, моторно-эвакуаторные нарушения, дуоденогастральный рефлюкс.

DISTURBANCES OF MOTOR FUNCTCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRIC EROSIONS AND BILIARY TRACT DISEASE

A. S. Svinthicky, G. A. Solovyova (Kiev)

National Medical University, “Oberig” clinic

Article dwells on comparison data about motor function of the stomach in the three groups of patients: with gastric erosions and biliary tract diseases, duodenal ulcer disease, chronic gastritis. It is shown, that patients with gastric erosions and biliary tract diseases are characterized by slower evacuation function of the stomach, hypotonus of the stomach. Frequency of duodenal reflux in this group of patients is very high (85,9 %).

Key words: gastric erosions and biliary tract disease, motor-evacuation disturbances, duodenal reflux.

УДК 616.34–002.7–053.2–07 Поступила 04.05.2012

Н. И. ЗРЯЧКИН, Т. К. ЧУДАКОВА, Т. Н. БУЧКОВА

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ТЯЖЁЛОЙ ФОРМОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» <nizryach@yandex.ru>

Обследовано 55 детей с острой кишечной инфекцией (ОКИ) тяжёлой формы в возрасте от 3 мес до 7 лет, из них у 37 больных с ацетонемическим синдромом (АС) и у 18 – без ацетонемического синдрома установлено, что развитие АС у детей с ОКИ тяжёлой формы усложняет течение заболевания. У детей с ОКИ и АС продолжительность основных симптомов интоксикации в 1,2–1,5 раза дольше по сравнению с детьми, больными ОКИ без АС.

Ключевые слова: ацетонемический синдром, острая кишечная инфекция, дети.

Введение. Ацетонемический синдром (АС) – совокупность симптомов, обусловленных повышенным содержанием в крови кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная и γ-оксимасляная кислота), продуктов неполного окисления жирных кислот – кетонемией, накоплением кетоновых тел в тканях и кетонурией, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза [3, 5, 8].

Выделяют первичный и вторичный АС [3, 5, 6, 8]. К первичным ацетонемическим состояниям относят синдром циклической рвоты конституционного происхождения (нервно-артритический диатез). Первичный АС встречается у 4–6 %

© Н. И. Зрячкин, Т. К. Чудакова, Т. Н. Бучкова, 2012

детей в возрасте от 1 до 12–13 лет [3, 5]. В последнее время отмечается увеличения частоты первичного АС у детей до 8 % [5, 8]. АС часто рецидивирует у детей и в дальнейшем возможно развитие подагры, мигрени, обменного артрита, интерстициального нефрита, нефрокальциноза, сахарного диабета типа 2 и метаболического синдрома [4–6].

Вторичный АС возникает при инфекционных, эндокринных, нервных и соматических заболеваниях [3, 4, 8].

Клиническими проявлениями АС считают повторную рвоту; беспокойство и возбуждение, сменяющиеся вялостью, слабостью, сонливостью; гемодинамические нарушения; спастический абдоминальный синдром; появление в моче, рвотных массах и выдыхаемом воздухе запаха ацетона; снижение диуреза и изменение цвета мочи до насыщенного жёлтого [3, 6, 8].

Лабораторными критериями АС служат кетонемия и кетонурия, метаболический ацидоз, гипогликемия, гиперхолестеринемия, бета-липопротеинемия, гипохлоремия, умеренный лейкоцитоз, нейтрофилёз и повышение СОЭ [5, 7, 8].

В отечественной и зарубежной литературе большое внимание уделяют первичному АС и имеются лишь единичные данные об этиолигии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении вторичного АС у детей.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные показатели ацетонемического синдрома у детей с тяжёлой формой острой кишечной инфекции.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное наблюдение за 85 детьми в возрасте от 3 мес до 7 лет. Из них 55 больных с тяжёлой формой острой кишечной инфекции (ОКИ), с синдромом гастроэнтерита. В возрасте до 1 года было 15 (27,3%) больных, в возрасте 1–3 лет – 31 (56,4 %) и 3–7 лет – 9 (16,3 %); мальчиков – 33 (60 %) и девочек – 22 (40 %). Этиологический диагноз был подтвержден в 35 (63,6 %) случаях обнаружением антигенов ротавируса в кале методом ИФА, в 20 (36,4 %) этиология острого гастроэнтерита не установлена.

Всех обследованных разделили на три группы. Больные были разделены на две группы для изучения клинических особенностей и влияния метаболических нарушений на продолжительность основных симптомов заболевания: I группа – 37 больных с ОКИ и АС и II группа – 18 больных с ОКИ без АС. Контрольную (III) группу составили 30 здоровых детей того же возраста; мальчиков – 15 (50 %), девочек – 15 (50 %).

Из лабораторных методов использовали общеклинические (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови); изучали показатели эндогенной интоксикации (МСМ крови скрининговым методом на спектрофотометре) [2]; лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по формуле, предложенной Я. Я. Кальф-Калифом [1]; исследовали циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), С-реактивный белок (СРБ) полуколичественным методом; показатели кислотно-основного состояния (КОС) капиллярной крови на газовом анализаторе Ciba-Corning-288.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета электронных таблиц Microsoft Excel 7.0 и графического редактора Microsoft Graf 5.0. Степень достоверности различий оценивали путём расчёта *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Все больные были госпитализированы в стационар в тяжёлом состоянии на (3,28 ± 0,37) сутки от начала заболевания.

Из 15 детей первого года жизни на искусственном вскармливании находилось 13 (86,7 %), на естественном – 2 (13,3 %).

Из 46 детей раннего возраста у 42 (91,3 %) выявлен изменённый преморбидный фон: перинатальное поражение ЦНС – у 11 (23,9 %), экссудативно-катаральный диатез – у 11 (23,9 %), анемия – у 10 (21,7 %), нервно-артритический диатез – у 4 (8,7 %), паратрофия – у 4 (8,7%), гипотрофия – у 2 (4,4 %). Лишь у 4 (8,7 %) детей раннего возраста преморбидный фон не был изменён. Группу часто болеющих составили 15 (27,3 %) детей.

Кишечные инфекции в анамнезе выявлены у 6 (10,9 %) детей, предшествующая ОРВИ – у 5 (9,1 %), предшествующий бронхит или пневмония – у 2 (3,6 %).

Таким образом, развитию тяжёлой формы острой кишечной инфекции у детей способствовали искусственное вскармливание у детей первого года жизни, изменённый преморбидный фон у детей раннего возраста и поздние сроки госпитализации больного.

У всех больных заболевание начиналось остро с появления симптомов гастроэнтерита. Жидкий стул с первого дня заболевания имел энтеритный характер с частотой от 10 до 25 раз в сутки, сопровождался метеоризмом. Рвота наблюдалась у всех больных. Повторная рвота до 5 раз выявлена у 28 (50,9 %) больных, многократная рвота – у 27 (49,1 %).

У всех больных отмечались симптомы интоксикации: вялость, повышение температуры тела, гемодинамические нарушения. У 18 (32,7 %) больных вялость сменялась двигательным возбуждением, у 2 (3,6 %) выявлены симптомы нейротоксикоза: положительные менингеальные симптомы, кратковременное нарушение сознания и судорожный синдром.

При поступлении у всех больных выявлены симптомы нарушения микроциркуляции: бледность кожи – у 100 %, цианоз носогубного треугольника – у 48 (87,3 %), акроцианоз – у 9 (16,4 %) и мраморный рисунок кожи – у 31 (56,4 %). Изменения сердечно-сосудистой системы (тахикардия и приглушенность тонов сердца) сохранялись у больных до (4,50 ± 0,37) сут.

У всех детей наблюдались симптомы эксикоза II–III степени: жажда, сухость слизистых оболочек и кожи, снижение тургора тканей и диуреза.

У 37 (67,3 %) детей выявлен АС, клиническими проявлениями которого были повторная рвота, отказ от еды, вялость, сонливость, снижение диуреза и появление запаха ацетона изо рта.

Частота появления АС прямо зависела от возраста больного. В возрасте до 1 года АС диагностирован у 20 % детей, в возрасте 1–3 лет – у 83,9 % и в возрасте 3–7 лет – у 88,9 %.

В табл. 1 приведена продолжительность клинических симптомов в изучаемых группах.

Таблица 1. **Продолжительность клинических симптомов у больных в изучаемых группах**, дни ($M \pm m$)

Симптом	Группа	
	I (n = 37)	II (n = 18)
Гипертермия	2,75 ± 0,16	3,33 ± 0,20
Анорексия	4,25 ± 0,32*	2,83 ± 0,20
Рвота	2,25 ± 0,10*	1,50 ± 0,15
Вялость	5,37 ± 0,27*	3,83 ± 0,21
Тахикардия	3,25 ± 0,20	2,67 ± 0,14
Синдром диареи	4,87 ± 0,15*	5,83 ± 0,10

* Различия достоверны между показателями I и II групп ($P < 0,05$).

Из табл. 1 видно, что у больных I группы продолжительность основных симптомов интоксикации была в 1,2–1,5 раза больше по сравнению с таковыми у больных II группы: вялость – на 1,5 сут, анорексия – на 1,4 сут, рвота – на 0,8 сут ($P < 0,05$). Продолжительность синдрома диареи была на 0,9 сут больше у больных II группы ($P < 0,05$). Продолжительность гипертермии и тахикардии в группах сравнения не имела достоверных различий ($P > 0,05$).

В табл. 2 приведена продолжительность тяжёлого состояния и средней тяжести и сроков лечения больных в изучаемых группах.

Таблица 2. **Зависимость продолжительности сроков лечения от тяжести состояния больных в изучаемых группах** ($M \pm m$)

Продолжительность, дни	Группа	
	I (n = 37)	II (n = 18)
Тяжёлое состояние	4,37 ± 0,21*	3,67 ± 0,11
Состояние средней тяжести	4,0 ± 0,2	3,23 ± 0,24
Эксикоз	1,55 ± 0,14	1,92 ± 0,04
Инфузионная терапия	4,37 ± 0,25*	3,33 ± 0,10
Стационарное лечение	8,85 ± 0,28*	7,38 ± 0,18

* Различия достоверны между показателями I и II групп ($P < 0,05$).

Как видно из табл. 2, у больных I группы продолжительность тяжёлого состояния была больше на 0,7 сут по сравнению с больными II группы, стационарного лечения – на 1,5 сут, инфузионной терапии – на 1 сут ($P < 0,05$). Продолжительность эксикоза и состояния средней тяжести не имела статистически достоверных различий в группах сравнения ($P > 0,05$).

У всех детей при поступлении и на 5–6-й день лечения исследовали лабораторные показатели эндогенной интоксикации и ежедневно определяли кетоновые тела в моче и показатели КОС.

У 56 % больных наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (более 10 % палочкоядерных лейкоцитов), лейкоцитоз (более $10 \cdot 10^9$ в 1 л) – у 29,9 %, лейкопению ($< 4 \cdot 10^9$ в 1 л) – у 25,4 %, гипоксемию ($pCO_2 < 32$ мм рт. ст.) – у 23,6 %. У 35 % больных отмечалось повышение уровня мочевины крови до (8,39 ± 0,27) ммоль/л. У 37 (67,3 %) больных с острой кишечной инфекцией выявлена кетонурия (более 10 ммоль/л) ($P < 0,05$).

В табл. 3 приведены лабораторные показатели эндогенной интоксикации у детей изучаемых групп при поступлении.

Таблица 3. **Лабораторные показатели эндогенной интоксикации у детей изучаемых групп** ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	I (n = 37)	II (n = 18)	III (контрольная) (n = 30)
	При поступлении		
МСМ крови, опт. ед.	0,45 ± 0,01*	0,37 ± 0,01**, ***	0,24 ± 0,02
ЛИИ, усл. ед.	4,52 ± 0,53*	3,89 ± 0,15**	0,80 ± 0,40
ЦИК, ед. опт. пл.	254,16 ± 10,29*	230,14 ± 7,20**	80,12 ± 8,54
СРБ, мг/л	18,60 ± 2,30*	15,70 ± 1,40**	5,80 ± 0,20
pH	7,24 ± 0,01*,**	7,38 ± 0,03	7,37 ± 0,02
BE, ммоль/л	–15,72 ± 1,77*,**	1,80 ± 0,45	1,2 ± 0,5
	На 5–6-й день стационарного лечения		
МСМ крови, опт. ед.	0,29 ± 0,01*	0,26 ± 0,01	0,24 ± 0,02
ЛИИ, усл. ед.	0,79 ± 0,15	0,77 ± 0,12	0,80 ± 0,40
ЦИК, ед. опт. пл.	90,14 ± 6,20	100,14 ± 9,35	80,12 ± 8,54
СРБ, мг/л	5,72 ± 0,31	5,85 ± 0,40	5,80 ± 0,20

* Различия достоверны между показателями I группы при поступлении и контрольной группы ($P < 0,05$).
** Различия достоверны между показателями II группы при поступлении и контрольной группы ($P < 0,05$).
*** Различия достоверны между показателями I и II групп при поступлении ($P < 0,05$).

При поступлении у больных обеих групп выявлено статистически достоверное увеличение уровня МСМ крови, ЛИИ, ЦИК, СРБ по сравнению с контролем ($P < 0,05$) (см. табл. 3).

У больных I группы наблюдалось наибольшее увеличение уровня МСМ крови – (0,45 ± 0,01) опт. ед., что в 1,9 раза превышало этот уровень в контрольной группе ($P < 0,05$). Уровень МСМ крови больных I группы статистически достоверно отличался от уровня у больных II группы ($P < 0,05$) (см. табл. 3).

У больных I группы установлено увеличение показателей ЛИИ до (4,52 ± 0,53) усл. ед. (в 5,6 раза больше по сравнению с контролем; $P < 0,05$), ЦИК – до (254,16 ± 10,29) опт. ед. крови (в 3,2 раза больше по сравнению с контролем; $P < 0,05$) и СРБ – до (18,6 ± 2,3) опт. ед. (в 3,2 раза больше по сравнению с контролем; $P < 0,05$). Не выявлено достоверных различий у больных в группах сравнения по показателям ЛИИ, ЦИК, СРБ ($P > 0,05$) (см. табл. 3).

У больных с острой кишечной инфекцией и АС при поступлении (см. табл. 3) наблюдалось изменение показателей КОС в виде декомпенсированного метаболического ацидоза: снижение pH до 7,24 ± 0,01 и BE до (15,72 ± 1,77) ммоль/л ($P < 0,05$) (см. табл. 3).

При острой кишечной инфекции и АС установлена статистически достоверно высокая отрицательная корреляционная связь между показателями МСМ и pH крови ($r = -0,84$) ($P < 0,001$): чем ниже значение pH крови, тем выше показатель МСМ.

На 5–6-й день стационарного лечения (см. табл. 3) установлено снижение уровня МСМ крови всех больных, но у детей I группы этот показатель не достигал контрольного значения ($P < 0,05$). Показатели ЛИИ, ЦИК, СРБ снижались до нормы у всех обследованных ($P > 0,05$) (см. табл. 3).

У 37 детей I группы продолжительность АС не зависела от возраста и составила у больных в возрасте до 1 года (3,3 ± 0,2) сут, 1–3 лет – (3,4 ± 0,3) сут, в возрасте 3–7 лет – (3,34 ± 0,23) сут ($P > 0,05$).

Выводы. 1. Развитие АС у детей с острой кишечной инфекцией усложняет течение заболевания. 2. У детей с острой кишечной инфекцией и АС продолжительность основных симптомов интоксикации в 1,2–1,5 раза больше по сравнению с таковыми у детей с острой кишечной инфекцией без АС. 3. У детей с острой кишечной инфекцией и АС установлена статистически достоверно высокая отрицательная корреляционная связь между показателями pH крови и эндогенной интоксикации (МСМ крови) ($r = -0,84$; $P < 0,001$): чем ниже значение pH крови, тем выше показатель МСМ.

Список литературы

1. *Васильев В. С., Комар В. И.* Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине // Здравоохранение Белоруссии. – 1983. – № 2. – С. 38–40.
2. *Габриэлян Н. И., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А.* Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации. – М., 1985. – 19 с.
3. *Геориянц М. А., Корсунов В. А., Шилова Е. В.* Недиабетические кетоацидозы в детском возрасте: клиника, диагностика и инфузионная терапия: Метод. рекомендации. – К., 2006. – 23 с.
4. *Дука Е. Д., Недава О. А., Сапа Н. Б.* Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом // Здоровье ребёнка. – 2011. – № 3. – С. 67–71.
5. *Квашина Л. В., Евграфова Н. Б.* Нейроартритическая аномалия конституции, нарушения пуринового обмена и ацетонемический синдром у детей // Доктор. – 2003. – № 3. – С. 79–82.
6. *Лебедькова С. Е., Япаров Д. Ш., Говорун З. А., Масленникова Г. П.* Характеристика изменений сердечно-сосудистой системы у детей с первичным (идиопатическим) ацетонемическим синдромом // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 3. – С. 37–41.
7. *Лукьянчиков В. С.* Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический аспект // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 23. – С. 4–12.
8. *Сенаторова А. С., Осипенко Е. В.* Ацетонемический синдром у детей // Здоровье ребёнка. – 2007. – № 5. – С. 8–17.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА АЦЕТОНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ФОРМОЮ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Н. І. Зрячкін, Т. К. Чудакова, Т. Н. Бучкова (Саратов)

Обстежено 55 дітей з гострою кишковою інфекцією (ГКІ) тяжкої форми у віці від 3 міс до 7 років; з них у 37 хворих був ацетонемічний синдром (АС), у 18 – без АС. Встановлено, що розвиток ацетонемічного синдрому у дітей з ГКІ тяжкої форми ускладнює перебіг захворювання. У дітей з ГКІ і АС тривалість основних симптомів інтоксикації в 1,2–1,5 раза довша порівняно з дітьми, хворими на ГКІ без АС.

Ключові слова: ацетонемічний синдром, гостра кишкова інфекція, діти.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE ACETONEMICAL SYNDROME IN CHILDREN WITH SEVERE ACUTE INTESTINAL INFECTION

N. Zryachkin, T. K. Chudakov, T. N. Buchkova (Saratov, Russia)

GBOU VPO “Saratov State Medical University them. V. I. Razumovsky”

A total of 55 children suffering from acute intestinal infection severe in age from 3 months to 7 years; of these, 37 patients with atsetonemicheskim syndrome (AS). Found that the development AS in children with acute intestinal infections severe, aggravate the disease. In children with acute intestinal infection with the syndrome, the duration of atsetonemicheskim main symptoms of intoxication in the 1,2–1,5 times longer than those of children suffering from acute intestinal infection without atsetonemicheskogo syndrome.

Key words: atsetonemichesky syndrome, an acute intestinal infection, and children.

УДК 616.155.194.8+615.814.1 Поступила 23.04.2012

Л. А. ПЕСОЦКАЯ, И. В. ЕВСТИГНЕЕВ, Е. А. БОБРОВА, В. П. МАЛЫЙ, О. Н. КАПШУЧЕНКО, В. Н. ВЯЗОВСКАЯ

КИРЛИАНОГРАФИЯ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» Минздрава Украины,
ГУ «Дорожная клиническая больница на ст. Днепропетровск»,
городская клиническая больница № 11 <Pesotskaya23@mail.ru>

В статье приведены данные о зависимости эффективности терапии больных железодефицитной анемией с гастродуоденальной патологией и хеликобактерным инфицированием от её объёма. У больных, получавших препараты железа и антихеликобактерную терапию, показатели красной крови имели тенденцию к значительному повышению, с длительной компенсацией анемии по сравнению с группой лиц, не принимавших антибактериальной терапии. Как экспресс-метод выявления возможного инфицирования предложена кирлиан-диагностика пальцев рук. Признаками высокой вероятности инфицирования является интоксикация в гастродуоденальной зоне, секторе живота и толстой кишки.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, гастропатология, кирлианография.

Введение. Железодефицитное состояние и анемия довольно часто наблюдаются при патологии пищеварительного канала. Причиной их чаще всего является хроническая кровопотеря при язвенно-эрозивных процессах в желудке и двенадцатиперстной кишке, нарушение всасываемости железа и витаминов, связанное с явлениями атрофии слизистой оболочки (СО) желудка. В последнее время установлена тропность к железу Helicobacter (H.) pylori [8].

© Л. А. Песоцкая, И. В. Евстигнеев, Е. А. Боброва, В. П. Малый, О. Н. Капшученко, В. Н. Вязовская, 2012

Патологический процесс развивается после срыва компенсаторных реакций адаптации. Своевременная их оценка позволяет предупредить или назначить терапию, адекватную физиологическому состоянию организма.

В ранее опубликованных нами работах по изучению биоэнергетики человека была показана целесообразность использования для этого экспресс-метода визуализации свечения пальцев рук человека (эффект Кирлиан) на рентгеновской плёнке при помещении их в поле высокого напряжения [1, 7].

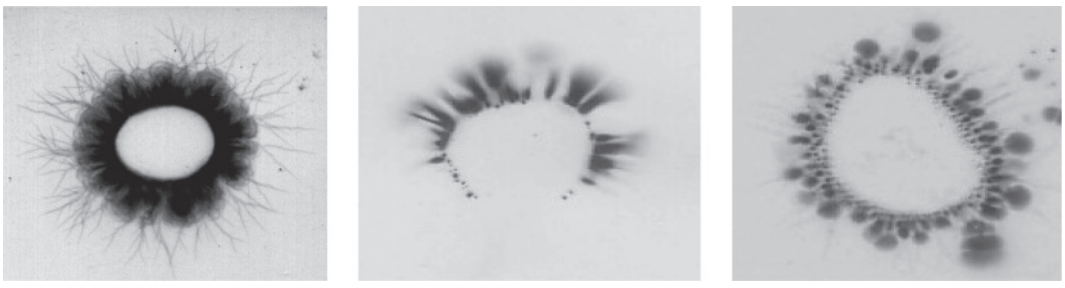
Ранее нами при изучении кирлианограмм пальцев рук и ног у больных язвенной болезнью в неактивной фазе были выявлены достоверно значимые в сравнении с контрольной группой дефекты в секторах сосудистой системы, толстой кишки, поджелудочной железы, связанные с патогенезом заболевания и не у всех больных восстанавливающиеся в фазе клинической ремиссии [6].

Кирлианография позволяет визуализировать тонкие механизмы квантовых соотношений биохимических реакций, связанных со структурой клеток и тканевой организацией. Взаимосвязь между ними была установлена А. Гурвичем [2] и в дальнейшем изучалась современными исследователями [3, 5].

Цель исследования – изучить возможности кирлианографии в выборе адекватной терапии больных железодефицитной анемией (ЖДА) с патологией гастродуоденальной зоны.

Материалы и методы. Сравнивали клинико-гематологические данные у больных ЖДА на фоне язвенной болезни или хронического атрофического гастрита (ХАГ) с установленным хеликобактерным инфицированием: I группа – 15 лиц, которым проводили комплексную терапию препаратами железа и антихеликобактерную, II группа – 16 больных, леченных только препаратами железа. Полученные результаты сравнили с таковыми у больных с такой же патологией без проведения диагностического теста (III группа – 32 чел.) и соответственно не получавших антихеликобактерной терапии. У больных I и II групп преобладала язвенная болезнь (60 и 70 % соответственно). В III группе чаще выявляли атрофический гастрит (80 %). В группы не были включены больные с другой гастроэнтерологической патологией, а также менструальной или донорской кровопотерей. У лиц III группы проведено кирлианографическое исследование пальцев рук на рентгеновской плёнке. Использовали прибор «РЕК 1», разработанный Украинским НИИ технологий машиностроения (Днепропетровск) [4].

При инфицировании СО желудка H. pylori, как и при любом другом бактериальном воспалении, активизируется неспецифическая иммунологическая реакция, развиваются местный стресс и интоксикация. На кирлианографическом снимке пальцев рук в зонах патологии появляются выпадения стримеров или дополнительные точечные выбросы энергии соответственно [1, 9] (рисунок). Эти параметры использовали для статистической обработки данных кирлианограмм.



а *б* *в*

Примеры дефектов на кирлианограмме у больных с язвенной болезнью и анемией:
а – норма; *б* – выпадение стримеров; *в* – точечная интоксикация

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «Ексел».

Результаты и их обсуждение. Показатели периферической крови до и после лечения у больных всех групп преведены в табл. 1.

Таблица 1. **Показатели периферической крови у больных железодефицитной анемпей**

Показатель	Группа					
	I		II		III	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Hb, г/л	89,2	124,8	88,5	111,2	86,8	106,6
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ в 1 л	3,17	3,97	3,16	3,30	2,93	3,53
Цветовой показатель	0,84	0,94	0,84	1,01	0,88	0,91
Ретикулоциты, %	0,2	1,18	0,2	0,74	1,54	0,93
Сывороточное железо	8,4		7,7		8,4	

Хотя статистически достоверных различий между показателями сравниваемых групп не выявлено, возможно из-за их малочисленности, отмечались определённые тенденции.

В частности, из приведённых показателей красной крови у больных ЖДА на фоне язвенной болезни или атрофического гастрита с инфицированием H. pylori более эффективным оказалось комплексное лечение препаратами железа и антибактериальная терапия, согласно стандарту лечения. Амбулаторное наблюдение за такими больными показало более стойкий терапевтический эффект после выписки из стационара. Как правило, у них при отсутствии кровотечения повторно анемия не развивалась, в отличие от группы больных, леченных только препаратами железа. У 40 % из них в течение 2 лет регистрировали анемию разной степени тяжести.

Обращает на себя внимание более высокий цветовой показатель у больных II группы после лечения по сравнению с лицами, получавшими комплексную терапию. Как известно, при атрофическом гастрите, который выявлен у 20–30 % лиц обеих групп, отмечаются признаки мегалобластной анемии с повышенным цветовым показателем. Видимо, антихеликобактерная терапия, влияя на причину гастропатологии, улучшает функциональное состояние СО желудка, в частности всасывание цианокобаламина (вит. B_{12}). Улучшение эритропоэза при этом проявляется нормохромной анемией у больных II группы.

У лиц III группы (преимущественно с ХАГ), леченных препаратами железа, наблюдался самый низкий уровень гемоглобина по сравнению с другими группами. Это свидетельствует о значительном количестве больных, инфицированных H. pylori, что указывает на необходимость проведения им антибактериальной терапии. В подтверждение последнего свидетельствуют результаты их кирлианограмм в сравнении с результатами исследований, проведённых нами ранее у больных язвенной болезнью с хеликобактерной инфекцией [6]. Статистически достоверных различий между ними не было выявлено. Следовательно, кирлианография достаточно информативно отражает дезадаптацию организма к бактериальному инфицированию.

Таблица 2. **Дефекты в короне кирлиан-свечения пальцев рук у больных железодефицитной анемией с патологией гастроэнтерологической зоны**

Сектор в короне кирлиановского свечения пальцев рук	Больные язвенной болезнью и H. pylori, %	Больные атрофическим гастритом (III группа)
Интоксикация		
генерализованная	33	43
толстая и прямая кишка	75	68
зона живота	25	44
гастродуоденальная зона	13	18

Выводы. 1. Выявление признаков местного стресса и эндогенной интоксикации на кирлианограммах больных ЖДА с гастродуоденальной патологией позволяет предположить бактериальное инфицирование. 2. Кирлианографию можно использовать как экспресс-метод в практике семейного врача для выявления дезадаптации организма к бактериальному инфицированию с целью проведения своевременной профилактики или адекватного лечения.

Список литературы

1. А.с. 106401 СССР, МКИЗ В 03 G 41/00. Способ фотографирования объектов в токах высокой частоты / С. Д. Кирлиан, В. Х. Кирлиан (СССР). – № 422820; Заявл. 05.09.1949 г.; Опубл. 01.01.1957 г.; Бюл. № 1.
2. *Гурвич А. Г.* Принципы аналитической биологии и теории клеточных полей. – М.: Наука, 1991. – 250 с.
3. *Корпачёв В. В.* Фундаментальные основы гомеопатической фармакотерапии . – К.: Четверта хвиля, 2005. – 296 с.
4. *Народна* і нетрадиційна медицина України. – К., 2003. – Вип. 1. – С. 26.
5. *Некрасов В. А.* История представлений о тонком (биологическом) поле человека. 2005 г. http://www.antipole.ru/art/01/.
6. *Пісоцька Л. А., Кришень П. Ф., Найдьон Л. І.* Досвід використання методу кірліанграфії в профоглядах на промислових підприємствах // Тези та доп. ювіл. міжнар. конф. «Інтегративна медицина» (Київ, 29 трав. 2010 р.). – К., 2010. – С. 104–107.
7. *Пісоцька Л. А., Третяк Н. М., Гайдукова С. М.* Застосування методу кірліан-графічної оцінки функціонального стану організму людини для встановлення інтоксикації та ступеня адаптації організму до неї: Метод. рекомендації. – К., 2006. – 15 с.
8. *Цемерман Я. С.* Гастродуоденальные заболевания и H. pylori-инфекция: общее обозрение проблемы // Клин. медицина. – 2009. – № 5. – С. 9–15.
9. *Mandel P.* Energetishe Terminalpunkt-Diagnos. – FRG, ESSEN. – 1983. – 199 p.

КІРЛІАНОГРАФІЯ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ У ХВОРИХ З ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Л. А. Пісоцька, І. В. Євстигнєєв, О. О. Боброва, В. П. Малий, О. М. Капшученко, В. М. В'язовська (Дніпропетровськ)

У статті наведено дані про залежність ефективності терапії хворих на залізодефіцитну анемію з гастродуоденальною патологією та хелікобактерною інфекцією від її обсягу. У хворих, які приймали препарати заліза і антихелікобактеру терапію, показники рівня гемоглобіну й еритроцитів крові мали тенденцію до збільшення, з тривалою компенсацією анемії порівняно з групою осіб, які не отримували антибактеріальної терапії. Експрес-методом для визначення бактеріального інфікування може бути кірліан-діагностика пальців рук. Ознаками високої достовірності бактеріального інфікування є інтоксикація в гастродуоденальній зоні, секторах живота і товстої кишки.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, гастропатологія, кірліанографія.

KIRLIANOGRAPHY USED TO TREAT PATIENTS WHO ARE SUFFERING FROM IRON-DEFICIENCY ANEMIA WITH GASTROENTEROLOGICAL PATHOLOGY

L. A. Pesotskaya[1], I. V. Evstigneev[1], E. A. Bobrova[1], V. P. Malyj[2], O. N. Kapshuchenko[3], V. N. Vyazovskaya[3] (Dnipropetrovsk)

[1] Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,
[2] Road Clinical Hospital Art. Dnepropetrovsk, [3]City Clinical Hospital № 11

The data given below show the efficiency of the therapy of the patients suffering from iron-deficiency anemia with gastroenterological pathology and helicobacter infection. The indicators of red blood of the patients from the group where they had been treated with medicine containing iron and antihelicobacterial therapy had a tendency to be higher with a prolonged compensation of anemia in comparison with the group of the patients who had not had antibacterial therapy. Finger kirlian-diagnostics was offered as an express-method to identify a possible infection. The feature of a high probability of infection is intoxication in gastroduodenal zone, abdomen area and a colon.

Key words: iron-deficiency anemia, gastropathology, kirlianography.

УДК 616.35-036.1-053.2 Поступила 22.03.2012

В. Н. БУРЯК, П. А. БЕССАРАБ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней (зав. – проф. В. Н. Буряк) Донецкого национального медицинского университета <ravil@interdon.net, polina-bessarab@mail>

В статье обсуждаются клинические проявления синдрома раздражённого кишечника у детей. Констатировано, что основной симптом – абдоминальная боль – сочетается с психопатологической симптоматикой в виде различных неврозоподобных расстройств, что обусловливает обязательный учёт при разработке терапевтических мероприятий у данного контингента больных.

Ключевые слова: клинические проявления, дети, синдром раздражённого кишечника.

В структуре патологии органов пищеварительного канала у детей особую актуальность имеет синдром раздражённого кишечника. Его распространённость среди детского населения составляет 20–22 % [21, 37, 40, 47] с превалированием данной патологии у девочек [14, 39, 44, 52]. Так, соотношение детей женского и мужского пола в настоящее время составляет 2–4:1 [13, 15, 21, 39, 43, 44]. Необходимо отметить, что в настоящее время не выяснен ряд патогенетических механизмов данной патологии, что характерно прежде всего для детского возраста [6, 40, 42].

С современных позиций синдром раздражённого кишечника рассматривают как общее дисрегуляторное заболевание, дистальным проявлением которого считают функциональные изменения секреции и моторики кишечника [43, 48]. Ряд исследователей [2, 23, 30] рассматривают синдром раздражённого кишечника как стадийное заболевание с вовлечением всех составляющих диффузной нейроэндокринной системы кишечника, APUD-системы, что приводит к срыву физиологической регуляции процессов клеточного обновления с последующим возникновением и прогрессированием структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки.

Известно, что диагноз синдрома раздражённого кишечника является «диагнозом исключения», при установлении которого исключают так называемые симптомы тревоги, включающие немотивированную потерю массы тела, ночную симптоматику, лихорадку, образования в брюшной полости, изменения в статусе (гепато- и спленомегалия), кровь в кале, лейкоцитоз, анемию, увеличение скорости оседания эритроцитов, изменения в биохимических показателях крови [1, 2, 27, 31].

Клинические проявления синдрома раздражённого кишечника нередко могут сочетаться с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или функциональной диспепсии [7, 28, 34]. В частности, по данным О. В. Решетникова и соавт. [29], сочетанные проявления этого синдрома и функциональных диспепсических расстройств встречаются в 12 % случаев. При этом не исключена вероятность того, что функциональная диспепсия может быть начальной стадией синдрома раздражённого кишечника [11, 20, 29].

Основным диагностическим признаком данного синдрома является абдоминальная боль [12, 24], которая лишь у 5–10 % детей была обусловлена органической патологией [13]. Локализация боли у подавляющего большинства больных с синдромом раздражённого кишечника связана с околопупочной, правой и левой

© В. Н. Буряк, П. А. Бессараб, 2012

подвздошными областями [4, 25, 32, 40]. Как правило, дети связывают появление болевых абдоминальных ощущений с дефекацией [21, 24, 26]. При этом болевые абдоминальные ощущения практически во всех случаях усиливаются перед актом дефекации и ослабевают или исчезают после неё или после отхождения газов [22]. Патогномоничным для данного синдрома является отсутствие боли в ночное время [10, 13, 18, 49].

Следует остановиться на так называемом синдроме селезёночной флексуры, проявляющемся болевыми ощущениями в области селезёночного изгиба (флексура толстой кишки) вследствие скопления в данной области газов [33]. При этом боль может проецироваться на левую переднюю часть грудной клетки, симулируя тем самым кардиальную патологию [50].

Частым симптомом синдрома раздражённого кишечника является метеоризм [22, 27], который при этом редко сочетается с урчанием в животе [8].

Необходимо отметить, что у значительной части больных с данной патологией наблюдается разнообразная внекишечная симптоматика со стороны опорно-двигательного аппарата в виде боли в поясничной области, миалгии, артралгии, со стороны мочеполовой системы – никтурия, императивные позывы на мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, а также кардиалгия, похолодание конечностей, неудовлетворённость вдохом, сонливость, бессонница и др. [13, 19, 20]. Примерно у половины больных с синдромом раздражённого кишечника, как правило, наблюдаются ситуационно обусловленные психоневротические расстройства, такие как депрессия, тревожный синдром, фобия, истерия, панические атаки, ипохондрия, синдром соматизации [5, 9, 11]. Более чем у половины больных с синдромом раздражённого кишечника гастроэнтерологические жалобы манифестируют на фоне уже сформировавшейся психической патологии [3, 9, 35, 41, 51]. Лица с данным синдромом, как правило. реагируют на стрессовые ситуации обострением гастроэнтерологической и психопатологической симптоматики [38, 46]. Одними из часто встречающихся нарушений эмоциональной сферы у этих больных являются непсихотические психические расстройства, проявляющиеся различными неврозоподобными вариантами в виде тревоги или опасности, источник которых неизвестен или нераспознаваем, непременно сопровождающиеся выраженными вегетативными компонентами, такими как реакция зрачков, учащённое дыхание, бессонница, сухость во рту, колебание артериального давления, повышение или снижение аппетита, гипервентиляция, дизурия [16, 17, 36, 41, 45]. Изученная с помощью психометрических тестов «внутренняя картина болезни» при синдроме раздражённого кишечника в детском возрасте характеризуется преимущественно дезадаптированным поведением с преобладанием неврастенического, эгоцентрического и тревожного типов отношения к ней [16, 39].

Таким образом, сложные патогенетические механизмы синдрома раздражённого кишечника у детей реализуются в многообразие его клинических проявлений. Главной особенностью последних является сочетание основного симптома абдоминальной боли с психопатологической симптоматикой в виде различных неврозоподобных расстройств, что обусловливает обязательный его учёт при разработке терапевтических мероприятий у данного контингента больных.

Список литературы

1. *Ардатская М. Д.* Синдром раздражённого кишечника: современное состояние вопроса, стандарты диагностики и лечения // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 3. – С. 31–37.
2. *Белоусов Ю. В., Белоусова О. Ю.* Синдром раздражённого кишечника у детей – диагноз исключения или компромисса? // Здоровье ребёнка. – 2008. – Вып. 15, № 6. – С. 106–109.
3. *Брязгунов И. П.* Психосоматика у детей. – М.: Психотерапия, 2009. – 480 с.
4. *Гриневич В. Б., Голофеевский В. Ю., Сас Е. И.* и др. Перспективы терапии болевой формы синдрома раздражённого кишечника // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 108–111.
5. *Дворецкий Л. И.* Соматоформные расстройства в практике терапевта // Рус. мед. журн. – 2002. – Вып. 19, № 10. – С. 167–171.

6. *Дорофеев А. Э.* Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта: Учеб. пособие / Под ред. проф А. Э. Дорофеева. – Донецк: Норд-Пресс, 2009. – 366 с.
7. *Запруднов А. М., Григлобев Г. И.* Современные особенности подростковой гастроэнтерологии // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 6–13.
8. *Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И., Шаргород И. И.* и др. Синдром раздражённого кишечника: современные аспекты диагностики и лечения: Учеб. пособие / Под ред. Т. Д. Звягинцевой. – К., 2007. – 60 с.
9. *Иванов С. В.* Синдром раздражённой кишки // Психиатрия и психофармакология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 14–19.
10. *Комаров Ф. И., Райхлин Н. Т., Рапопорт С. И. и др.* Синдром раздражённого кишечника. Клинико-морфологические аспекты при лечении мелаксеном // Клин. медицина. – 2006. – № 11, Т. 84. – С 30–36.
11. *Костенко М. Б.* Синдром раздражённого кишечника: механизм развития, поддержки и принципы коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2000. – 45 с.
12. *Лоранская И. Д.* Синдром раздражённого кишечника – вопросы диагностики и эффективного лечения // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 90–95.
13. *Лук'янова О. М., Шадрін О. Г., Шкіряк-Нижник З. А.* Клініко-епідеміологічна характеристика синдрому подразненого кишечника у дітей молодшого шкільного віку: популяційні дослідження // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 4. – С. 25–27.
14. *Маев И. В., Черемушкин С. В.* Синдром раздражённого кишечника: Учеб.-метод. пособие. – М: Медицина, 2006. – 65 с.
15. *Майданник В. Г.* Болезни органов пищеварения у детей. – К.: Інтертехнодрук, 2010. – 1157 с.
16. *Майчук Е. Ю., Хадзегова Ф. Р., Макарова И. А.* Особенности оценки вегетативного статуса и психоэмоциональных нарушений у больных с синдромом раздражённого кишечника // Мед. помощь. – 2008. – № 5. – С. 36–40.
17. *Мартынов А. И., Макарова И. А., Шилов А. М.* Синдром раздражённого кишечника – патогенетические механизмы // Леч. врач. – 2010. – № 5. – С. 52–56.
18. *Марушко Ю. В.* Можливості корекції функіональних порушень травного каналу у дітей [Електронний ресурс]. – 2008. – Режим доступу: htpp: // medexpert.org.ua /modules/myarticles/article_stroid_204.html.
19. *Можелис Ю. В.* Психопатологические состояния, синдром раздражённого кишечника, микрофлора кишечника и их взаимосвязь // Terra Med. Nova. – 2009. – № 2. – С. 31–32.
20. *Мосієнко Г. П.* Ефективність диференційованих схем комплексної терапії у підлітків з функціональними розладами системи травлення // Укр. мед. альманах. – 2009. – № 2. – С. 12–15.
21. *Мосієнко Г. П.* Особливості вегетативних змін у підлітків з функціональною патологією системи травлення // Перинатология и педиатрия. – 2008. – Вип. 36, № 4. – С. 76–80.
22. *Наумова Е. Л., Бурковская В., Белобродова Э.* и др. Синдром раздражённого кишечника: клинические проявления и лечение // Врач. – 2009. – № 11. – С. 81–84.
23. *Осадчук А. М., Осадчук М. А., Кветной И. М.* Синдром раздражённого кишечника: клинико-морфологические типы // Клин. медицина. – 2007. – № 3. – С. 46–50.
24. *Осипенко М. Ф., Холин С. И., Рыжичкина А. Н.* Хроническая абдоминальная боль и синдром раздражённого кишечника // Леч. врач. – 2011. – № 2. – С. 30–34.
25. *Палій І. Г., Заїка С. В., Прокопчук О. В.* Порушення нормального стану кишкової мікрофлори у хворих з синдромом подразнення товстої кишки та можливості їх корекції // Ліки. – 2007. – № 3–4. – С. 101–107.
26. *Передерий В. Г., Пучков К. С., Чернявский В. В.* и др. Современные аспекты дифференциальной диагностики синдрома раздражённого кишечника // Мистецтво лікування. – 2010. – Вип. 70, № 4. – С. 5–7.
27. *Петров Д. П.* Синдром раздражённого кишечника // Consil. Med. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 52–54.
28. *Полуэктова Е. А.* Лечение синдрома раздражённой кишки: современное состояние проблемы // Рос. мед. вести. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 44–50.
29. *Решетников О. В., Курилович С. А., Симонова Г. И.* и др. Качество жизни при диспепсии и синдроме раздражённого кишечника: популяционное исследование // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 3. – С. 27–31.
30. *Родионова О. Н., Трубина Н. В., Реутова Э. Ю.* и др. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. – 2009. – Вып. 1. – С. 51–57.

31. *Ройтберг Г. Е., Струтинский А. В.* Внутренние болезни. Система органов пищеварения: Учеб. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 560 с.
32. *Свинцицкий А. С., Соловьёва А. Г., Кваченюк Е. Л., Долгая Н. Е.* Дефенорм в лечении синдрома раздражённого кишечника с запором // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 50–51.
33. *Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Скворцова Е. М.* Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздражённой кишки // Гастроэнтерология. Приложение Consil. Med. – 2009. – № 1. – С. 56–59.
34. *Скрипник І. М.* Вибір медикаментозного засобу для лікування обстипаційного синдрому при виразковій хворобі в поєднанні з синдромом подразненого кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Вип. 30, № 4. – С. 4–8.
35. *Ткач С. М.* Антидепрессанты в лечении синдрома раздражённой толстой кишки // Здоров'я України. – 2008. – Вип. 1, № 6. – С. 29–30.
36. *Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А.* Синдром раздражённого кишечника: от патогенеза к лечению // Гастроэнтерология. Приложение Consil. Med. – 2010. – № 1. – С. 48–52.
37. *Утц И. А., Городкова Е. Н.* Синдром раздражённого кишечника у детей // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2006. – № 5. – С. 92–98.
38. *Цветкова Л. Н., Гуреев А. Н., Нечаев Л. В.* Особенности диагностики и лечения синдрома раздражённого кишечника у детей // Вопр. соврем. педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 44–54.
39. *Шадрін О. Г.* Діагностика синдрому подразненого кишечника у дітей // Укр. бальнеол. журн. – 2004. – № 3–4. – С. 49–51.
40. *Шадрін О. Г.* Прогнозування розвитку, діагностика та лікування подразненого кишечника у дітей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2005. – 36 с.
41. *Camilleri M.* Evolving concepts of the pathogenesis of irritable bowel syndrome: to treat the brain or the gut? // J. of ped. gastroenterology & nutrition. – 2009. – Vol. 46. – P. 46–48.
42. *Cschossman J. M.* The irritable bowel syndrome – where do we stand? // Praxis. – 2008. – Vol. 97, N 9. – P. 489–494.
43. *Drossman D., Camillrri M., Whitehead W.* American gastroenterological association. Technical review on irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 95. – P. 701–709.
44. *Drossman D.* Rome III: The new criteria // Chin. J. Dig. Dis. – 2006. – Vol. 4, N 7. – P. 181–185.
45. *Garakani A., Win T., Gupta S.* et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review // Am. J. of therapy. – 2003. – Vol. 1, N 10. – P. 61–67.
46. *Gni X. Y.* Mast cells: a possible link between physiological stress, enteric infection, food allergy and gut hyper sensitivity in irritable bowel syndrome // Gastroenterology, hepathology. – 1998. – Vol. 95. – P. 980–990.
47. *Greed F. H., Camilleri M., Spilerry R. C.* Irritable bowel syndrome // Diagnosis and treatment. – Philadelphia, 2002. – 468 p.
48. *Helgeland H., Flagstad G., Grotta J.* et al. Diagnosing pediatric functional abdominal pain (4–16 years old) according to the Rome III criteria: Results from a Norwegian prospective study // J. of ped. gastroenterology & nutrition. – 2009. – Vol. 49. – P. 309–315.
49. *Quigley E. M., Freid M., Gwee K. A.* et al. World gastroenterology organization global guideline. Irritable bowel syndrome: a global perspective, 2009 // [Электронный ресурс] http://www.worldgastroenterology.org/ irritable-bowel-syndrome.html.
50. *Salmon P., Scaife K., Rhoders J.* Abuse, dissociation, and somatization in irritable bowel syndrome: towards an explanatory model // J. Behav. Med. 2003. – Vol. 26, N 1. – P. 1–18.
51. *Saps M.* New insights into Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children: a multidisciplinary approach. Ecology of functional gastrointestinal disorders // J. of ped. gastroenterology & nutrition. – 2008. – Vol. 47, N 5. – P. 684–687.
52. *Thomson W. G.* The road to Rome // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1466–1479.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

В. М. Буряк, П. О. Бессараб (Донецьк)

У статті обговорюються клінічні прояви синдрому подразненого кишечника у дітей. Констатовано, що головним симптомом є абдомінальний біль, який поєднується з психопатологічною симптоматикою у вигляді різних неврозоподібних розладів, що зумовлює обов'язкове врахування при розробці терапевтичних заходів у даного контингенту хворих.

Ключові слова: клінічні прояви, діти, синдром подразненого кишечника.

PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATION AMONG CHILDREN WITH IRRITATED BOWELS SYNDROME

V. N. Buryak, P. A. Bessarab (Donetsk)

Donetsk State Medikal University

The article is devoted to the problem of clinical manifestation of irritated bowels syndrome among children. It is stated that the leading symptom of suffering – abdominal pian – is combined with the psychopathologic symptomatology such as various neurosis-like disorders, which should be taken into consideration while developing therapeutic measures among such patients.

Key words: clinical manifestation, children, irritated bowels syndrome.

УДК 617.55-089.2 Поступила 24.05.2012

Р. Н. АБУ ШАМСИЯ (Киев)

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Кафедра хирургии 1 (зав. – проф. М. П. Захараш)
Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца <doc_rami@yahoo.com>

Проанализировано использование видеолапароскопической техники при прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, остром холецистите, остром панкреатите, остром аппендиците, кишечной непроходимости, острых гинекологических заболеваниях, а также у больных с абдоминальной травмой. Применение лапароскопического метода в экстренной абдоминальной хирургии улучшает качество диагностики и лечения, уменьшает количество послеоперационных осложнений, снижает летальность, а также сокращает продолжительность пребывания больного в стационаре.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистостомия, диагностическая видеолапароскопия.

В настоящее время мини-инвазивные технологии всё шире применяют при лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Целесообразность выполнения вмешательств лапароскопическим способом в плановой хирургии не вызывает сомнений, однако применение этой технологии в лечении острой хирургической патологии имеет как сторонников, так и противников [2–6].

Диагностика острых хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости, несмотря на внедрение новых неинвазивных методов диагностики, в ряде случаев затруднена и требует эксклюзивных решений. В этой ситуации использование лапароскопии позволяет своевременно установить диагноз и определить или отвергнуть показания к хирургическому лечению. В настоящее время лапароскопическую хирургию используют при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки и желудка, осложнённых формах острого холецистита, остром панкреатите, остром аппендиците, кишечной спаечной непроходимости, травме живота, а также при острой гинекологической патологии.

Ежегодно на кафедре хирургии 1 Национального медицинского университета по поводу острой хирургической патологии выполняется 520–533 видеолапароскопических операций. Видеолапароскопическая хирургия является приоритетной, но к её выполнению определены показания и противопоказания, соблюдение которых позволило избежать неблагоприятных исходов, связанных с применением этого метода в ургентной патологии.

Значительная часть хирургических вмешательств была выполнена по поводу острого деструктивного холецистита. При остром холецистите операцией выбора

© Р. Н. Абу Шамсия, 2012

мы считаем видеолапароскопическую холецистэктомию. Тактику лечения острого холецистита определяют в зависимости от степени тяжести больного, обусловленной выраженностью как основной, так и сопутствующей патологии. У больных с высокой степенью операционного риска применяют двухэтапную методику. На первом этапе под контролем УЗИ выполняют чрескожную чреспечёночную холецистостомию – мини-инвазивное вмешательство, которое позволяет купировать острый приступ, достичь стихания острых воспалительных явлений, компенсировать сопутствующую патологию, всесторонне обследовать больного и подготовить его к радикальной операции в максимально благоприятных условиях. Микрохолецистостому, как правило, выполняют с ультразвуковым наведением под местной анестезией. Всем пациентам, поступившим с острым холециститом, перед выполнением хирургического вмешательства проводят динамическое УЗИ для оценки морфологических изменений в жёлчном пузыре, поджелудочной железе, проходимости жёлчевыводящих путей. С 2000 по 2011 г. холецистэктомию по поводу острого холецистита выполнено 895 больным, из них у 157 радикальной операции предшествовало дренирование жёлчного пузыря. Процент лапароскопических операций при остром холецистите составил 93, летальность – 0,7.

Внутрибрюшные интраоперационные осложнения наблюдали у 43 (27,3 %) больных. Одно общее осложнение выражалось в развитии острой сердечно-сосудистой недостаточности, проявляющееся сразу после создания карбоксиперитонеума при давлении газа 14 мм рт. ст. Введением лекарственных средств и снижением внутрибрюшного давления до 6–8 мм рт. ст. острую сердечно-сосудистую недостаточность удалось купировать.

Местные осложнения были следующими: кровотечение из пузырной артерии и её ветвей – у 11 (7 %), из передней брюшной стенки – у 9 (5,7 %), из жёлчного пузыря – у 18 (11,4 %), из сращений – у 12 (7,6 %), из перфорированного жёлчного пузыря – у 5 (3,1 %), термический ожог серозной оболочки двенадцатиперстной кишки – у 3 (1,9 %), повреждение гепатикохоледоха – у 1 (0,6 %).

Большинство интраоперационных осложнений из них можно было предупредить или устранить, соблюдая тщательное препарирование тканей, не применяя конверсии. В целом переход к лапаротомии наблюдали в первые годы выполнения лапароскопических операций при осложнённом течении. С приобретением опыта количество конверсий значительно уменьшилось. Во всех случаях конверсии были с большими техническими осложнениями, удалось выделить пузырную артерию, пузырный проток, гепатикохоледох, выявить синдром Мириззи.

Послеоперационные осложнения выявлены у 5 (2,5 %): нагноение операционной раны, через которую извлекали жёлчный пузырь (3 случая), послеоперационный панкреатит (1 случай), подпечёночный абсцесс (1 случай). Последний был выявлен на 10-е сутки после лапароскопической холесцистэктомии (ЛХЭ), больной повторно госпитализирован, проведено чрескожное дренирование и санацию абсцесса, выписан в удовлетворительном состоянии. Длительное жёлчеистечение из ложа жёлчного пузыря по дренажу, установленному через культю пузырного протока, в результате жёлчной гипертензии наблюдали у 12 больных. При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у них были обнаружены стриктура большого дуоденального сосочка и дополнительный жёлчный проток, расположенный в зоне удалённого пузыря (после эндоскопической папиллосфинктеротомии жёлчеистечение прекратилось). Свищ между жёлчным пузырем и двенадцатиперстной кишкой выявлен у 1 (0,6 %) больного, который был диагностирован на 2-е сутки после ЛХЭ и ликвидирован ушиванием двенадцатиперстной кишки из лапаротомического доступа.

Диагностическая и лечебная видеолапароскопия в последние годы стала общепринятым методом выбора при ферментативном перитоните, обусловленном острым панкреатитом. Кроме уточнения формы панкреонекроза, распространённости процесса и дифференциального диагноза острого панкреатита с другими острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, видеолапароскопия позволяет удалить агрессивный выпот, богатый ферментами, кининами,

цитокининами, провести санацию брюшной полости с промыванием её необходимым количеством изотонического раствора натрия хлорида до чистых промывных вод. Видеолапароскопия даёт возможность визуально адекватно расположить дренажи в брюшной полости, обеспечив условия для полноценного дренирования. Признаки жёлчной гипертензии являются показанием к выполнению видеолапароскопической холецистэктомии с дренированием общего жёлчного протока через культю пузырного протока, что обеспечивает декомпрессию жёлчных путей. При распространённых жидкостных скоплениях в сальниковой сумке, брыжейке тонкой кишки, вдоль восходящей или нисходящей ободочных кишок видеолапароскопия позволяет осуществить их вскрытие и дренирование. Гнойно-деструктивный процесс в забрюшинном пространстве требует направленного дренирования люмботомией. За последние 5 лет в клинике проходили лечение и находились под наблюдением 162 больных острым панкреатитом, из которых тяжёлый панкреонекроз с осложнённым течением был у 26 (16,04 %). Показанием к видеолапароскопии было нарастание явлений ферментативного перитонита, увеличение количества свободной жидкости по данным динамического УЗИ в брюшной полости на фоне консервативной терапии, а также необходимость дифференциального диагноза. Видеолапароскопия при остром панкреатите выполнена у 16 (9,87 %) больных. Санационно-диагностическая видеолапароскопия была эффективной у 9 (5,5 %), у 2 (1,23 %) сформировались отграниченные жидкостные скопления с последующим образованием псевдокисты.

Всего в клинике выполнено 76 видеолапароскопических операций при остром аппендиците, из них 21 эндохирургическая и 9 видеоассистированных аппендэктомий (лапароскопическая мобилизация червеобразного отростка и открытая обработка культи отростка из малого разреза, выполненного точно над основанием отростка). Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений следует избегать контакта червеобразного отростка с тканями передней брюшной стенки, т. е. удалять его из брюшной полости необходимо либо погружённым в контейнер, либо через троакар. Противопоказанием к лапароскопической аппендэктомии является распространённый перитонит с динамической кишечной непроходимостью, требовавшей назогастральной интубации кишечника [1]. Осложнений и летальности после эндохирургических вмешательств по поводу острого аппендицита не было.

При прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки основной операцией в настоящее время является ушивание перфорации, что связано с появлением современных высокоэффективных противоязвенных препаратов. Выполнение минимального по объёму хирургического вмешательства позволяет уменьшить количество интра- и послеоперационных осложнений, а также неблагоприятных исходов. В клинике экспериментально была отработана техника видеолапароскопического ушивания перфорации, определены показания и противопоказания к этому методу. При прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки хирургическое лечение начинали с диагностической видеолапароскопии. При ревизии брюшной полости определяли характер, распространённость, локализацию перфоративного отверстия в зоне язвы. Лапароскопическое ушивание выполнено у лиц молодого возраста с «немой» язвой в анамнезе, у которых не было язвенного анамнеза либо невыраженного или благоприятного течения заболевания, а выполненная дооперационная гастродуоденоскопия свидетельствует об отсутствии других сочетанных осложнений язвенной болезни. Мы располагаем опытом 13 эндохирургических вмешательств при перфоративной пилородуоденальной язве, из них у 8 больных выполнено ушивание язвы и дренирование брюшной полости, у 5 установлены показания к конверсии. Противопоказанием к эндохирургическому вмешательству считаем распространённый перитонит, размеры перфорации более 1 см в диаметре, сочетание перфорации с другими осложнениями язвенной болезни (кровотечение, стеноз, пенетрация).

Ежегодно в клинике на базе кафедры хирургии по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости получают лечение от 39 до 50 лиц. Разработан алгоритм

лучевой диагностики (полипозиционное рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование брюшной полости, сцинтиграфия), позволяющий оценить сохранность пассажа по пищеварительному каналу, проследить динамику развития тонкокишечной непроходимости и своевременно принять решение о необходимости оперативного лечения. Клинические данные и результаты обследования в приёмном отделении (отсутствие признаков странгуляции и перитонита) позволяют начать консервативное лечение у 90 % больных с обязательным клиническим наблюдением и лучевым контролем. Комплексное консервативное лечение позволило избежать оперативного вмешательства у 79 % больных. У 21 % больных начатая терапия была неэффективной и для устранения кишечной непроходимости было показано оперативное лечение. В ряде случаев при спаечной кишечной непроходимости в последнее время применяют лапароскопию. Расширение показаний к видеолапароскопической операции при острой спаечной тонкокишечной непроходимости обусловило первостепенное решение вопросов безопасности этих вмешательств. Применение мини-инвазивной технологии в остром периоде ограничивали дилатацией петель тонкой кишки и как следствие минимальным свободным пространством в брюшной полости, что определяет высокий риск интраоперационных осложнений. В таких условиях вмешательство представляет технические трудности даже для опытных хирургов. Для постановки троакаров (протов) у 3 больных для создания пневмоперитонеума иглу вериша вводили в брюшную полость под контролем УЗИ. В остальных случаях применяли открытую мини-лапаротомию или использовали видеотроакар. Из общего количества больных с разрешённой кишечной непроходимостью, развившейся в результате спаечной болезни, у 4 в плановом порядке выполнен видеолапароскопический адгезиолизис, после которого осложнений и летальности не отмечено. Считаем, что у больных с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью, обусловленной спаечной болезнью, основной операцией остаётся лапаротомия, рассечение спаек и шинирование кишечника (нозогастральная интубация) на протяжении 10 сут.

Ежегодно 23–29 пациентов поступают с различными видами травм. Закрытая травма живота часто сопровождается тяжёлыми сочетанными повреждениями, шоком, расстройством сознания, применением наркотических средств для обезболивания на догоспитальном этапе, алкогольным опьянением, что в ряде случаев определило трудности своевременной диагностики и удлинение дооперационного периода. В случаях неясной клинической картины считаем обоснованным использование видеолапароскопии как наиболее достоверного диагностического метода. Обязательным условием для выполнения этого метода диагностики считаем стабильное состояние больного. С 2005 г. видеолапароскопия была включена в лечебно-диагностический алгоритм у 17 больных с закрытой травмой живота (средний возраст – 34 года). Лапароскопию применяли как с диагностической – у 13 (76,4 %) больных, так и с лечебной – у 4 (23,6 %) целью. Для оценки глубины повреждения паренхиматозных органов целесообразно применение интраоперационного ультразвукового датчика. В 8 (47,05 %) наблюдениях показаниями к лапаротомии были: гемоперитонеум более 500 мл, перитонит, травма полых органов, глубокие (III степень и более по Moore) повреждения паренхиматозных органов с обильным кровотечением.

В послеоперационном периоде у пострадавших с травмой живота отмечена более ранняя активизация после видеолапароскопического вмешательства по сравнению с больными, перенесшими диагностическую лапаротомию, соответственно 1,4 и 1,9 сут, более быстрое разрешение послеоперационного пареза кишечника – 2 и 3 сут, а также меньшая длительность применения наркотических аналгезирующих средств – 0,8 и 1,5 сут. После эндохирургического вмешательства количество послеоперационных осложнений (нарушение лёгочной вентиляции, гнойно-воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны и брюшной полости, кишечная непроходимость) составило 2,1 % против 17,4 % после диагностической лапаротомии. Летальность при использовании видеолапароско-

пической техники у больных с травмой живота составила 0 % против 2 % после лапаротомного доступа, при закрытой абдоминальной травме – соответственно 13 и 18 %.

В неотложной гинекологии эндохирургический метод является приоритетным. При трубной беременности выполняют тубэктомию, при апоплексии яичника – коагуляцию или его резекцию. Всего с 2000 г. по экстренным показаниям было выполнено 17 видеолапароскопических тубэктомий по поводу внематочной беременности и 31 эндохирургическое вмешательство по поводу апоплексии яичника. Противопоказанием к видеолапароскопической операции является нестабильная гемодинамика и большой гемоперитонеум (по совокупности клинических и УЗ-данных).

Таким образом, наш опыт показал, что лапароскопические операции при острых заболеваниях и травме органов брюшной полости позволяют верифицировать диагноз, уменьшить количество неоправданных вмешательств, особенно при диагностике острого аппендицита у женщин репродуктивного возраста. При этом повышается точность диагностики хирургической патологии, что позволяет выбрать оптимальный доступ и способ её коррекции. В послеоперационном периоде у больных менее выражен болевой синдром, появляется возможность их активизации в первые часы после операции. Минимальная травма тканей брюшной стенки, особенно у больных с перитонитом, способствует значительному уменьшению количества раневых гнойных осложнений. Поэтому лапароскопическим операциям следует отдавать предпочтение у больных сахарным диабетом и ожирением, с повышенным риском развития раневых осложнений. Длительность пребывания больных в стационаре после лапароскопических операций варьировала от 3 до 10 сут, более 5 сут – при перитоните или перфорации язвы желудка (для проведения гастробиопсии). Этих больных выписывали после уверенности в отсутствии внутрибрюшных абсцессов или получения результатов гастробиопсии.

Противопоказанием к выполнению операций эндоскопическим методом является разлитой перитонит с высокой степенью бактериальной контаминации, фиксированными на брюшине фибринозными наложениями и паралитической непроходимостью кишечника. При такой форме внутрибрюшной инфекции лапароскопические операции не позволяют обеспечить адекватную санацию брюшной полости. Другим фактором, ограничивающим возможности лапароскопической хирургии, являются инфильтративно-воспалительные изменения тканей, затрудняющие анатомическую ориентацию хирурга, резко увеличивающие кровоточивость тканей. Лица с предполагаемым распространённым спаечным процессом, резким вздутием кишечных петель не могут быть оперированы лапароскопическим способом из-за опасности повреждения кишечника, отсутствия возможности адекватного осмотра брюшной полости и его санации.

Таким образом, лапароскопические операции можно с успехом выполнять у больных с острым аппендицитом и холециститом, перфоративной гастродуоденальной язвой, при острой спаечной непроходимости кишечника, панкреонекрозе. Наш опыт проведения лапароскопических операций при острых заболеваниях органов брюшной полости свидетельствует о том, что хирурги, выполняющие эти вмешательства, должны иметь большой опыт работы в неотложной хирургии, безупречно владеть лапароскопической диагностикой и методикой не только эндоскопических, но и традиционных операций. О квалификации хирурга, производящего лапароскопическую операцию, свидетельствует способность не только завершить вмешательство в любой ситуации эндоскопическим методом, но и при необходимости применить традиционный открытый способ оперирования.

Полученные результаты лечения позволяют рекомендовать выполнение лапароскопических операций при острых заболеваниях органов брюшной полости.

Список литературы

1. *Ермолов А. С., Гуляев А. А., Ярцев П. А.* и др. Лапароскопия в неотложной абдоминальной хирургии // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 57–59.

2. *Мальчиков А. Я., Крюков А. Н., Стеньшин А. С.* Стандартизированный подход к диагностике острого аппендицита // Тр. конгр. «Новые технологии в хирургии» (Ростов н/Д, 5–7 окт. 2005 г.). – Ростов н/Д, 2005. – С. 223–224.
3. *Шаваев Х. Б.* Причины наиболее частых осложнений послеоперационного периода послелапароскопической аппендэктомии // Там же. – Ростов н/Д, 2005. – С. 256–256.
4. *Fernandez E., Malagon A., Arteaga I.* et al. Conservative treatment of a huge abdominal wall hematoma after laparoscopic appendectomy // J. Laparoendoc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol. 15, N 6. – P. 634–637.
5. *Hoehne F., Ozaeta M., Sherman B.* et al. Laparoscopic versus open appendectomy: is the postoperative infectious complication rate different? // Am. Surg. – 2005. – Vol. 71, N 10. – P. 813– 815.
6. *Katkhouda N., Mason R., Towfigh S.* et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242, N 3. – P. 439– 448.

ЛАПАРОСКОПІЧНІ ВТРУЧАННЯ У НЕВІДКЛАДНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

Р. Н. Абу Шамсія (Київ)

Проведено аналіз використання відеолапароскопічної техніки при проривній виразці шлунка і дванадцатипалої кишки, гострому холециститі, гострому панкреатиті, гострому апендициті, кишковій непрохідності, гострих гінекологічних захворюваннях, а також у хворих з абдомінальною травмою. Застосування лапароскопічного методу в екстреній абдомінальній хірургії поліпшує якість діагностики та лікування, зменшує кількість післяопераційних ускладнень, знижує летальність, а також скорочує тривалість перебування хворого в стаціонарі.

Ключові слова: лапароскопічна холецистостомія, діагностична відеолапароскопія.

LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY

R. N. Abu Shamsieh (Kiev, Ukraine)

Department of Surgery 1, National Medical University

The use of videolaparoscopic methods for the treatment of penetrating stomach and duodenal ulcers, acute cholecystitis, acute pancreatitis, acute appendicitis, intestinal obstruction, acute gynecological diseases and abdominal trauma is analyzed. Laparoscopic methods at urgent abdominal surgery improves the quality of diagnosis and treatment, decrease the rate of postoperative complications and lethality, reduce the hospital stay.

Key words: laparoscopic cholecystostomy, diagnostic videolaparoscopy.

УДК 616.853:575.113 : 612.014.42:616-085 Надійшла 20.11.2012

М. М. ОРОС

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ КРИТЕРІЇ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕПІЛЕПСІЇ

Ужгородський національний університет <mihoros@meta.ua>

Фармакогенетика сприяє покращанню наших уявлень про механізми дії протиепілептичних засобів (ПЕЗ) та причини виникнення фармакорезистентності епілепсії. Нами встановлено асоціацію між фармакорезистентністю хворого на епілепсію та СС алелями поліморфізмів C3534T (rs1045642), C1236T (rs1128503) гена ABCB1, що кодує Р-глікопротеїни (у подальшому Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503) і ТТ алельний поліморфізм rs3812718 гена SCN1A, що кодує вольтажзалежні натрієві канали.

Ключові слова: фармакогенетика, епілепсія, протиепілептичні засоби.

Епілепсія є одним з найбільш поширених хронічних захворювань головного мозку, нині реєструють близько 50 млн цих хворих [1]. Для лікування хворих на епілепсію використовують близько 25 протиепілептичних засобів (ПЕЗ), які ма-

© М. М. Орос, 2012

ють різні механізми дії. На жаль, у третини хворих не вдається контролювати епілептичні напади за допомогою фармакотерапії, незважаючи на оптимальний підбір ПЕЗ. Враховуючи прогресування ураження центральної нервової системи при епілепсії, часто у фармакорезистентних хворих хірургічні та інші альтернативні методи лікування використовують пізно. Нині не з'ясовані до кінця механізми, що лежать в основі фармакорезистентності епілепсії.

Фармакогенетика спрямована на виявлення генетичних критеріїв, що пояснюють різну відповідь організму на ПЕЗ, в тому числі виникнення фармакорезистентності. Зокрема, можливості фармакогенетики спрямовані на виявлення генетичних варіантів, які потенційно можна використати для оптимізації лікування конкретного хворого, що робить лікування хворих на епілепсію цілеспрямованішим, ефективнішим та менш шкідливим. Крім того, хворих з резистентною формою епілепсії можна своєчасно (до розвитку епілептогенезу) направити на оперативне лікування.

Транспортерами ПЕЗ є члени розширеної сім'ї мембранних транспортних білків, серед яких найбільш важливе суперсімейство АТФ-зв'язуючого (ABC) білка, що кодується геном медикаментозної мультирезистентності (MDR або ABCB) та медикаментозно-мультирезистентним асоційованим білком (MRP або ABCC). Встановлено, що одиночні нуклеотидні поліморфізми (SNP) (C3435T) в екзоні 26 достовірно корелювали з рівнем експресії і функції MDR1 у європейців [2]. Раніше виявлена асоціація C3435T поліморфізму з фармакорезистентністю у хворих з різними видами епілепсії [6]. У ряді досліджень не відмічено статистичної достовірності асоціації [3, 7–8]. Основними в цій категорії є гени, що кодують субодиниці іонних каналів та блокують рецептори нейромедіаторів різними шляхами. Ряд ПЕЗ діє через блокування натрієвих вольтажзалежних каналів. Таким чином, гени, що кодують субодиниці натрієвих каналів, є першими кандидатами на цю категорію.

Мета дослідження – встановити асоціацію між комбінацією алельного поліморфізму C3534T (rs1045642), C1236T (rs1128503) гена ABCB1, що кодує Р-глікопротеїни (в подальшому Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503), та поліморфізму rs3812718 гена SCN1A.

Матеріали і методи. Обстежено 309 хворих з різними клінічними формами епілепсії. Для верифікації діагнозу всім хворим проведено неврологічне обстеження, електроенцефалографічне дослідження (в тому числі відео-ЕЕГ у деяких обстежених), комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію головного мозку. Діагноз епілепсії було виставлено на основі Міжнародної класифікації епілепсії (1989). Вік хворих – від 6 до 82 років, середній вік – 28,5 року.

Фармакорезистентними вважали хворих, у яких не було можливості досягти контролю за нападами при лікуванні за двома схемами фармакотерапії епілепсії, підібраної відповідно до типу нападу та в адекватній дозі у вигляді моно- та/або комбінованої терапії [4].

У всіх хворих за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції встановлено алельний поліморфізм C3534T (rs1045642), C1236T (rs1128503) гена ABCB1 (у подальшому Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503) та поліморфізм rs3812718 гена SCN1A.

Результати та їх обговорення. У всіх хворих було три варіанти відповіді на протиепілептичну терапію. У 194 хворих виявлена хороша реакція на старт-терапію протисудомними засобами, ще у 19 епілептичні напади зникли через рік і більше після комбінованої терапії, а у 96 хворих встановлено фармакорезистентність. Розподіл хворих із CC, CT та TT поліморфізмом генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 залежно від ефективності медикаментозної терапії наведено у таблиці.

Визначено достовірну кореляцію між хворими з фармакорезистентною формою епілепсії та певним поліморфізмом генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718: індекс кореляції більше 0,85, між фармакорезистентністю до дії вальпроату та CC поліморфізмом генів Р – гліко-

копротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503. Виявлено чітку кореляцію (індекс кореляції більше 0,9 з достовірністю $P < 0,005$) між резистентністю хворих до дії карбамазепіну та ТТ поліморфізмом гена SCN1A. Визначено достовірну кореляцію (індекс кореляції більше 0,9, достовірність $P < 0,01$) між резистентністю до дії топірамату та поліморфізмом СС Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503. Встановлено достовірну кореляцію між поліморфізмом СС генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503, поліморфізмом ТТ гена SCN1A rs3812718, з одного боку, та резистентністю до дії фенітоїну, з другого, індекс кореляції більше 0,85 ($P < 0,01$). Існує статистично значуща (індекс кореляції більше 0,9, $P < 0,01$) асоціація між резистентністю до ламотриджину та СС поліморфізмом генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503.

Розподіл хворих з різними поліморфізмами генів залежно від ефективності старт- або комбінованої терапії чи фармакорезистентності ($P < 0,01$)

Ген	Поліморфізм	Ефективна старт-терапія		Ефективна наступна комбінована терапія		Фармакорезистентні хворі		P
		абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%	
Р – глікопротеїн rs1045642	СС	6	1,9	0	0	84	27,1	< 0,05
	СТ	117	37,8	12	3,8	10	3,2	< 0,01
	ТТ	71	22,9	7	2,2	2	0,6	< 0,02
Р – глікопротеїн rs1128503	СС	8	2,5	1	0,3	87	28,1	< 0,01
	СТ	113	36,5	13	4,2	7	2,2	< 0,01
	ТТ	73	23,6	5	1,6	2	0,6	< 0,01
SCN1A rs3812718	СС	71	22,9	6	1,9	2	0,6	< 0.01
	СТ	118	38,1	13	4,2	6	1,9	< 0,01
	ТТ	5	1,6	0	0	86	27,8	< 0,005

Висновки. Отримані результати комбінованої протиепілептичної терапії хворих фармакорезистентної групи свідчать, що комбінація поліморфізмів СС генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та поліморфізму ТТ гена SCN1A rs3812718 у одного хворого достовірно корелюють (індекс кореляції більше 0,85, $P < 0,01$) з фармакорезистентністю до ПЕЗ у цього хворого.

Список літератури

1. *Devinsky O.* Patients with refractory seizures // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 40, N 20. – P. 1565–1570.
2. *Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O.* et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, N 7. – P. 3473–3478.
3. *Hung C. C., Tai J. J., Lin C. J.* et al. Complex haplotypic effects of the ABCB1 gene on epilepsy treatment response // Pharmacogenomics. – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 411–417.
4. *Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J.* Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsy. – 2009. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x).
5. *Shorvon S. D.* The treatment of epilepsy. – Oxford: Blackwell Publishers, 2009. – 966 p.
6. *Siddiqui A., Kerb R., Weale M. E.* et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1 // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 348, N 15. – P. 1442–1448.
7. *Sills G. J., Mohanraj R., Butler E.* et al. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46, N 5. – P. 643–647.
8. *Tan N. C., Heron S. E., Scheffer I. E.* et al. Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug- resistant epilepsy // Neurology. – 2004. – Vol. 63, N 6. – P. 1090–1092.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ

М. М. Орос (Ужгород)

Фармакогенетика способствует улучшению наших представлений о механизмах действия противоэпилептических средств и причинах возникновения фармакорезистентности эпилепсии. Установлена ассоциация между фармакорезистентностью больного эпилепсией и СС аллелями полиморфизмов С3534Т (rs1045642), С1236Т (rs1128503) гена ABCB1, кодирующего Р-гликопротеины (в дальнейшем Р – гликопротеин rs1045642, Р – гликопротеин rs1128503) и ТТ аллельный полиморфизм rs3812718 гена SCN1A, кодирующий вольтажзависимые натриевые каналы.

Ключевые слова: фармакогенетика, эпилепсия, противоэпилептические средства.

PHARMACOGENETIC CRITERIA DRUG-RESISTENCE EPILEPSY

M. M. Oros (Uzhgorod)

Uzhgorod National University

Pharmacogenetics, allows to improve our understanding of the mechanisms of action of AEDs and causes drug-resistence epilepsy. We found an association between farmakorezestentnistyu patient with epilepsy and the presence of a CC allele polymorphisms S3534T (rs1045642), S1236T (rs1128503) gene ABCB1 that encodes P-glycoprotein (hereafter P – glycoprotein rs1045642, P – glycoprotein rs1128503) and TT allelic polymorphism rs3812718 gene SCN1A, encoding a voltage-dependent sodium channels.

Key words: pharmacogenetic, epilepsy, antiepileptic drugs.

УДК 615.3-05.19002.47-037 Поступила 19.06.2012

И. С. РЫТКИС (Киев)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЁЖИ

Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии Минздрава Украины
<Hanna9421@yandex.ua>

В статье приведены данные о разработке математической модели прогнозирования риска формирования никотиновой зависимости на основе детального многофакторного исследования курящих по 66 прогностическим факторам и отбор их минимального набора.

Ключевые слова: молодёжь, студенты, табакокурение, математическая модель прогнозирования, риск формирования никотиновой зависимости, прогнозирование.

По данным ВОЗ, за последние 5 лет Украина вошла в группу стран, в которых ситуация с распространением табакокурения является катастрофической – к курению ежегодно приобщается 500 тыс. людей молодого возраста [2]. Контингент курильщиков опасно молодеет, а табакокурение продолжает оставаться одной из распространённых вредных привычек среди молодежи. WHO, World Bank, Tobacco Control [9] признают важность борьбы с табачной зависимостью среди разных групп населения для снижения распространённости табакозависимых болезней и связанной с ними смерти. В преамбуле Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака сказано: «...сигареты и некоторые другие изделия, содержащие табак, являются высокотехнологичными изделиями, разработанными таким образом, чтобы создавать и поддерживать зависимость, и что многие содержащиеся в них компоненты и выделяемый ими дым являются фармакологически активными, токсичными, мутагенными и канцерогенными, а также что зависимость от табака

© И. С. Рыткис, 2012

классифицируется в основных Международных классификациях болезней как отдельное расстройство...» [9]. Отказ от курения, как и от других форм потребления табака, проблематичен из-за аддиктивных свойств никотина.

Цель исследования – выявление факторов, ассоциирующихся с высоким риском формирования никотиновой зависимости, у студенческой молодёжи.

Материалы и методы. В исследование вошли 889 студентов Донецкого национального медицинского университета и 560 студентов Киевского национального педагогического университета, которые положительно ответили на вопрос о курении.

В процессе проведения комплексного исследования студентов с помощью социометрического, клинического, клинико-психопатологического и патопсихологического методов была разработана и создана база данных в формате Microsoft Office Exel. Исследование проведено совместно с сотрудниками кафедры медицинской биофизики, медицинской аппаратуры и клинической информатики Донецкого национального медицинского университета.

В основу исследования положены результаты комплексного обследования курящих студентов медицинских и педагогических специальностей в аспекте формирования у них привычки табакокурения с анализом побудительных мотивов инициации курения, отношение к рекламе сигарет, подверженности пассивному курению и борьбе с курением, а также изучение потребности студентов в оказании помощи при отказе от курения и информация о формировании у курящих табачной зависимости. Статус курения студентов оценивали по следующим параметрам: для выявления наличия и степени выраженности табачной зависимости у курящих людей молодого возраста использован тест Фагерстрома [6], для уточнения мотивации курения – методика исследования типа курительного поведения Д. Хорна (D. Horn, 1969) [10]. Комплексное клинико-психопатологическое исследование эмоционального состояния проводили с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [13], шкал Гамильтона для оценки тревоги (HARS) (Hamilton M, 1959) [7] и депрессии (HDRS) [8]. Комплексное психологическое исследование, направленное на изучение особенностей личностно-динамического паттерна дезадаптации студентов, проводили с применением личностного опросника Леонгарда – Шмишека [4], личностной шкалы проявлений тревоги (Дж. Тейлор**,** адаптация Т. А. Немчина) [4], методики определения стрессустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге [4], опросника уровня агрессивности Баса – Дарки [4], методики диагностики копинг-поведения в стрессовых ситуациях [5]. На основании этих признаков была построена компьютерная многофакторная модель прогнозирования вероятности отказа от курения, которая реализована в среде табличного процессора Microsoft Office Excel. Статистическую обработку результатов проводили в пакетах статистического анализа MedStat [3], Statistica Neural Networks 4.0 (StatSoft Inc., 1999). При построении математических моделей использовали методы нейросетевого моделирования [12]. Порог принятия решения оптимизировали построение кривых операционных характеристик [1].

Прогностические характеристики модели оценивали путём расчёта чувствительности модели и её специфичности [11]. Для обобщения полученных результатов на генеральную совокупность для них рассчитывали также 95 % доверительный интервал (ДИ) [11]. Для оценки прогностических способностей модели классификации в три класса рассчитывали показатель согласия – каппа статистика (κ) [12]. Для проверки адекватности моделей использовали метод разбивки результатов анализа в два множества (с использованием генератора случайных чисел): обучающее и тестовое. Обучающее использовали для построения модели, тестовое – для подтверждения полученной чувствительности и специфичности модели на новых данных. При выделении набора признаков, которые в наибольшей степени определяют прогностические характеристики модели, использовали метод генетического алгоритма отбора (ГА) [1]; при построении математических моделей – методы нейросетевого моделирования [1].

Результаты и их обсуждение. Для определения факторных признаков, связанных с вероятностью отказа от курения и оценки направления и силы их влияния, использован метод построения многофакторных математических моделей.

При проведении анализа как результирующий признак прогнозировали риск развития никотиновой зависимости (результирующая переменная *Y*), при слабой или очень слабой зависимости результирующий признак принимал значение $Y = 0$ и средней и высокой степени зависимости – $Y = 1$.

Проанализированы результаты исследования 1449 лиц, из них у 1022 степень выраженности никотиновой зависимости оказалась очень слабой и слабой, у 427 – средней и высокой. Для проведения анализа все исследуемые случайным образом были разделены на три группы: обучающее множество, которое использовали для построения модели и включало результаты для 1089 лиц; контрольное множество, которое использовали для предупреждения переобучения (подгонки) математической модели и включало результаты для 200 человек; тестовое множество, использовали для проверки прогностической способности математической модели на новых данных и включало результаты исследования для 200 человек.

Первоначально была построена линейная нейросетевая модель, которая как факторные включала все 66 анализируемых признаков. На обучающем множестве с использованием стандартного МНК были определены коэффициенты регрессии. Адекватность полученной модели оценивали путём построения ROC-кривой. Площадь под кривой AUC = 0,975 ± 0,006, статистически значимо ($P < 0,001$) отличается от 0,5 – модель адекватна, обладает высокой точностью прогнозирования.

После выбора (с использованием ROC-кривой) оптимального порога принятия/отвержения модели её прогностические характеристики на обучающем множестве были следующими: чувствительность = 90,9 % (95 % ДИ 86,3 – 94,6 %), специфичность = 91,7 % (95 % ДИ 89,1 – 93,9 %). На тестовом множестве чувствительность модели составила 73,9 % (95 % ДИ 53,3 – 90,1 %), специфичность = 87 % (95 % ДИ 78,5 – 93,6 %). При сравнении прогностических характеристик модели, полученных на обучающем и тестовом множествах, не выявлено статистически значимого различия показателей чувствительности ($P = 0,073$) и специфичности ($P = 0,294$), что свидетельствует об отсутствии подгонки коэффициентов и возможности использования модели на новых данных.

Для выявления минимального набора факторных признаков, связанных с риском развития никотиновой зависимости, был использован ГА отбора факторных признаков, в результате чего выделено десять признаков: пол (X_1); наличие собственной семьи (X_2); внутрисемейные взаимоотношения (X_3); предпочтительный выбор маркировки сигарет (X_4); отношение близкого окружения курильщика к курению (X_5); подверженность пассивному курению дома (X_6); уровень тревоги (личностная шкала проявлений тревоги) (X_7); уровень агрессивности (опросник Басса – Дарки) (X_8); доминирующий копинг-стиль (X_9), тип акцентуации личности (личностный опросник Леонгарда – Шмишека) (X_{10}).

На выделенном наборе десяти признаков была построена линейная модель прогнозирования. Площадь под ROC-кривой полученной модели AUC = 0,709 ± ± 0,025, статистически значимо ($P < 0,001$) отличается от 0,5 – модель адекватна.

На обучающем множестве чувствительность модели составила 79,6 % (95 % ДИ 73,5 – 85 %), специфичность – 82,1 % (95 % ДИ 78,6 – 85,3 %). На тестовом множестве чувствительность – 65,2 % (95 % ДИ 43,9 – 83,9 %), специфичность – 76,6 % (95 % ДИ 66,4 – 85,5 %).

При сравнении прогностических характеристик модели на обучающем и тестовом множествах не выявлено статистически значимого различия показателей чувствительности ($P = 0,22$) и специфичности ($P = 0,337$) – построенная девятифакторная линейная модель может быть использована для прогнозирования на новых данных.

На обучающем множестве чувствительность модели составила 79,6 % (95 % ДИ 73,5 – 85 %), специфичность – 82,1 % (95 % ДИ 78,6 – 85,3 %). На тестовом множестве чувствительность – 65,2 % (95 % ДИ 43,9 – 83,9 %), специфичность – 76,6 % (95 % ДИ 66,4 – 85,5 %).

При сравнении прогностических характеристик модели на обучающем и тестовом множествах не выявлено значимого различия показателей чувствительности (P = 0,22) и специфичности (P = 0,337) – построенная десятифакторная линейная модель может быть использована для прогнозирования на новых данных.

Для проведения количественной оценки степени влияния выделенных факторных признаков на риск формирования никотиновой зависимости на этих признаках была построена логистическая модель регрессии, значения коэффициентов которой приведены в таблице.

Оценка значений коэффициентов десятифакторной логистической регрессионной модели прогнозирования риска возникновения никотиновой зависимости

Факторный признак		Значение коэффициента, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Отношение шансов, ОШ (95% ДИ)
X_1	мужской	0,92 ± 0,20	< 0,001*	2,5 (1,7–3,7)
X_2	официальный /гражданский брак	–2,43 ± 0,54	< 0,001*	0,09 (0,03–0,26)
	одинок/одинока	2,23 ± 0,81	0,006*	9,3 (1,9–45,7)
X_3	постоянные конфликты	2,82 ± 0,50	< 0,001*	16,8 (6,3–44,5)
	спокойные, эмоционально холодные	1,17 ± 0,51	0,022*	3,2 (1,2–8,7)
X_4	с высоким содержанием никотина	0,47 ± 0,14	< 0,001*	1,6 (1,2–2,1)
	с нормальным содержанием никотина	0,01 ± 0,01	0,38	–
X_5	толерантное	0,61 ± 0,21	0,004*	0,54 (0,35–0,83)
X_6	родители	2,06 ± 0,27	< 0,001*	0,13 (0,08–0,22)
	друзья	0,04 ± 0,02	0,095	–
X_7	тревога	0,01 ± 0,02	0,003*	2,3 (1,4–4)
X_8	агрессивность	0,04 ± 0,28	0,004*	4,4 (1,6–12)
X_9	ориентированный на эмоции копинг	0,48 ± 0,26	0,009*	1,5 (0,6–2,8)
	ориентированный на избегание копинг	0,18 ± 0,30	0,557	–
X_{10}	тревожный тип	6,01 ± 1,27	< 0,001*	8,6 (4,2–15)

Примечания. X_1 – пол; X_2 – наличие собственной семьи (или стабильных отношений); X_3 – внутрисемейные взаимоотношения; X_4 – предпочтительный выбор маркировки сигарет; X_5 – отношение близкого окружения курильщика к курению; X_6 – подверженность пассивному курению дома; X_7 – личностная шкала проявлений тревоги; X_8 – опросник Басса – Дарки; X_9 – доминирующий копинг-стиль, X_{10} – личностный опросник Леонгарда – Шмишека. *Статистически значимо.

Выявлено повышение риска развития никотиновой зависимости среди курильщиков, предпочтающих «крепкие» сигареты с высоким содержанием никотина (P < 0,001), отношение шансов (ОШ) = 1,6 (95 % ДИ 1,2–2,1).

Существенное влияние на формирование никотиновой зависимости оказывает отношение к курильщику в семье – при толерантном отношении риск развития зависимости выше (P = 0,004) по сравнению с ситуациями, когда курение строго запрещено или разрешено, но с некоторыми исключениями, ОШ = 054 (95 % ДИ 0,35–0,83). Также риск развития никотиновой зависимости повышается, если в ближайшем окружении есть курильщики, при этом доминирующую роль (P < 0,001) играет эта вредная привычка хотя бы у одного из родителей; ОШ = 0,13 (95 % ДИ 0,08–0,22). Кроме того, установлено, что риск развития табачной зависимости повышается (P = 0,003), если курильщики дополнительно подвергаются и пассивному курению; ОШ = 8,6 (95 % ДИ 4,2–15).

Нами установлено повышение (P < 0,001) риска формирования никотиновой зависимости при высоком уровне тревоги по Дж. Тейлору (P = 0,003), ОШ = 2,3 (95% ДИ 1,4–4), агрессивности по опроснику Басса – Дарки (P = 0,004), ОШ = 4,4 (95 % ДИ 1,6–12), доминировании копинг-стратегий, ориентированных на эмоции (P = 0,009), ОШ = 1,5 (95 % ДИ 0,6–2,8) и тревожном типе акцентуации по опроснику Леонгарда – Шмишека (P = 0,004), ОШ = 8,6 (95 % ДИ 4,2–15).

Вместе с тем следует отметить существенное снижение прогностических характеристик математической модели при уменьшении количества факторных признаков от 66 до 10 наиболее значимых (AUC 0,975 ± 0,006 и 0,709 ± 0,025 соответственно), что может быть обусловлено нелинейной зависимостью риска формирования никотиновой зависимости от этих факторных признаков. Для учёта возможной нелинейности была построена десятифакторная нелинейная нейросетевая модель прогнозирования развития никотиновой зависимости (MLP нейронная сеть с сигмоидальной функцией активации нейронов скрытого слоя).

На обучающем множестве с использованием алгоритма обратного распространения ошибки были определены весовые коэффициенты модели. Адекватность полученной модели оценивали путём построения ROC-кривой. Площадь под кривой AUC = 0,934 ± 0,013, статистически значимо ($P < 0,001$) отличается от 0,5 – модель адекватна.

На рис. 1 изображены ROC-кривые для трёх полученных моделей прогнозирования риска формирования никотиновой зависимости.

После выбора (с использованием ROC-кривой) оптимального порога принятия/отвержения десятифакторной нейросетевой (MLP) модели её прогностические характеристики на обучающем множестве были следующими: чувствительность – 91,4 % (95 % ДИ 87 – 95 %), специфичность – 92,6 % (95 % ДИ 90,2 – 94,8 %).

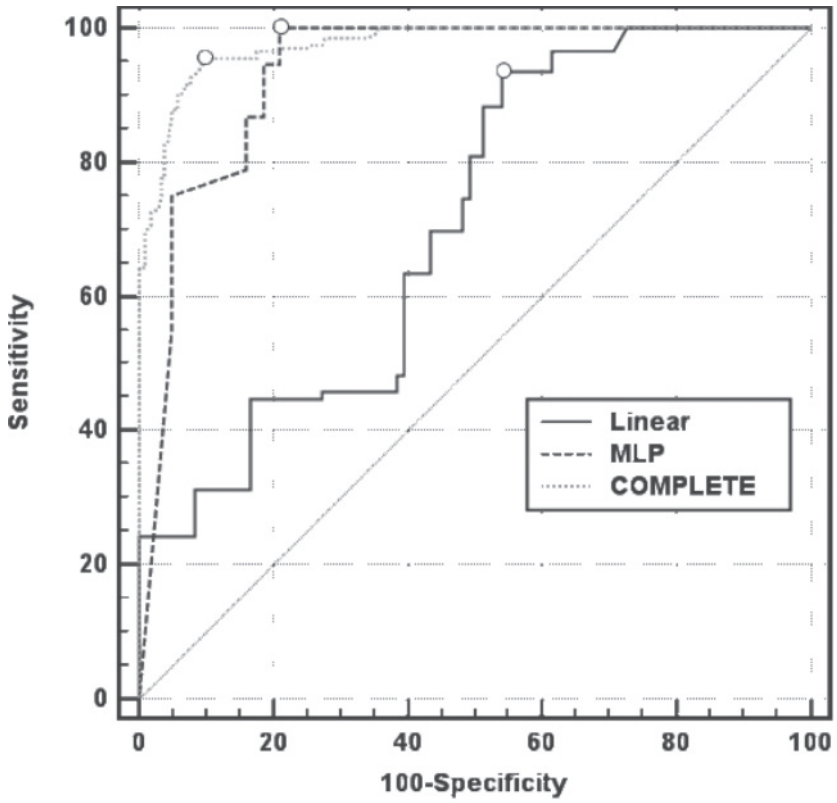


Рис. 1. ROC-кривые моделей прогнозирования риска формирования никотиновой зависимости:

···· COMPLETE – модель, построенная на всех 66 факторных признаках; —— LINEAR – линейная модель, построенная на десятифакторных признаках; - - MLP – нелинейная модель, построенная на десятифакторных признаках; o – оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей; Sensitivity – чувствительность; Specificity – специфичность

На тестовом множестве чувствительность модели составила 69,6 % (95 % ДИ 48,5 – 87 %), специфичность – 90,9 % (95 % ДИ 83,4 – 96,3 %). Уменьшение количества входных признаков не изменило статистически значимо чувствительности и специфичности десятифакторной нейросетевой (MLP) модели по сравнению с моделью, построенной на всех 66-факторных признаках, что подтверждает высокую значимость отобранных показателей.

Для практического использования полученной нелинейной нейросетевой модели прогнозирования вероятности отказа от курения в среде табличного процессора Excel (файл «Прогнозирование риска формирования никотиновой зависимости.xls») реализована экспертная система, интерфейс которой изображён на рис. 2.

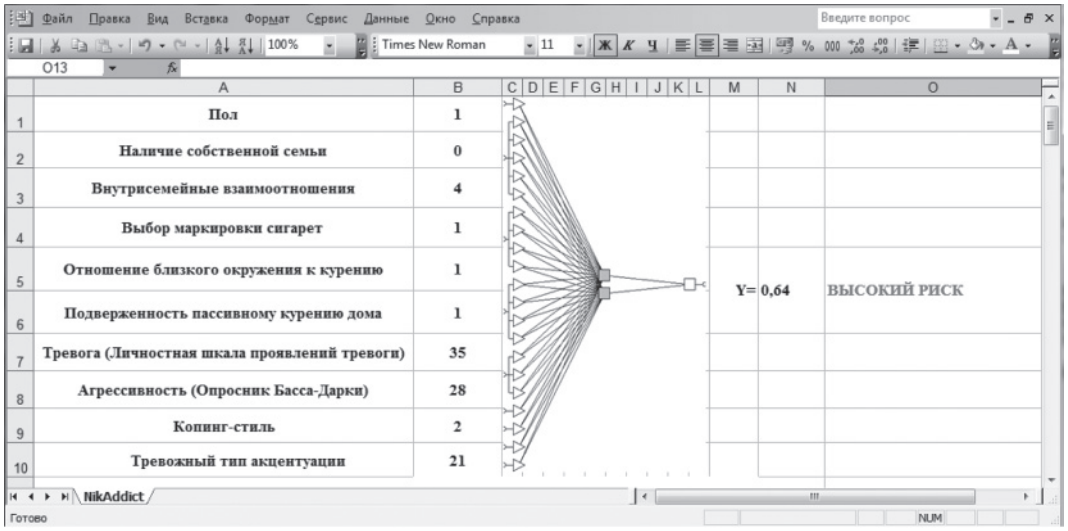


Рис. 2. Интерфейс экспертной системы прогнозирования вероятности отказа от курения, построенной на нелинейной десятифакторной нейросетевой (MLP) модели

Для работы в программе необходимо ввести значения показателей для исследуемого студента в соответствующие ячейки табличного процессора. В экспертной системе будет сделан прогноз.

Выводы. Таким образом, выявлена существенно нелинейная связь риска формирования никотиновой зависимости с гендерными особенностями курящих (мужской пол), отсутствием собственной семьи или постоянно конфликтными либо формализованными и эмоционально холодными внутрисемейными взаимоотношениями при её наличии, подверженностью пассивному курению (толерантное отношение к курению дома и присутствие среди близкого окружения курящих – родителей и друзей), высоким уровнем тревоги по Дж. Тейлору, агрессивности по опроснику Баса – Дарки, доминированием копинг-стратегий, ориентированных на эмоции (P = 0,009), ОШ = 1,5 (95 % ДИ 0,6–2,8), и тревожным типом акцентуации по опроснику Леонгарда – Шмишека. Предложенная нелинейная математическая модель прогнозирования риска формирования никотиновой зависимости позволяет с чувствительностью 91,4 % (95 % ДИ 87–95 %) и специфичностью 92,6 % (95 % ДИ 90,2 – 94,8 %) прогнозировать этот риск.

Необходимо отметить, что вышеперечисленные факторы позволяют прогнозировать формирование никотиновой зависимости только в совокупности, а степень влияния каждого фактора зависит от уникального их сочетания в каждом конкретном случае, что позволяет максимально индивидуализировать прогноз, определить направления, методы и «мишени» коррекционной работы и психологической помощи в программе по преодолению никотиновой зависимости, что в конечном итоге может привести к полному отказу от курения.

Список литературы

1. *Казаков В. Н., Лях Ю. Е., Кутько И. И.* др. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессии» Сер. «Очерки биологической и медицинской информатики». – Донецк: Изд-во ДонГМУ, 2001. – 160 с.
2. *Лінський І. В., Мінко О. І., Первомайський Е. Б.* та ін. Епідемія залежності від психоактивних речовин в Україні. Нові результати популяційно-екологічного аналізу даних диспансерного обліку // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2007. – № 2. – С. 44–58.
3. *Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н.* и др. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.
4. *Райгородский Д. Я.* Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учеб. пособие. – Самара: Бахрах-М, 2001. – 672 с.
5. *Фетискин Н. П., Козлов В. В., Мануйлов Г. М.* Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. – М.: Изд-во Ин-та психотерапии, 2002. – 549 с.
6. *Fagerström K.* Measuring the degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment // Addict Behav. – 1978. – Vol. 7. – P. 235–241.
7. *Hamilton M.* The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
8. *Hamilton M.* Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness // Brit. J. Soc. Clin. Psychol. – 1967. – Vol. 6. – P. 278–296.
9. http://www.who.int/fctc/reporting/global_progress_report_ru_rev.pdf.
10. *Ikard F., Green D., Horn D.* A scale to differentiate between types of smoking as related to the management of affect // Int. J. Addict. – 1969. – N. 4. – P. 649–659.
11. *Metz C. E., Kronman H. B.* Statistical significance tests for binormal ROC curves // J. Math. Psychol. – 1980. – Vol. 22. – P. 218–243.
12. *Statistics* with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines / Ed. by D. G. Altman, D. Machin, T. N. Bryant, M. J. Gardner Bristol. – BMJ. – Books. Second edition. – 2003. – 240 p.
13. *Zigmond A. S., Snaith R. P.* The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ТЮТЮНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У СТУДЕНТСЬКОЇ МОЛОДІ

І. С. Риткіс (Київ)

Наведено дані про розробку математичної моделі прогнозування ризику формування нікотинової залежності на підставі ретельного всебічного дослідження осіб, які курять, за 66 прогностичними факторами та відбір мінімального їх набору.

Ключові слова: молодь, студенти, тютюнокуріння, математична модель прогнозування, ризик формування нікотинової залежності, прогнозування.

PREDICTING THE RISK OF NICOTINE DEPENDENCE IN YOUTH

I. S. Ritkis (Kyiv)

Ukrainian Institute of Social, Forensic Psychiatry and Addictology Ministry of Health of Ukraine

The paper presents data of the mathematical models for predicting the risk of nicotine dependence development based on a careful study of multilateral smokers by 66 prognostic factors and selection of a minimal set of factors.

Key words: youth, students, smoking, the mathematical models of predicting, the risk of nicotine dependence, predicting.

УДК 617.582.5 Надійшла 12.09.2012

А. В. САМОХІН, І. В. МЕЛЬНИК (Київ)

ДОСВІД ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ВИРОСТКІВ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ

Клінічна лікарня № 12 <melnik_ivan@list.ru>

У статті описано досвід хірургічного лікування 103 хворих з внутрішньосуглобовими переломами проксимального відділу великогомілкової кістки (ВГК) та уточнено показання до адекватного остеосинтезу залежно від характеру перелому за класифікацією Schatzker. Виділено дві групи хворих (контрольна й основна), в яких порівнюють традиційні і малоінвазивні методики остеосинтезу залежно від типу перелому. Віддаленні анатомо-функціональні результати проаналізовано через 1 рік після оперативного втручання у хворих основної і контрольної груп за шкалою Lyscholm.

Ключові слова: внутрішньосуглобовий перелом проксимального відділу великогомілкової кістки, оперативне лікування, результат.

Переломи виростків великогомілкової кістки (ВГК) належать до тяжких ушкоджень нижніх кінцівок і становлять 1–6,9 % усіх внутрішньосуглобових переломів [5, 10, 12] та 6,4–11 % всіх переломів кісток гомілки [4]. Внутрішньосуглобові переломи ВГК виникають у 2 випадках на 1000 населення, середній вік хворих – 37 років [3]. Переломи виростків ВГК часто супроводжуються гемартрозом, ушкодженням суглобової капсули та повним або частковим розривом передньої хрестоподібної зв'язки і менісків [12], найчастішими наслідками яких є контрактура, анкілоз, гетеротопічні осифікати та розвиток посттравматичного артрозу [1, 17].

Традиційні оперативні методи з використанням широких артротомічних доступів супроводжуються додатковою травмою м'яких тканин та вторинними розладами їх кровопостачання, що призводить до розвитку контрактур, подовження терміну реабілітації і перебування на лікарняному листку. Частота незадовільних віддалених анатомо-функціональних результатів лікування досягає 6–39 % [3, 15], інвалідність – 6 % [8].

За останні 5–10 років закордонні [9, 16] і вітчизняні травматологи [2] використовують мінімально-інвазивний артроскопічно-контрольований остеосинтез при переломах виростків ВГК. Однак чітких критеріїв застосування методів репозиції і фіксації кісткових уламків залежно від типу перелому з включенням ендоскопічного контролю не розроблено.

Мета дослідження – уточнити технологію малоінвазивних методів остеосинтезу кісткових уламків при переломах виростків ВГК.

Матеріали і методи. Протягом 2004–2011 рр. у відділенні травматології клінічної лікарні № 12 Києва проліковано 103 хворих з переломами виростків ВГК віком від 21 до 74 років, середній вік – (54,6 ± 1,6) року. Чоловіків було 68 (66,1 %), жінок – 35 (33,9 %). Всім хворим виконували рентгенографію колінного суглоба в стандартних проекціях та визначали тип перелому за даними комп'ютерної томографії у 83 хворих, у 73 хворих – пошкодження зв'язок і менісків колінного суглоба за допомогою МРТ-дослідження. Крім того, для уточнення діагностично-лікувальної тактики та контролю за якістю репозиції і положення фіксаторів проведено артроскопію у 44 хворих основної групи. У подальшому виконували порівняльний аналіз безпосередніх і віддалених анатомо-функціональних результатів лікування хворих із застосуванням традиційної та вдосконаленої методики остеосинтезу кісткових уламків при переломах виростків ВГК.

Тяжкість перелому проксимального відділу ВКГ оцінювали за класифікацією Schatzker [14]. При прийнятті рішення про оперативне лікування враховували ступінь ризику хірургічного втручання та його наслідки. Показанням до відкритого оперативного лікування є компресія верхньої поверхні виростків ВГК понад 3–4 мм [6, 11] або деформація у фронтальній площині більше 10° [7]. Оператив-

© А. В. Самохін, І. В. Мельник, 2012

не лікування виконано у 103 хворих. Перелом I типу – розколювання латерального виростка ВКГ було у 28 хворих, II типу – розщепленої компресії латеральної поверхні виростка ВГК – у 41, III типу – у 18, IV типу – у 16. Хворих разподілено на контрольну (59 осіб) та основну (44 особи) групи. Стан репозиції контролювали рентгенапаратом «Tur» (Німечинна). Артроскопію виконували за допомогою апаратури фірми «Stryker» (США).

Результати та їх обговорення. У хворих контрольної групи при переломах I типу проводили відкриту репозицію кісткових уламків та традиційний остеосинтез двома спонгіозними гвинтами. При переломах II типу виконували відкрито реінсекцію латерального меніска та при показанні – часткову меніскектомію, репозицію і синтез L-подібною пластиною кісткових уламків з пластикою аутологічною кістковою тканиною, взятою з крила повздовжньої кістки. У хворих з переломом III типу відкрито визначали стан менісків і зв'язок, суглобової поверхні, проводили репозицію кісткових уламків та фіксацію L-подібною пластиною із застосуванням пластики аутокістковою тканиною. При переломі IV типу проводили відкритий остеосинтез із спонгіозними гвинтами або L-подібною пластиною залежно від щільності кісткової тканини. Після операції використовували іммобілізацію протягом 4–6 тиж.

В основній групі хворих при переломах I типу репозицію здійснювали за допомогою стержнів Шанца або шила, які вводили під основу фрагмента пошкодженого виростка. Для оцінки стану латерального меніска і суглобового хряща виростків, а також для візуального контролю за якістю відновлення суглобової поверхні шляхом анатомічного зівставлення застосовували артроскопію і рентгенографію. Остеосинтез кісткових уламків виконували канюльованими гвинтами. При лікувально-діагностичній артроскопії ретельно промивали порожнину колінного суглоба, видаляли згустки крові, вільні фрагменти суглобового хряща, вирівнювали краї дефекта хряща біля лінії перелому виростка ВКГ. При переломі II типу використовували зовнішні доступи і розріз довжиною до 4 см і виконували елевацію компресійної ділянки суглобової поверхні під контролем артроскопа, часткову меніскектомію, проводили пластику із застосуванням блока «Тутопласта», остеосинтезу L-подібною блокуючою пластиною. При ушкодженні III типу виконували артроскопічний дебридмент, відкриту репозицію гвинтами Шанца, пластику блоком «Тутопласта», синтез L-подібною пластиною з кутовою стабільністю. При переломі IV типу проводили артроскопічний контроль за репозицією уламків медіального виростка та остеосинтез Liss-пластиною або синтез L-подібною пластиною з кутовою стабільністю. Після зменшення больового синдрому застосовували моторизовану шину для збільшення об'єму рухів, профілактики контрактур у колінному суглобі. Іммобілізацію виконували брейсом у перші післяопераційні дні, а осьове навантаження дозволяли залежно від обсягу кісткового дефекту виростків ВКГ – через 3–5 міс після операції.

Реабілітаційну програму розробляли індивідуально з урахуванням інтраопераційних даних для кожного пацієнта. Лікувальний комплекс включав фізіотерапевтичні методи та гімнастичні вправи.

Віддалені результати лікування хворих основної і контрольної груп з переломами виростків великогомілкової кістки за шкалою J. Lysholm

Результат лікування	Група			
	основна (n = 44)		контрольна (n = 59)	
	абс. од.	%	абс. од.	%
Відмінний	21	47,7	20	33,9
Добрий	14	31,8	17	28,8
Задовільний	6	13,6	13	22,3
Незадовільний	3	6,9	9	15
Усього	44	100	59	100

Віддалені анатомо-функціональні результати проаналізовано у 103 хворих за шкалою Lyscholm [13] через 1 рік після оперативного лікування. Проводили рент-

генологічний контроль. Результати оцінювали і суб'єктивно – пацієнти звертали увагу на біль, ходьбу, активність, можливість навантаження кінцівки, ходьбу східцями, повернення до професійної діяльності. При об'єктивному дослідженні визначали наявність або відсутність набряків, деформації в ділянці колінного суглоба, об'єм рухів в ньому, кровообіг та іннервацію кінцівки, атрофію м'язів гомілки і стегна, гіпертермію і синовіт колінного суглоба.

В основній групі до професійної діяльності повернулися понад 94 % хворих, у контрольній – 89,1 %. Комплексне передопераційне дослідження з використанням рентгенологічного контролю, МРТ і КТ, застосування артроскопії з діагностичною і лікувальною метою дозволяють адекватно оцінити стан пошкодження структур колінного суглоба та з урахуванням результатів розробити тактику оперативного лікування. До факторів, що негативно впливали на результати лікування хворих з переломами виростків ВГК, належать неточне відновлення конгруентності суглобової поверхні, додаткове порушення васкуляризації під час оперативного втручання, тривала іммобілізація, що може призвести до розвитку деформуючого артрозу колінного суглоба.

Висновки. Артроскопічна технологія дозволяє покращити діагностику переломів виростків ВГК та визначити не тільки характер, але й об'єм ушкодження, що спрямовує хірурга на оптимізацію оперативної технології.

Використання малоінвазивних та малотравматичних методик дає змогу максимально зберігати васкуляризацію тканин на ділянці перелому, що покращує перебіг репаративних процесів, зменшує ризик виникнення дегенерації суглобового хряща та поліпшує результати лікування хворих.

Список літератури

1. *Бабалян В. А.* Лечение переломов проксимального метаэпифиза большеберцовой кости с применением стержневых аппаратов: Зб. наук. праць // Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена вертобрології (Харьків, 10–11 кв. 2003 р.). – Х., 2003 – С. 218–221.
2. *Бур'янов О. А., Кваша В. П., Омельченко Т. М.* та ін. Малоінвазивні хірургічні технології в системі лікування внутрішньосуглобових пошкоджень колінного суглоба та профілактики остеоартрозу: Зб. наук. праць 15-го з'їзду ортопедів-травматологів України (Дніпропетровськ, 16–18 вер. 2010 р.). – Д.: Ліра, 2010. – С. 109.
3. *Кизименко Н. Н., Щурова И. Н., Горевич И. И.* Возможности низкопольной МР-томографии в диагностике повреждений коленного сустава у спортсменов // Материалы 4-й межрегион. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы интервенционной радиологии рентгенохирургии». – Владикавказ: РСО-Алания, 2004. – С. 6–11.
4. *Кривошапко С. В.* Оптимизация хирургического лечения и реабилитации больных с переломами мыщелков большеберцовой кости: Автореф. дис. ... канд. мед наук. – Ижевск, 2001. – 47 с.
5. *Михайленко В. В., Лирцман В. И., Антипин С. К.* Переломы мыщелков большеберцовой кости, осложнённые подвывихом или вывихом голени // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1996. – № 3. – С. 47–50.
6. *Шелухин Н. И.* Лечение внутрисуставных переломов мыщелков бедренной и большеберцовой кости различными способами // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещаюшие технологии. – 2004. – № 10. – С. 37–38.
7. *Ali A. M., Burton M., Hashmi M., Saleh M.* Treatment of displaced bicondylar tibial plateau fractures (OTA 41 C2&3) in patients older than 60 years of age // J. Orth. Tr. – 2003. – Vol. 5. № 17. – P. 346–352.
8. Barei D. P. Nork S. E, Mills W. J. Complications associated with internal fixation of high-energy bicondylar tibial plateau fractures utilizing a two-incision technique // J. Orhop. Trauma. – 2004. – Vol. 18. – P. 649.
9. *Cemil Kayali, Hasan Öztürk, Taskin Altay* et al. Arthroscopically assisted percutaneous osteosynthesis of lateral tibial plateau fractures // Can. J. Surg. – 2008. – Vol. 51, N 5. – P. 378–382.
10. *Classification* of Tibial Plateau Fractures – Michael D. Stover // Режим доступа : http://www.hwbf.org/ota.
11. *Ebraheim A. N., Sarbry F. E.* Open Reduction and Internal Fixation of Tibial Platea Fractures // Ortopedics. – 2004. – Vol. 27, N 12. – P. 1281–1287.
12. *Gill T. J., Moezzi D. M., Oates K. M.* et al Arthroscopic reduction and internal fixation of tibial plateau fractures inskiing // Clin. Orthop. – 2001. – Vol. 383. – P. 243–249.

13. *Lysholm J., Gillquist J.* Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale // Am. J. Sports Med. – 1982. – Vol. 10. – P. 150–154.
14. *Schatzker J., McBrown R., Bruce D.* The tibial plateau fractures; The Toronto Experience 1968–1975 // J. Clin. Orthop. – 1979. – N 138. – P. 94–104.
15. *Schatzker J., Tile M.* The rationale of operative fracture care. – Berlin, 1987. – P. 279–295.
16. *Van Glabbeek F., Van Riet R., Jansen N.* et al. Arthroscopisch geassisteerdeosteosynthese van tibia plateau fracturen: een studie van twintig patiënten // Acta Orthop. Belg. – 2002. – Vol. 68, N 3. – P. 258–264.
17. *Vidyadhara S., Sharath K. R., Court-Brown C. M., McBirnie J.* The epidemiology of tibial fractures // J. Bone Joint Surg. Br. – 1995. – Vol. 77. – P. 417–421.

ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ МЫЩЕЛКОВ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

А. В. Самохин, И. В. Мельник (Киев)

В статье изложен опыт хирургического лечения 103 больных с внутрисуставными переломами проксимального отдела большеберцовой кости и уточнены показания к адекватному остеосинтезу в зависимости от характера перелома по классификации Schatzker. Выделены две группы больных (контрольная и основная), в которых сравниваются традиционные и малоинвазивные методики остеосинтеза в зависимости от типа перелома. Отдалённые анатомо-функциональные результаты проанализированы через 1 год после оперативного вмешательства у больных основной и контрольной групп по шкале Lyscholm.

Ключевые слова: внутрисуставной перелом проксимального отдела большеберцовой кости, оперативное лечение, результат.

EXPERIENCE OPERATIVE TREATMENT OF FRACTURES OF THE TIBIAL CONDYLES

A. V. Samokhin, I. V. Melnik (Kyiv)
Clinical Hospital N 12

The paper outlined the experience of surgical treatment of 103 patients with intra-articular fractures of the proximal tibia and refined indications to adequate osteosynthesis depending on the nature of the fracture on the classification of Schatzker. Shows two groups of patients (control and basic), which compares traditional and minimally invasive osteosynthesis techniques depending on the type of fracture. Long-term anatomical and functional results were analyzed by 1 year after surgery in 103 patients – the main and control group patients according to the scale Lyscholm.

Key words: intra-articular fracture of the proximal tibia, surgery, result.

УДК [616.314+616.716]–.007 Надійшла 30.05.2012

М. І. ДМИТРЕНКО, В. Д. КУРОЄДОВА, В. М. ДВОРНИК (Полтава)

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СКРОНЕВИХ ТА ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ, УСКЛАДНЕНИМИ СКУПЧЕНІСТЮ ФРОНТАЛЬНИХ ЗУБІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія» <dmitrenko25@mail.ru>

З метою вивчення функціонального стану скроневих та жувальних м'язів у пацієнтів із зубощелепними аномаліями, ускладненими скупченістю фронтальних зубів, проведено електроміографічне дослідження у 54 осіб. Відмічено, що ступінь функціонального дисбалансу жувальних і скроневих м'язів залежить від виду скупченості фронтальних зубів ($P < 0,05$). У результаті дослідження фази фізіологічного спокою у пацієнтів із скупченістю фронтальних зубів верхньої щелепи виявлено вищі показники амплітуди коливань

© М. І. Дмитренко, В. Д. Куроєдова, В. М. Дворник, 2012

біопотенціалів скроневих м'язів (P < 0,05). Встановлено, що в стані стискування у пацієнтів із скупченістю фронтальних зубів на верхній та нижній щелепах більш активні скроневі м'язи, що пов'язано з недостатньою активністю жувальних (P < 0,05).

Ключові слова: зубощелепні аномалії, скупченість фронтальних зубів, скроневі м'язи, жувальні м'язи, біоелектрична активність.

Активність жувальних м'язів відіграє головну роль у формуванні морфології щелепно-лицевої ділянки [12], функція навколоротових м'язів впливає на положення зубів [7]. Ряд досліджень свідчить про позитивну кореляцію між діяльністю жувальних м'язів та морфологією прикусу [10]. Серед ортодонтичних порушень найбільш поширені зубощелепні аномалії (ЗЩА), ускладнені скупченістю фронтальних зубів (СФЗ): змінний прикус – 35 %, постійний прикус – 69 % [2]. Відомо, що вивчення активності жувальних м'язів необхідне для більш глибокого розуміння механізмів розвитку ЗЩА з метою оптимізації лікування [3, 5]. Функціональна патологія є етіологічним фактором у виникненні багатьох ЗЩА [3], а не усунені після ортодонтичного лікування функціональні порушення призводять до рецидивів, у тому числі й СФЗ [7]. На жаль, деякі лікарі-ортодонти звертають увагу лише на морфологічний аспект аномалії.

Електроміографічне (ЕМГ) дослідження жувальних і мімічних м'язів має велике значення у функціональній стоматології [8, 11]. Вивченню функціонального стану жувальних м'язів у пацієнтів з ортодонтною патологією за допомогою ЕМГ присвячено багато наукових праць [3–6]. Однак у літературі недостатньо даних про біоелектричну активність жувальних і скроневих м'язів у пацієнтів із ЗЩА, ускладненими СФЗ. Нема відомостей про стан ЕМГ-індексів залежно від виду СФЗ. Отже, дослідження в цьому напрямі необхідні для подальшого удосконалення комплексного ортодонтичного лікування ЗЩА, ускладнених СФЗ.

Мета дослідження – вивчення та виявлення особливостей біоелектричної активності жувальних, скроневих м'язів у пацієнтів із ЗЩА, ускладненими СФЗ, для корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи. Обстежено 54 особи (24 чоловіки, 30 жінок) віком від 16 до 29 років, середній вік – (20,28 ± 0,59) року. Діагноз СФЗ встановлювали згідно з протоколами ортодонтичного лікування. Основну (I) групу становили 34 пацієнти із ЗЩА, ускладненими СФЗ. Відповідно до виду СФЗ їх розподілено на такі клінічні групи: Іа – 11 пацієнтів із СФЗ лише на верхній щелепі, середній вік – (19,27 ± 1,08) року; Іб – 10 осіб із СФЗ тільки на нижній щелепі, середній вік –(20,1 ± 1,6) року; Ів – 13 осіб із СФЗ на верхній і нижній щелепах, середній вік – (20,15 ± 1,45) року.

Ступінь тяжкості СФЗ оцінювали за Н. Г. Снагіною (1982). Для ЕМГ-дослідження відібрано пацієнтів із ЗЩА, ускладненими СФЗ тяжкого ступеня (III–IV ступінь за Н. Г. Снагіною).

Контрольну (II) групу становили 10 пацієнтів із ЗЩА без СФЗ, середній вік – (20,70 ± 1,32) року. Для визначення ступеня функціональних порушень у обстежених показники ЕМГ-дослідження порівнювали з аналогічними у 10 осіб з фізіологічним прикусом (III група), середній вік (21,30 ± 1,25) року. Дослідження проводили за методом, описаним V. F. Ferrario [9], в стандартних умовах: пацієнти сиділи вільно, без підтримки голови, в зручному положенні. Поверхневі електроди розміщували вздовж м'язових волокон за стандартною методикою, фіксували клейкою стрічкою в центрі моторних точок скроневих (m. temporalis) і власне жувальних (m. masseter) м'язів. Реєстрували ЕМГ-активність протягом 5 с спочатку в стані фізіологічного спокою із зімкнутими губами та при виконанні функціональної проби – максимальному довільному стискуванні зубів у звичній оклюзії (5 с). Пацієнта просили максимально стиснути зуби і підтримувати таку силу стискування протягом усього тесту. У кожного пацієнта аналізували середні показники впродовж 3 с тесту. Виконання дослідження полягало в триразовому запису станів відносного спокою та максимального стискування зубів.

З метою дослідження біоелектричної активності м'язів використовували комплекс для електроміографії «Нейрософт» (Російська Федерація). Обробку матеріалу здійснювали за комп'ютерною програмою, розробленою В. В. Рубаненком та співавт. (1996 р.), ВДНЗУ «УМСА». Визначали середні показники значення амплітуди коливань (мкВ) біопотенціалів (БП) м'язів з обох сторін. Оцінювали коефіцієнт варіації (K_v) – відношення середнього квадратичного відхилення до величини середньої амплітуди коливань БП (М): $K_v = \delta/M \cdot 100$ %. Кількісний аналіз ЕМГ передбачав також визначення декількох ЕМГ-індексів – мкВ (мкВ · 100 %), запропонованих V. F. Ferrario [9]. У кожного пацієнта визначали індекс асиметрії симетричних м'язів, окремо для скроневих ($ASIM_{ТА}$, %) і жувальних ($ASIM_{ММ}$, %), а також загальний показник ($ASIM_{ТА/ММ}$, %). Розраховували також індекс активності м'язів (ACTIV, %) і торсіонний коефіцієнт (TORS, %). Визначали абсолютне значення показників асиметрії – модулі показників (MASIM, MACTIV, MTORS). Відносно них розраховували також показники симетрії за формулою: індекс симетрії (SIM, %) = 100 – абсолютне значення індексу асиметрії (MASIM, %) [1].

Отримані кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибіркових значень (М) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених. Для визначення нормальності розподілу даних у групах оцінювали асиметрію, ексцес та Омнібус-тест. Достовірність різниці отриманих результатів для різних груп визначали за *t*-критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $P < 0,05$. Для напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій U Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення. Патологія прикусу I класу за Енглем відмічена у 30 (68,18 %) осіб, II класу – у 14 (31,82 %). Глибокий прикус спостерігали у 13 (29,55 %) осіб, перехресний – у 12 (27,27 %). При порівняльному аналізі не виявлено достовірної різниці між групами залежно від віку, статі, патології прикусу у вертикальній, сагітальній та трансверзальних площинах, а також ступеня складності скупчення зубів ($P_{(M)} > 0,05$).

При дослідженні фази фізіологічного спокою у пацієнтів із СФЗ верхньої щелепи відмічено вищі показники амплітуди коливань БП скроневих м'язів (табл. 1), ніж в інших групах, що вказує на їх підвищене постійне напруження або недостатньо досконалу функцію розслаблення м'язів. При оцінці амплітуди БП жувальних м'язів у стані відносного спокою не виявлено статистично достовірної різниці у досліджуваних групах ($P > 0,05$).

Таблиця 1. **Середні показники та коефіцієнти варіації (K_v) амплітуди коливань біопотенціалів (мкВ) скроневих (ТА) і жувальних (ММ) м'язів у групах** ($M \pm m$)

М'яз	Група				
	основна			контрольна	здорові
	Іа	Іб	Ів	II	III
	СФЗ верхньої щелепи	СФЗ нижньої щелепи	СФЗ верхньої та нижньої щелеп	відсутність СФЗ	фізіологічний прикус
	У стані спокою				
ТА					
правий	39,08 ± 4,56*	29,07 ± 3,14	23,86 ± 2,55	24,18 ± 2,90	26,87 ± 3,24
лівий	27,31 ± 3,79	29,55 ± 5,26	23,11 ± 4,27	24,18 ± 2,99	26,38 ± 3,17
середнє	33,20 ± 3,76#	29,31 ± 3,52	23,49 ± 2,95	24,18 ± 1,79	26,63 ± 2,89
K_v, %	37,58	37,98	45,24	23,42	34,31
ММ					
правий	24,87 ± 4,68	22,72 ± 3,78	19,35 ± 2,56	22,72 ± 4,17	20,28 ± 3,59
лівий	19,10 ± 2,37	24,92 ± 3,119	21,04 ± 3,29	23,69 ± 92,52	20,03 ± 3,27
середнє	21,98 ± 3,14	23,82 ± 2,28	20,20 ± 2,79	23,21 ± 2,96	20,15 ± 3,00
K_v, %	47,34	30,31	49,72	40,39	47,05

Закінчення табл. 1

М'яз	Група				
	основна			контрольна	здорові
	Іа	Іб	Ів	ІІ	ІІІ
	СФЗ верхньої щелепи	СФЗ нижньої щелепи	СФЗ верхньої та нижньої щелеп	відсутність СФЗ	фізіологічний прикус
	У стані стискування зубів				
ТА					
правий	632,85 ± 98,76	663,41 ± 117,21	770,36 ± 55,01	777,72 ± 71,33	750 ± 93,13
лівий	640,63 ± 99,87	674,65 ± 87,64	647,29 ± 59,86	649,24 ± 70,41	653,41 ± 67,61
середнє	636,74 ± 93,78	669,03 ± 98,75	708,82 ± 43,36	713,48 ± 63,33	701,89 ± 71,29
K_v, %	14,73	14,76	6,12	8,88	10,16
ММ					
правий	454,32 ± 80,95	455,79 ± 51,52	334,63 ± 37,38*#	525,89 ± 77,43	510,01 ± 67,67
лівий	518,49 ± 114,93	553,29 ± 71,99	398,33 ± 43,33	523,21 ± 92,52	557,89 ± 68,27
середнє	486,41 ± 91,83	504,52 ± 56,12	366,48 ± 35,82*-	524,55 ± 79,62	533,95 ± 64,26
K_v, %	18,88	11,12	9,77	15,18	12,04

* Достовірна різниця між показниками І та ІІІ груп при $P < 0,05$.
\# Достовірна різниця між показниками І та ІІ групи при $P < 0,05$.
\- Достовірна різниця між показниками Іб та Ів групи при $P < 0,05$.

Аналіз амплітуди коливань БП м'язів у стані стискування зубів показав, що в усіх групах немає статистичної різниці в ЕМГ-активності скроневих м'язів (див. табл. 1). Водночас середні значення БП жувальних м'язів у пацієнтів із СФЗ були нижчими. Відмічено статистично достовірне зниження активності жувальних м'язів у пацієнтів із СФЗ на верхній та нижній щелепах порівняно з групою контролю ($P < 0,05$).

При зіставленні показників індексу асиметрії (ASIM) встановлено порушення балансу правого та лівого м'язів: з правої сторони частіше спостерігалася більша активність скроневих м'язів (позитивні значення індексу $ASIM_{ТА}$), з лівої – жувальних м'язів (негативні значення $ASIM_{ММ}$; табл. 2). В осіб з фізіологічним прикусом загальний індекс асиметрії був найнижчим ($ASIM_{ТА/ММ}$ = 1,01 % ± ± 3,92 %), тобто скроневі та жувальні м'язи функціонували більш симетрично, ніж у пацієнтів з ортодонтичною патологією.

Встановлено, що у пацієнтів із ЗЩА, ускладненими СФЗ, параметри функціональної м'язової симетрії ($SIM_{ТА/ММ}$) були найнижчими. Статистично доведено, що у пацієнтів із СФЗ на верхній та нижній щелепах індекс $SIM_{ТА/ММ}$ достовірно нижчий, ніж у пацієнтів із ЗЩА без СФЗ ($P < 0,05$).

При зіставленні показників індексу активності м'язів (ACTIV, %) в усіх досліджуваних групах встановлено вищу активність скроневих м'язів (негативне значення ACTIV, %), зокрема у пацієнтів із СФЗ на верхній та нижній щелепах вона була найбільшою (індекс ACTIV = –32,74 % ± 4,52 % достовірно вищий, ніж в інших групах).

При оцінці торсіонного коефіцієнта (TORS, %) в усіх групах визначено його позитивні значення, що вказує на збудження, яке намагається відхилити нижню щелепу вправо. Найвищі параметри торсіонного коефіцієнта спостерігали у пацієнтів із СФЗ верхньої та нижньої щелеп (TORS = 8,99 % ± 3,39 %), хоча статистично достовірної різниці між групами не виявлено ($P > 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження підтвердило думку про залежність між функціональними порушеннями жувальних і скроневих м'язів та ортодонтичною патологією [3, 5]. У ряді досліджень [6] виявлено схожі відхилення у функціональному стані жувальних м'язів дорослих з дистальним прикусом, що проявилося у зменшенні амплітуди БП жувальних м'язів у стані стискування та спонтанній активності м'язів у стані фізіологічного спокою.

Таблиця 2. **Електроміографічні індекси скроневих (ТА) та жувальних (ММ) м'язів у групах у стані стискування зубів**

Показник, %	Група				
	основна			контрольна	здорові
	I			II	III
	Іа	Іб	Ів		
	СФЗ верхньої щелепи	СФЗ нижньої щелепи	СФЗ верхньої та нижньої щелеп	відсутність СФЗ	фізіологічний прикус
$ASIM_{ТА}$	0,67 ± 4,77	–4,25 ± 4,82	9,60 ± 5,30	9,38 ± 4,77	5,39 ± 5,41
$MASIM_{ТА}$	12,03 ± 2,89	12,53 ± 2,80	15,58 ± 3,94	11,68 ± 4,17	15,32 ± 2,53
$SIM_{ТА}$	87,97 ± 2,89	87,47 ± 2,80	84,42 ± 3,94	88,32 ± 4,17	84,68 ± 2,53
$ASIM_{ММ}$	–0,97 ± 7,86	–7,29 ± 6,48	–7,94 ± 4,69	1,91 ± 5,77	–4,47 ± 4,76
$MASIM_{ММ}$	21,22 ± 4,10	17,44 ± 3,75	14,30 ± 3,19	14,46 ± 3,23	12,02 ± 2,97
$SIM_{ММ}$	78,78 ± 4,10	82,56 ± 3,75	85,70 ± 3,19	85,54 ± 3,23	87,98 ± 2,97
$ASIM_{ТА/ММ}$	–3,19 ± 4,10	–5,30 ± 4,25	3,44 ± 4,31	5,94 ± 3,57	1,01 ± 3,92
$MASIM_{ТА/ММ}$	11,43 ± 2,18	11,81 ± 2,38	13,72 ± 1,96	8,46 ± 2,96	11,15 ± 1,28
$SIM_{ТА/ММ}$	88,57 ± 2,18	88,19 ± 2,38	86,28 ± 1,96#	91,54 ± 2,96	88,85 ± 1,28
ACTIV	–15,43 ± 7,02	–11,73 ± 5,91	–32,74 ± 4,52*#~§	–17,63 ± 6,21	–14,13 ± 2,06
TORS	2,04 ± 5,23	2,04 ± 3,09	8,99 ± 3,39	4,21 ± 3,61	5,18 ± 3,47

* Достовірна різниця між показниками I та III груп при $P < 0,05$.
\# Достовірна різниця між показниками I та II групи при $P < 0,05$.
~ Достовірна різниця між показниками Іб та Ів групи при $P < 0,05$.
§ Достовірна різниця між показниками Іа та Ів групи при $P < 0,05$.

Даних про стан жувальних м'язів у дорослих із СФЗ недостатньо, але за результатами проведених досліджень [4] встановлено, що біоелектрична активність власне жувальних і скроневих м'язів у пацієнтів із СФЗ не залежить від виду оклюзії (дистальний, глибокий, відкритий, перехресний прикус). Е. К. Кречина та співавт. [4] зазначають, що у дорослих із СФЗ при різних видах оклюзії спостерігається дисбаланс різного ступеня в роботі жувальних і скроневих м'язів, що підтверджено нами, і свідчить про функціональну нестабільність оклюзії.

Проведене дослідження показало, що функціональний стан скроневих і жувальних м'язів у пацієнтів із ЗЩА залежить від виду СФЗ. Відмічено гіперактивність скроневих м'язів у стані спокою у пацієнтів із СФЗ верхньої щелепи. Встановлено, що у стані стискування за індексом ACTIV у пацієнтів із СФЗ на верхній та нижній щелепах більш активні скроневі м'язи, що пов'язано з недостатньою активністю жувальних. Крім того, заслуговує на увагу те, що функціональна м'язова симетрія (індекс $SIM_{ТА/ММ}$) у пацієнтів із СФЗ на верхній та нижній щелепах достовірно нижча, ніж у пацієнтів із ЗЩА без СФЗ. Виявлений функціональний дисбаланс жувальних і скроневих м'язів у пацієнтів із СФЗ є одним з патогенетичних механізмів, що зумовив недорозвинення альвеолярних відростків щелеп і як наслідок викликав вкорочення та звуження зубного ряду, спричинивши недостатність місця для правильного розміщення фронтальних зубів. При лікуванні пацієнтів із ЗЩА, ускладненими СФЗ, необхідно застосовувати комплексні методи. Одночасно з механічним апаратурним лікуванням необхідно рекомендувати функціональні елементи та міогімнастичні вправи, які приведуть до зміцнення жувальних м'язів. Тренування жувальних м'язів сприятиме правильному формуванню біодинамічної рівноваги щелепно-лицевої ділянки, запобіганню розвитку СФЗ, а також виникненню рецидивів СФЗ після лікування.

Перспектива подальших досліджень пов'язана з вивченням ЕМГ-активності жувальних і скроневих м'язів після корекції виявлених порушень.

Висновки. У пацієнтів із ЗЩА, ускладненими СФЗ, спостерігали зміни функціональної активності жувальних і скроневих м'язів. Відмічено гіперактивність скроневих м'язів у пацієнтів із СФЗ верхньої щелепи у стані спокою ($P < 0,05$). У пацієнтів із СФЗ на верхній та нижній щелепах у стані стискуван-

ня зубів спостерігалося достовірне підвищення активності скроневих м'язів за рахунок недостатньої активності жувальних, а також менша м'язова симетрія порівняно з пацієнтами із ЗЩА без СФЗ ($P < 0,05$). Виявлення та вплив на функціональний стан жувальних і скроневих м'язів мають важливе значення при проведенні ортодонтичного лікування ЗЩА, ускладнених скупченістю фронтальних зубів.

Список літератури

1. *Боровиков В. П.* Искусство анализа данных на компьютере (для профессионалов). – СПб: Питер, 2003. – 3-е изд. – 688 с.
2. *Дмитренко М. І.* Особливості ортодонтичного статусу дітей: від змінного до постійного прикусу // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2010. – Т. 10, № 31. – С. 15–17.
3. *Дрогомирецька М. С., Сухомлинова Т. Я., Якимець А. В.* та ін. Електроміографічна характеристика функціонального стану м'язів щелепно-лицевої ділянки у дітей з дистальним прикусом // Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі: Зб. наук. пр. – Полтава, 2011 – С.149–151.
4. *Кречина Е. К., Лисовская В. Т., Погабало И. В.* Электромиографическая оценка функционального состояния височных и жевательных мышц у пациентов с тесным положением фронтальных зубов при различной окклюзии // Стоматология (Москва). – 2010. – № 3. – С. 69–71.
5. *Куроедова В. Д., Сухомлинова Т. Я.* Электромиографическая характеристика функционального состояния жевательных мышц у детей с дистальным прикусом по данным компьютерного анализа // Вісн. стоматології. – 1997. – № 2. – С. 237–242.
6. *Лепилин А. В., Конов В. В., Листопадов М. А., Арушанян А. Р.* Изменения функционального состояния жевательных мышц при лечении пациентов с дистальной окклюзией по данным электромиограмм // Сарат. науч.-мед. журн. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 671–674.
7. *Снагина Н. Г., Сальковская Е. А., Липець С. М.* Рецидивы аномалий прикуса у детей с нарушениями функций мышц околоротовой области // Стоматология. – 1976. – № 4. – С. 70–72.
8. *Шуклін В. А., Кучера М. В., Павленко О. В.* Діагностика та спосіб корекції порушень балансу функції жувальних м'язів при незнімному протезуванні // Укр. стоматол. альманах. – 2011. – № 5. – С. 52–55.
9. *Ferrario V. F., Sforza C., Miani A.* et al. Electromyographic activity of human masticatory muscles in normal young people. Statistical evaluation of reference values for clinical applications // Oral Rehabil. – 1993. – Vol. 20, N 3. – P. 271–280.
10. *Ingervall B.* Facial Morphology and Activity of Temporal and Lip Muscles during Swallowing and Chewing // The Angle Orthodontist. – 1976. – Vol. 46, N 4. – P. 372–380.
11. *Pallavera A., Zuffetti P., Zuffetti C. M., Tartaglia G. M.* Elettromiografia: Applicazioni Cliniche // Quintessenza Internazionale. – 2009. – Vol. 25, N 3. – P. 21–21.
12. *Vianna-Lara M., Caria P. H. F., Tosello D.* et al. S.Electromyographic Activity of Masseter and Temporal Muscles with Different Facial Types // The Angle Orthodontist. – 2009. – Vol. 79, N 3. – P. 515–520.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВИСОЧНЫХ И ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ, ОСЛОЖНЁННЫМИ СКУЧЕННОСТЬЮ ФРОНТАЛЬНЫХ ЗУБОВ

М. И. Дмитренко, В. Д. Куроедова, В. Н. Дворник (Полтава)

С целью изучения функционального состояния височных и жевательных мышц у пациентов с зубочелюстными аномалиями, осложнёнными скученностью фронтальных зубов, проведено электромиографическое исследование у 54 лиц. Отмечено, что степень функционального дисбаланса жевательных и височных мышц зависит от вида скученности фронтальных зубов. В результате исследования фазы физиологического покоя у пациентов со скученностью фронтальных зубов верхней челюсти выявлены высокие показатели амплитуды колебаний биопотенциалов височных мышц ($P < 0,05$). Установлено, что в состоянии сжатия зубов у пациентов со скученностью фронтальных зубов верхней и нижней челюсти больше активны височные мышцы, что связано с недостаточной активностью жевательных мышц ($P < 0,05$).

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, скученность фронтальных зубов, височные мышцы, жевательные мышцы, биоэлектрическая активность.

FUNCTIONAL CONDITION OF TEMPORAL AND MASTICATORY MUSCULES IN PATIENTS WITH MALOCCLUSION, COMPLICATED BY CROWDING OF FRONTAL TEETH

M. I. Dmitrenko, V. D. Kuroyedowa, V. N. Dvornik (Poltava)

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy»

To study functional condition of temporal and masticatory muscles in patients with malocclusion, complicated by crowding of frontal teeth, 54 patients were subjected to electromyography. It was found that the degree of functional imbalance of masticatory and temporal muscles depends on the type of crowding of frontal teeth. Investigating phases of physiological rest in patients with crowding of maxilla frontal teeth high indices of oscillation amplitude of temporal muscles biopotentials ($P < 0,05$) were detected. The study has established that in state of compression in patients with crowding of frontal teeth of maxilla and mandibula temporal muscles are more active, what is connected with insufficient activity of masticatory muscles ($P < 0,05$).

Key words: malocclusion, crowding of frontal teeth, temporal muscles, masticatory muscles, bioelectrical activity.

УДК 617.528 Поступила 16.11.2012

Р. Х. КАМАЛОВ, Т. В. ПАВЛОВСКАЯ (Киев)

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МАЖЕЗИК® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТПЛОМБИРОВОЧНОЙ БОЛИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Центральная стоматологическая поликлиника МО Украины

Оценивали аналгетическое действие препарата Мажезик® для купирования постпломбировочной боли, эффективность и безопасность его применения в терапевтической стоматологии.

Ключевые слова: флурбипрофен, нестероидные противовоспалительные препараты, постпломбировочная боль, Мажезик®.

Боль после пломбирования корневого канала является важной проблемой стоматологии из-за её выраженности и частоты возникновения. По данным исследований разных авторов [2, 5], частота этого осложнения составляет 37,8–44,2 %. Для снятия болевого синдрома чаще всего используют препараты группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), основным принципом действия которых является торможение синтеза простагландинов, играющих важную роль в локальных механизмах боли и воспаления, процессах передачи боли [1, 3, 5].

Анализ зарубежной литературы показал широкое применение флурбипрофена как одного из наиболее эффективных аналгетиков группы НПВС для купирования боли после различных стоматологических вмешательств. Результаты исследований подтверждают его высокую эффективность и безопасность применения [4, 6, 7]. Для исследования был выбран препарат Мажезик® фирмы «Сановель» с действующим веществом флурбипрофен. Препарат зарегистрирован Минздравом Украины (№ 10349/01/01 от 21.12.2009 г.), имеется в продаже в аптечной сети.

Цель исследования – оценить аналгетическое действие Мажезика® в рекомендованных дозах для купирования постпломбировочной боли.

Материалы и методы. В рандомизированном исследовании принимали участие 33 пациента (20 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет, обратившиеся

© Р. Х. Камалов, Т. В. Павловская, 2012

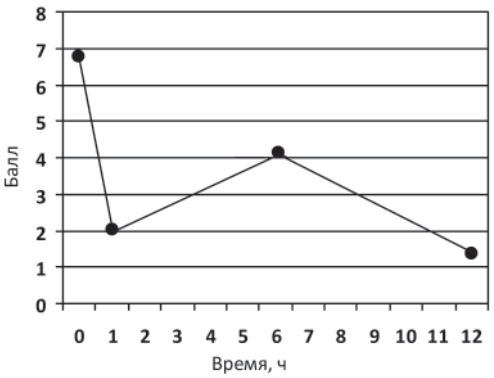
повторно с болью после пломбирования корневого канала по поводу пульпита или периодонтита различных групп зубов. Всем пациентам пломбирование корневого канала производили материалом Форедент (SpofaDental, Чехия) после витальной экстирпации пульпы по стандарнтой методике с рентгенологическим контролем. В исследование не вошли пациенты с непереносимостью НПВП, язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, опухолевыми процессами, органической патологией нервной системы, выраженными изменениями функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, гемостаза, а также беременные и кормящие грудью. Все пациенты в качестве обезболивающего препарата получали per os Мажезик® по 100 мг с повторным приёмом через 6 и 12 ч.

Интенсивность боли оценивали нанесением отметок на визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) от 1 до 10. Критерии оценки болевых ощущений были следующие: максимальные (10–8 баллов), очень сильные (7–6 баллов), сильные (5–3 балла), умеренные (2 балла), минимальные (1 балл).

Кроме того, пациентам предлагали определить время максимального аналгетического эффекта сразу после приёма препарата в указанной дозе, а также интенсивность болевых ощущений через 6 и 12 ч.

Полученные цифровые данные обработаны математическим методом с вычислением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Двухстороннее P значение < 0,01 считали статистически достоверным. Статистический анализ проводили с использованием программы Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. На основании проведённых клинических исследований было установлено, что интенсивность постпломбировочной боли до приёма препарата была максимальной у 10 (30,3 %) пациентов, очень сильной – у 17 (51,5 %) и сильной – у 6 (18,2 %). Среднее значение интенсивности болевого синдрома составило (6,75 ± 1,41) балла. Максимальный аналгетический эффект отмечен через 30 мин после приёма Мажезика® в дозе 100 мг. При этом среднее значение интенсивности боли составило (2,03 ± 0,58) балла, что было статистически достоверным (P < 0,01). Действие препарата наблюдалось в среднем 5,3 ч, после чего интенсивность боли составила (4,12 ± 1,02) балла. После приёма препарата в указанной дозе через 12 ч интенсивность боли составила (1,36 ± 0,12) балла (рисунок). Ни в одном случае нежелательных реакций, связанных с приёмом препарата, не наблюдалось.



Динамика интенсивности постпломбировочной боли

Выводы. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о значительной выраженности постпломбировочного болевого синдрома. При этом применение Мажезика® в суточной дозе 300 мг оказывает выраженное аналгезирующее действие, хорошо переносится пациентами и может быть рекомендовано для широкого применения в терапевтической стоматологии.

Список литературы

1. *Лебедева Р. Н., Никода В. В.* Фармакотерапия острой боли. – М: Аир-Арт, 1998. – 46 с.
2. *Петрикас А. Ж., Овсепян А. П., Горева Л. А.* и др. Боль после пломбирования корневых каналов зубов // Новости Dentsply. – 2002. – № 7. – С. 51–54.
3. *Сидельникова Л. Ф., Коленко Ю. Г., Ревенок Б. А.* Нестероидные противовоспалительные препараты: новые горизонты противовоспалительной терапии в стоматологии // Соврем. стоматология. – 2011. – № 4. – С. 8–11.
4. *Sultan A., McQuay H. J., Moore R. A., Derry S.* Single dose oral flurbiprofen for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009 Jul 8;(3):CD007358. doi: 10.1002/14651858.CD007358.pub2.

5. *Cooper S. A.* Treating acute dental pain // Postgraduate Dentistry. – 1995. – Vol. 2. – P. 7.
6. *Dionne R.* Suppression of dental pain by the preoperative administration of flurbiprofen // Am. J. Med. Sci. – 1986. – Vol. 80. – P. 41.
7. *Doroschak A. M., Bowles W. R., Hargreaves K. M.* Evaluation of the combination of flurbiprofen and tramadol for management of endodontic pain // J. Endod. – 1999. – Vol. 25, N 10. – P. 660–663.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ МАЖЕЗИК® ПРИ ЛІКУВАННІ ПОСТПЛОМБУВАЛЬНОГО БОЛЮ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

Р. Х. Камалов, Т. В. Павловська (Київ)

Оцінювали аналгетичну дію препарату Мажезик® для усунення постпломбувального болю, ефективність і безпеку його застосування у терапевтичній стоматології.

Ключові слова: флурбіпрофен, нестероїдні протизапальні засоби, постпломбувальний біль, Мажезик®.

CLINICAL EFFECTIVENESS MAZHEZYK® TREATMENT OF PAIN AFTER ENDODONTIC TREATMENT IN DENTISTRY

R. H. Kamalov, T. V. Pavlovskaya (Kyiv)

Central Dental Clinic of the Ministry Defense of Ukraine

In clinical study of efficiency Mazhezyk® drug to elimination pain after endodontic treatment, efficiency and safety of its use in dentistry.

Key words: flurbiprofen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain after endodontic treatment, Mazhezyk®.

УДК 617.741–004.1–089+615.211.032.844.9 Надійшла 11.06.2012

Л. П. ТУТЧЕНКО, М. А. ЗНАМЕНСЬКА, М. В. ДЖУЛАЙ, І. М. ДЖУЛАЙ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОКАМЕРНОГО ВВЕДЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ЛІДОКАЇНУ НА ТОВЩИНУ РОГІВКИ ПРИ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня, Центр мікрохірургії ока
<LarisaTutchenko@bigmir.net>

Досліджено вплив 0,5 % розчину вітчизняного лідокаїну гідрохлориду на рогівку при його введенні в передню камеру ока. Доведено відсутність негативного впливу 0,5 % розчину лідокаїну гідрохлориду, що не містить консервантів, на товщину рогівки шляхом вимірювання її товщини (кератопахіметрія) до та після введення препарату.

Ключові слова: лідокаїн, консервант, рогівка, кератопахіметрія.

Вступ. Забезпечення достатнього знеболення є необхідною умовою для успішного проведення операції, зокрема видалення катаракти (факоемульсифікація). Розвиток офтальмохірургії на сучасному етапі зумовлює перехід до втручань в амбулаторних умовах, зокрема виконання більшості факоемульсифікацій катаракти під крапельною анестезією. Проте остання, як відомо, лише блокує іннервацію трійчастого нерва рогівки та кон'юнктиви. Довгі гілочки циліарного ганглію, що іннервують рогівку, райдужку та циліарне тіло, лишаються незаблокованими, тому в деяких випадках анестезії недостатньо. Для посилення знеболювального ефекту використовують додаткову анестезію – внутрішньокамерну, яка полягає

© Л. П. Тутченко, М. А. Знаменська, М. В. Джулай, І. М. Джулай, 2012

у введенні в передню камеру ока анестезуючих засобів, зокрема лідокаїну гідрохлориду, дія якого починається практично відразу і триває до 30 хв. Вперше про введення лідокаїну в око повідомив H. Lincoff [11], в передню камеру ока – J. Gills (1997). Останнім часом цей спосіб знаходить все більше прихильників [8]. Внутрішньокамерній анестезії та її безпечності для очних структур присвячені дослідження іноземних авторів [1, 3, 4, 9]. При цьому мова йде про використання 1 % розчину лідокаїну, що не містить консервантів. Таке трактування є певною пересторогою до внутрішнокамерного введення вітчизняного лідокаїну, що містить консервант. Про внутрішньокамерне використання лідокаїну останнім часом повідомляється і у вітчизняній літературі, у дослідженнях авторів близького зарубіжжя [1], проте виробник та вміст консервантів при цьому найчастіше не обговорюються.

В інструкції до медичного застосування вітчизняного ампульованого 2 % розчину препарату зазначено: **лідокаїну гідрохлорид;** міжнародна та хімічна назви – Lidocainum, 2-діетиламіно-2′,6′-ацетоксиліду гідрохлорид; склад: 1 мл 2 % розчину містить лідокаїну гідрохлорид (в перерахуванні на безводну речовину) 20 мг. Допоміжні речовини – натрію хлорид, натрію гідроксиду 1М розчин, вода для ін'єкцій.

Відомо, що в чистому вигляді лідокаїн – 2,6-димеїл-N,N-діетиламіноацетанілід (в подальшому L) є слабкою азотистою основою, слабкорозчинною у воді, а тому не придатною для використання у вигляді ін'єкцій. Для підвищення водорозчинності лідокаїну його переводять в сіль (хлорид) під дією хлорводневої (соляної, HCl) кислоти:

$$L + HCl = [L{:}H]^{+}Cl^{-}.$$

У подальшому для приготування розчину для ін'єкцій використовують допоміжні речовини, які сприяють оптимальній доставці активної речовини в ділянку ін'єкції: 1) нівелюють небажані осмотичні процеси в зоні ін'єкції; 2) доставляють активну речовину в необхідній формі – катіонній чи молекулярній.

Для забезпечення п. 1 розчин для ін'єкцій повинен бути ізотонічним середовищем в зоні ін'єкції, тобто обидва середовища повинні містити близьку кількість розчинених часток в одиниці об'єму. Це найчастіше регулюється додаванням до розчину для ін'єкцій необхідної концентрації натрію хлориду (NaCl), аналогічно приготуванню ізотонічного розчину натрію хлориду.

Таким чином, натрію хлорид, зазначений в анотації як допоміжна речовина, додають для ізотонічності розчину середовища в зоні ін'єкції (волозі передньої камери – при внутрішньокамерному введенні) для нівелювання небажаних осмотичних процесів.

Для забезпечення п. 2 використовують іншу речовину. Відомо, що форму активної речовини, що превалює, визначають в основному за pH допоміжних речовин, а також за їх здатністю зв'язувати гідрохлорид HCl. Так, без додавання лугу лідокаїн буде дисоціювати у водному розчині з утворенням переважно катіонної форми:

$$[L : H]^{+}Cl^{-} = [L{:}H]^{+} + Cl^{-}.$$

При додаванні до розчину для ін'єкцій лугу – натрію гідроксиду NaOH дисоціація лідокаїну відбуватиметься переважно з утворенням гідратованої молекулярної форми:

$$[L : H]^{+} + Cl^{-} + NaOH = L \bullet H_2O + Na^{+} + Cl^{-}.$$

Аналогічного ефекту можна досягнути додаванням до розчину для ін'єкцій триатомного спирту гліцерину або двоатомних спиртів – гліколей.

При цьому відомо, що катіонна форма за рахунок заряду краще утримується на зовнішніх рецепторах клітин, тоді як молекулярна форма добре виконує міжмембранні переходи та сприяє кращому поширенню активної речовини.

Таким чином, натрію гідроксид NaOH, зазначений в анотації як допоміжна речовина, служить для переходу катіонної форми діючої речовини лідокаїну в молекулярну гідратовану форму для покращання її трансмембранного переносу.

Отже, натрію хлорид та натрію гідроксид, зазначені як допоміжні речовини, у розчині в чистому вигляді не існують, як і чиста речовина лідокаїну. Взаємодіючи між собою, ці три речовини утворюють якісно нову структуру – лідокаїну гірохлорид.

Слід відмітити, що вказані речовини, як основна, так і допоміжні, зазначаються в описі лідокаїну зарубіжного виробництва для парентерального введення, в тому числі і внутрішньокамерного.

Відомо, що для стабілізації лікарських препаратів інколи використовують консерванти. В основному для цього використовують антисептичні речовини: бензойну, сорбінову, дегідрооцтову кислоти та їх похідні, ефіри *n*-гідроксибензойної кислоти, бензиловий та 2,4-дихлорбензиловий спирти (бензалконію хлорид, який найчастіше використовують як консервант, належить до цієї групи), 2-феноксиетилен, а також похідні формальдегіду і сполуки, здатні його виводити (параформ, тріоксан, гексаметилентетрамін тощо). На зазначені сполуки посилаються в анотаціях до екстраокулярних препаратів, зокрема очних крапель та інших лікарських засобів, непридатних для парантерального застосування. При цьому консерванти знаходяться у розчині в незв'язаній формі, не взаємодіють з допоміжними речовинами, оскільки функція перших та останніх різна.

Таким чином, наведені дані свідчать про відсутність консервантів у вітчизняному розчині лідокаїну гідрохлориду для парентерального введення.

Мета дослідження – з'ясувати, чи містить вітчизняний препарат лідокаїну гідрохлориду консервант та визначити вплив внутрішньокамерного його введення на рогівку ока.

Матеріали і методи. Обстежено 67 хворих (35 жінок та 32 чоловіки) на катаракту віком від 20 до 60 років з нормальним внутрішньоочнм тиском та відсутністю супутньої очної й загальної патології (глаукома, діабет тощо).

Обстежених розподілено на дві групи, аналогічні за статтю, віком, станом райдужок та способом передопераційного ведення, операційним і післяопераційним перебігом (без ускладнень).

Вранці в день операції до будь-яких офтальмологічних втручань (в тому числі закапувань) хворим обох груп проводили кератопахіметрію (за допомогою ультразвукового пахіметра – ехограф Quantel medical). Товщину рогівки вимірювали в трьох точках: у верхній частині, в центрі, в нижній частині.

Визначену середню арифметичну з трьох даних вважали одиничним результатом кератопахіметрії.

У двох групах факоемульсифікацію катаракти з імплантацією штучного кришталика (за одним методом та моделлю інтаокулярної лінзи – ІОЛ) під крапельною анестезією виконував один кваліфікований хірург за такою схемою.

Крапельну анестезію виконували трикратним закапуванням (1–2 краплі 0,5 % розчину алкаїну) в кон'юнктивальну порожнину з інтервалом 5 хв. Очне яблуко утримували фіксуючим кільцем. Виконували два парацентези рогівки на 12 і 6 год. В передню камеру через парацентез вводили 0,2 мл суміші, що включала: в I групі – 0,5 мл 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду, 1,5 мл збалансованого сольового розчину; в II групі (контрольній) – 0,2 мл збалансованого сольового розчину (надалі – BSS).

Алмазним ножем шириною 3 мм відразу за судинною аркадою виконували рогівковий тонель довжиною 2–2,5 мм в горизонтальному меридіані (на 3 год – для правого ока, на 9 год – для лівого). Передню камеру заповнювали адгезивним віскоеластиком Viscoat. Пінцетом виконували круговий безперервний капсулорексис. Гідродисекцію здійснювали введенням збалансованого розчину (BSS) через канюлю. Мобілізували ядро, розвертаючи його канюлею на 360º. Проводили факофрагментацію із застосуванням методики фако-чоп. Використовували

прилад Legasy-2000, ультразвукову голку моделі Microflow. В усіх операціях середня потужність ультразвуку становила 35 %, максимальний вакуум – 350 мм рт. ст., експозиція ультразвуку – 15–20 с, загальна тривалість операції – (15 ± 2) хв. Для видалення епінуклеусу, залишків кришталикових мас та полірування капсул використовували бімануальну іригаційно-аспіраційну систему (AIC). Капсулярний мішок заповнювали віскоеластиком Provisc. За допомогою інжектора Monarch-2 без додаткового розширення розрізу імплантували задньокамерну ІОЛ AcrySof. Евакуювали залишки віскоеластику за допомогою AIC та завершували операцію відновленням об'єму передньої камери введенням в неї BSS.

Операцію документували відеозйомкою з виведенням на екран параметрів операції. До виборки увійшли хворі, у яких операцію проводили за описаною схемою та з однорідними її параметрами.

Вранці наступного дня, як і в день операції, до будь-яких офтальмологічних втручань (в тому числі закапувань очей) пацієнтам обох груп проводили кератопахіметрію за вищевказаною методикою.

Отримані дані кератопахіметрії оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Середні дані кератопахіметрії, отримані до та наступного дня після операції, середня зміна товщини рогівки залежно від розчину, що вводили в передню камеру ока в обох групах, наведено в таблиці.

Середня товщина рогівки, середня зміна її товщини до та після операції в основній і контрольній групах ($M \pm m$)

Група пацієнтів	Середня товщина рогівки, мкм		P	Зміна товщини рогівки, мкм
	до операції	після операції		
Основна (n = 54)	552,42 ± 7,21	663,31 ± 10,82	< 0,001	110,74 ± 8,87
Контрольна (n = 56)	543,70 ± 14,12	637,76 ± 15,18	< 0,001	94,06 ± 13,97
P	> 0,05	> 0,05		> 0,05

Статистична різниця між товщиною рогівки до операції в I – (552,42 ± 7,21) мкм та II (543,70 ± 14,12) мкм групах недостовірна (P > 0,05), що свідчить про однорідність досліджуваних груп.

Згідно з даними таблиці, в I групі, в якій на етапі розтину в передню камеру вводили розведений розчин лідокаїну (після розведення лідокаїн був представлений 0,5 % розчином), так і в II групі, в якій вводили лише збалансований сольовий розчин, спостерігалось статистично достовірне збільшення товщини рогівки: до (663,31 ± 10,82) мкм (P < 0,001) в I та до (637,76 ± 15,18) мкм (P < 0,001) – в II.

Крім того, в наших дослідженнях не виявлено статистично достовірної різниці у зміні товщини рогівки оперованих очей у двох порівнюваних групах: на (110,74 ± 8,87) мкм у I групі та на (94,06 ± 13,97) мкм в II (P > 0,05), що свідчить про нетоксичність розчину вітчизняного лідокаїну для ендотелію рогівки.

Ми усвідомлюємо, що на товщину рогівки, крім використаного розчину лідокаїну, впливають інші фактори хірургічного втручання (розріз рогівки, маніпуляції в передній камері, дія ультразвуку, реакція очних структур, рогівки, зокрема на матеріал ІОЛ, транзиторна гіпертензія після операції тощо). Досягнення повної ідентичності дії супутніх факторів на рогівку у хворих порівнюваних груп не здається можливим. Підбір хворих дозволив звести до мінімуму різницю у дії супутніх факторів. Тому схожі зміни товщини рогівки в групі, в якій на етапі розтину в передню камеру вводили розведений розчин лідокаїну, та в групі, в якій вводили лише збалансований розчин, є достовірною ознакою нетоксичності розчину вітчизняного лідокаїну при введенні його в передню камеру ока.

Висновки. 1. Вітчизняний розчин лідокаїну гідрохлориду для парентерального введення не містить консервантів. 2. Введення 0,5 % вітчизняного лідокаїну гідрохлориду в передню камеру ока не впливає негативно на рогівку.

Список літератури

1. *Балашевич Л. И., Тахтаев Ю. В.* Первый опыт клинического применения мультифокальных инраокулярных линз Acrysof Restor // Зб. наук. праць співроб. КМАПО. – 2004. – Вип. 13, Кн. 4. – С. 48.
2. *Andersson N. J., Woods W. P.* Intracameral anesthesia: in vitro iris and corneal uptake and washout of 1 % lidocaine hydrochloride // Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117. – P. 225–231.
3. *Borazan M.* Indoction of apoptosis of rabbit corneal endothelial cells by preservative-free lidocaine hydrochloride 2 %, ropivacaine 1 %, or levobupicaine 0,75 % // J. Cataract Refract. Surg. – 2009. – Vol. 35. – P. 753–758.
4. *Boulton J. E.* A randomized controlled trial of intracameral lidocaine during phacoemulsification under topical anesthesia // Ophthalmol. – 2000. – Vol. 107. – P. 68–71.
5. *Chang Y. S.* Cytotoxity of lidocaine or bupivacaine on corneal endothelial cells in a rabbit model // Cornea. – 2006. – Vol. 25. – P. 590–596.
6. *Cionni R. J.* Cataract surgery without preoperative eyedrops // J. Cataract Refract. Surg. – 2003. – Vol. 29. – P. 2281–2283.
7. *Garcia A.* Preservative-free lidocaine 1 % anterior chamber irrigation as an anjunct to topical anesthesia // J. Cataract. Refract. Surg. – 1998. – Vol. 24. – P. 403–406.
8. *Gills J. P.* Unpreserved lidocaine to control discomfort during cataract surgery using topical anesthesia // J. Cataract Refract. Surg. – 1997. – Vol. 23. – P. 545–550.
9. *Heuerman T.* Long-term endothelial cell loss after phacoemulsification: peribulbar anesthesia versus intracameral lidocaine 1 %: prospective randomized clinical trial // J. Cataract Refract. Surg. – 2002. – Vol. 28. – P. 639–643.
10. *Iradier M. T.* Intraocular lidocaine in phacoemulsification; an endothelium and blood-aqueous barrier permability // Ophthalmol. – 2000. – Vol. 107. – P. 896–900.
11. *Lincoff H.* Intraocular injection of lidocaine // Ophthalmol. – 1985. – Vol. 92. – P. 1587–1591.
12. *Pandey S. K.* No-anesthesia clear corneal phacoemulsification versus topical and topical plus intracameral anesthesia: randomized clinical trial // J. Cataract Refract. Surg. – 2001. – Vol. 17. – P. 1643–1650.
13. *Rebolleda G.* Topical plus intracameral lidocaine versus retrobulbar anesthesia in phacotrabeculectomy: prospective randomized study // J. Cataract Refract. Surg. – 2001. – Vol. 27. – P. 1214–1220.
14. *Tan J. H. Y., Burton R. L.* Does preservative-free lignocaine 1 % for hydrodissection reduce pain during phacoemulsification? // J. Cataract Refract. Surg. – 2000. – Vol. 26. – P. 733–735.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИКАМЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЛИДОКАИНА НА ТОЛЩИНУ РОГОВИЦЫ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

Л. П. Тутченко, М. А. Знаменская, М. В. Джулай, И. М. Джулай (Киев)

Исследовано влияние 0,5 % раствора лидокаина гидрохлорида на роговицу при его введении в переднюю камеру глаза. Доказано отсутствие отрицательного влияния 0,5 % раствора лидокаина гидрохлорида как такого, что не содержит консервантов, на толщину роговицы путём измерения её толщины (кератопахиметрия) до и после введения препарата.

Ключевые слова: лидокаина гидрохлорид, консервант, роговица, кератопахиметрия.

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF INTRACAMERAL INJECTION OF DOMESTIC LIDOCINE ON THE CORNEAL THICKNESS DURING PHACOEMULSIFICATION OF CATARACT

L. P. Tutchenko, M. A. Znamenska, M. V. Dzhulay, I. M. Dzhulay (Kiev)

Kyiv City Ophthalmology Clinic “Eye Microsurgery Centre”

Influence of intracameral injection of 0.5 % solution of lidocaine hydrochloride on the cornea was investigated. It was proved that 0.5 % solution of lidocaine hydrochloride being preservative-free, has not any adverse effect on the corneal thickness measured by keratopachimetry before and after injection of medicine.

Key words: lidocaine hydrochloride, preservative, cornea, keratopachimetry.

УДК 616-08-039.76 + 615.36 Поступила 09.04.2012

В. В. ЗЮГАНОВ, А. Г. БОЙКО, С. В. ФОМЧЕНКОВ (Одесса, Москва)

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ РАНЫ СТОПЫ В ФАЗЕ НЕКРОЗА, ВЫЗВАННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ПРЕПАРАТОМ БАД «ЛЕЮРУС АРКТИКА+»

Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова Российской академии наук,
Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
ООО Мариенфарма (Москва) <boyko-l@rambler.ru>

Проанализированы клинические данные случая восстановления функций и регенерации патологически изменённых тканей стопы, осложнённых обширным некрозом, во время курса терапии с использованием БАД «Леюрус Арктика+». Анализ клинических данных показал, что БАД «Леюрус Арктика+» можно рекомендовать для применения не только как препарат для устранения возрастных изменений в тканях и при онкологических заболеваниях, но и как ранозаживляющее средство.

Ключевые слова: БАД «Леюрус Арктика+», травма, некроз, ранозаживление, регенерация.

Для устранения возрастного воздействия на ткани и улучшения течения онкологических заболеваний В. В. Зюгановым [4] был разработан сложный экстракт низкомолекулярных (6–35 kDa) веществ из не подверженных процессам старения первичноводных видов (гидробионтов) Арктики, получивший название БАД «Леюрус Арктика+». Этот препарат патентован [5], имеет Свидетельство государственной регистрации РФ [7] и Санитарно-эпидемиологическое заключение РФ [6]. В настоящее время производится согласно ТУ 9197-001-64791478-10 «Биологически активная добавка к пище «Леюрус-Арктика+» в ООО «Солнечные врата» (Москва, Россия). В состав БАД «Леюрус Арктика+» входят: экзокринный секрет почечных канальцев живых нерестовых самцов трёхиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus L.*, отселектированных на продлённый жизненный цикл с 2 до 7 лет; экстракт из жабр атлантического лосося *Salmo salar L.* с пролонгированным естественным путём жизненным циклом симбиотическими личинками моллюска-жемчужницы *Margaritifera margaritifera L.*; растительные компоненты из коры дуба *Quercus robur L.* В целом БАД «Леюрус Арктика+» обладает широким спектром биологической активности и хорошо переносится больными [8].

В истории медицины есть случаи, когда созданное для решения конкретной задачи лекарственное средство со временем применяется для лечения других патологических состояний. Например, в 1897 г. в лаборатории химического концерна «Байер» (Германия) Феликс Хоффман синтезировал ацетилсалициловую кислоту (аспирин) как средство против боли в суставах (ревматизм), на которые жаловался его отец. В клиническую практику ацетилсалициловую кислоту внедрил друг Феликса Хоффмана врач Герман Дрессер. Лекарственное средство оказалось эффективным при ревматизме, головной боли и артрите, а также как жаропонижающее, но со временем стали известны и другие его лечебные эффекты: предупреждение сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз. Более того, недавно было установлено, что ацетилсалициловую кислоту можно использовать и как онкопротектор.

Возможно, такая «судьба» будет и у препарата БАД «Леюрус Арктика+», о чём свидетельствует (пока единичный) нижеописанный случай успешной стимуляции этим препаратом регенерации тканей и ранозаживления при глубоком некрозе тыльной поверхности и всех пальцев левой стопы.

© В. В. Зюганов, А. Г. Бойко, С. В. Фомченков, 2012

Пациент К., 1952 года рождения (имеет медицинское образование), утром 22.09.2010 г. обнаружил в области потёртости на тыле левой стопы буллёзное образование с экссудатом размером 5 × 3 × 1,5 см, который он самостоятельно эвакуировал стерильным шприцем.

В течение полутора суток кожа в области тыла левой стопы потемнела, образовались очаги некроза.

Через 36 ч произведена этапная некрэктомия тканей, наложена антибактериальная повязка в местном медпункте (Вологодская обл.), куда пациент обратился за помощью. В последующем лечение, включавшее местную антибактериальную терапию, проводил хирург: ежедневные перевязки с 0,01 % мирамистином, бетадином, этапная некрэктомия, ампутация концевой фаланги II пальца и ногтевых пластинок III–V пальца, общая антибактериальная терапия *per os* и инъекции цифрана, метронидазола, таваника, бисептола.

Начиная с 5-го дня лечения пациент начал самостоятельно применять стерильный водный раствор препарата «Леюрус Арктика+» в виде орошений и повязок 2 раза в день и per os ежедневно по 10 мл водного раствора, разведённого в 2 л питьевой воды.

В первичных анализах крови 25.09.2010 г. СОЭ повышена до 30 мм/ч, иммуноглобулин (Ig) E – 555 ед. (норма – 0–150 ед.), остальные показатели общего развёрнутого и биохимических показателей крови – в пределах нормы.

При диагностике вирусных инфекций методом полимеразной цепной реакции вируса Эпштейна – Барра и вирусов герпеса 1 и 2 не выявлено. С помощью серодиагностики было исключено поражение хламидиями, грибами, лямблиями и гельминтами.

В посеве отделяемого из раны экссудата определялся *Staphylococcus (S.) haemolyticus*. Скрининг анализов крови и мочи в процессе лечения проводили 1 раз в неделю, бактериальный посев из раны – 1 раз в 10 дней.

Через 3 мес после начала лечения БАД «Леюрус Арктика+» концентрация в крови Ig E снизилась до нормы (67 ед.). Показатели общего клинического анализа крови оставались в норме, кроме незначительного (на 10 %) повышения количества лимфоцитов.

В посевах из раны *S. haemolyticus* не высевался, но появился *S. epidermidis*.

Стадии ранозаживления и восстановления целостности тканей изображены на рис. 1–10, которые делал пациент или врач регулярно каждые 10–20 сут. Через 165 сут рана зажила с эпителизацией кожного дефекта на месте раны и образованием пятна депигментации. Косметический результат оценивается как удовлетворительный. В настоящее время больного наблюдает врач высшей категории Л. В. Засорина (медицинский центр «Тавлада», Москва).

В процессе регенерации отмечалось восстановление структуры подкожных тканей, дефекты активно заполнялись полноценными грануляциями, происходило образование рубцовой ткани и реэпителизация. Следует отметить, что в период лечения больной вёл нормальный образ жизни: руководил коллективом, посещал спортклуб, занимался на велотренажёре. С разрешения врача пациент во второй половине срока лечения выезжал в командировки.

Безусловно, единичный клинический случай не может быть основанием для научно обоснованных рекомендаций. Не отрицая плацебо-эффекта (пациент сам назначил курс лечения препаратом БАД «Леюрус Арктика+»), следует отметить, что к трудноизлечимым за счёт плацебо-эффекта заболеваниям относят инфекционные или вызванные инфекциями заболевания. Поэтому, по нашему мнению, правда гипотетически, основным действующим началом ускорения ранозаживления в данном случае являются некие биологически активные вещества из экзокринного секрета почечных канальцев живых нерестовых самцов трёхиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus L.* и экстракта из жабер атлантического лосося *Salmo salar L.,* которые входят в состав препарата БАД «Леюрус Арктика+». Известно, что у рыб хорошо развита способность к регенерации, которая утрачена частично или полностью у других фил позвоночных [1–3]. Даже пожизненная пролиферация нервной ткани взрослых рыб сочетается с неограниченной способностью к посттравматической регенерации [10–12, 14]. Раневой канал в те-



Фотографии (*1–10*) левой стопы пациента К. (аллергический дерматит с глубоким некрозом) с момента вскрытия пузыря (0 сут) до полного заживления раны (165 сут). Увеличение × 1,5: *1* – (0 сут) рана после вскрытия пузыря на тыльной части стопы и пальцах. Омертвевшая кожа хирургически удалена; на *2* –3-е сутки после вскрытия пузыря. Виден некроз II–V пальцев и тканей тыльной поверхности стопы (чёрный цвет). Кость дистальной фаланги II пальца частично обнажена. Ногти II–V пальцев отслоились и ампутированы; 3–5-е сутки. Начало лечения препаратом. Определяется глубокий некроз всех слоёв кожи. Вокруг раны наблюдается зона гиперемии и уплотнения. Рана имеет обширную поверхность. Вследствие некроза обнажились участки костей I–V пальцев стопы, суставы I–IV пальцев и сухожилия, идущие ко II–IV пальцам. Повреждены эпидермис, дерма, соединительная ткань (на глубине до 2 см), суставы, сосуды, нервы, кости; 4–18-е сут. Оформился край (кайма) реэпителизации. Наблюдается начало грануляции (участки раны красного цвета). Значительные участки костей на пальцах обнажены, поверхность их некротизирована;

• 1.5. 30-е сутки. Полноценные грануляции на бóльшей части поверхности раны. Некроз костей уменьшился, грануляции активно «наползают» на кости пальцев.

• 1.6. 50-е сутки. Площадь раны уменьшилась в 1,5 раза. Дистальная фаланга большого пальца «погрузилась» в мягкие ткани. Происходит активное восстановление всех мягких тканей и костей.

• 1.7. 90-е сутки. Площадь раны уменьшилась в 4 раза. Наблюдается отёк I–V пальцев.

• 1.8. 140-е сутки. Отёк пальцев устранен. Рана полностью эпителизировалась на тыльной части стопы, а также на I и V пальцах. Небольшие поверхностные раны остались на II–IV пальцах.

• 1.9. 150-е сутки. Рана размером 1 × 1 мм осталась лишь на II пальце.

• 1.10. 165-е сутки. Все мелкие раны закрылись. На большом пальце вновь появились волосы. На некоторых участках бывшей раны наблюдается гиперкератоз (шелушение кожи). Видны жёлтые пятна из-за длительного применения йод-повидона.

чение нескольких недель постепенно ссужается до полного исчезновения. При этом признаков воспаления, образования полостей и рубцевания не наблюдается [14]. Более того, при посттравматической репарации нервной ткани у костистых рыб доминирует апоптоз, хотя сразу же после повреждения часть клеток подвергается некрозу, но уже через несколько часов апоптоз становится преобладающим, а возможно, и единственным типом клеточной смерти. Поэтому у костистых рыб даже при травме ЦНС для удаления повреждённых клеток используется механизм, напоминающий эмбриональный апоптоз млекопитающих [14]. Обычно у млекопитающих некроз должен сопровождаться острым воспалительным ответом [9]. Воспаление, в свою очередь, инициирует дальнейший некроз с преобразованием места травмы в большую полость, лишённую клеток [13]. Такая полость обычно ограничена шрамом, который является механическим и биохимическим барьером, предотвращающим проникновение нервных волокон и миграцию клеток в место повреждения. Но эти отрицательные эффекты отсутствуют при апоптозе. Поэтому использование у костистых рыб такого «чистого» типа клеточной смерти, как апоптоз, в процессе регенерации нервной ткани определённо объясняет их хорошую регенеративную способность (А. Г. Бойко, 2007). Не исключено, что за феноменальную регенеративную способность у рыб ответственны некие биологически активные вещества, которые эволюционно утрачены у млекопитающих. Поэтому именно благодаря содержанию таких веществ препарат БАД «Леюрус Арктика+» на фоне комплексной терапии стимулирует процессы восстановления в тяжёлых случаях патологически изменённых тканей, осложнённых обширным некрозом: препарат способствовал уменьшению некротических областей, а также восстановлению структуры и функций тканей стопы.

Авторы благодарны пациенту К. за терпение в процессе длительного лечения и за предоставленные фотографии и медицинские документы, а также врачу высшей категории Л. В. Засориной (медицинский центр «Тавлада», Москва) за оказанную помощь.

Список литературы

1. *Бойко А. Г., Лабас Ю. А., Гордеева А. В.* Очерк филогенетической истории феномена старения *Metazoa* (К вопросу создания общей теории старения *Metazoa*) // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – С. 21–29. URL: www.gerontology.ru/pdf_yg/ag_2009-22-04.pdf .
2. *Бойко А. Г., Лабас Ю. А., Гордеева А. В.* Очерк филогенетической истории феномена старения *Metazoa* (К вопросу о ряде доминирующих псевдонаучных концепций в биологии старения) // Там же. – 2009. – Т. 22. – С. 588–595. URL: www.gerontology.ru/pdf_yg/ag_2010-23-01.pdf .
3. *Зюганов В. В., Бойко О. Г.* Перші підтвердження астроцитарної гіпотези старіння ссавців // Вісн. Одес. нац. ун-ту – 2011. – Т. 16, № 6. – С. 65–75. http://www.nbuv.gov.ua/portal///chem_biol/vonu_biol/2011_6/index/08.pdf
4. *Зюганов В. В., Попкович Е. Г.* Арктические костные рыбы с отменённой программой быстрого старения – потенциальный источник лечебных стресс-протективных и противоопухолевых веществ // Изв. РАН. – 2005. – № 5. – С. 578–584. URL: http://www.arctic-plus.ru/nauka/61-arkticheskie-kostnye-ryby-s-otmenennoj-programmoj-bystrogo-stareniya
5. *Патент* РФ (RU) № 2324489 от 20 мая 2008 г. «Биологически активный комплекс «Арктика+» и способ лечения онкологических заболеваний»
6. *Санитарно*-эпидемиологическое заключение РФ №77 99 11 003 Т 002156.09 10. от 07.09.2010 г.
7. *Свидетельство* о государственной регистрации RU.77.99.11.003.E.001645.10.10. от 05.10.2010 г.
8. *Харламов А. Е.* Заключение о терапевтической эффективности научной разработки доктора биологических наук В. В. Зюганова «Ихтиокомплекс, обладающий противоопухолевым действием, и способ лечения онкологических больных» // Мед. центр «Социальный ресурс». – 2006. http://www.arctic-plus.ru/images/stories/kharlamov.jpg
9. *Kerr J. F. R., Gobe G. C., Winterford C. M., Harmon B. V.* Anatomical methods in cell death // Cell Death / Eds Schwartz L. M., Osborne B.A. – San Diego: Acad. Press, 1995. – P. 1–27.
10. *Meyer R. L., Sakurai K., Schauwecker E.* Topography of regenerating optic fibers in goldfish traced with local wheat germ injections into retina: evidence for discontinuous microtopography in the retinotectal projection // J. Comp. Neurol. – 1985. – Vol. 239. – P. 27–43.

11. *Stuermer C. A. O., Bastmeyer M., Bahr M.* et al. Trying to understand axonal regeneration in the CNS of fish // J. Neurobiol. – 1992. – Vol. 23. – P. 537–550.
12. *Waxman S. G., Anderson M. J.* Regeneration of central nervous system structures: Apteronotus spinal cord as a model system // Electroreception / Eds. Bullock T. H., Heiligenberg W. – N. Y.: John Wiley & Sons, 1986. – P. 183–208.
13. *Zhang Z., Krebs C. J., Guth L.* Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response // Exp. Neurol. – 1997. – Vol. 143. – P. 141–152.
14. *Zupanc G. K. H.* Neurogenesis, cell death and regeneration in gymnotiform brain // J. Exp. Biol. – 1999. – Vol. 202. – P. 1435–1446.

ВИПАДОК УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНОЇ РАНИ СТОПИ У ФАЗІ НЕКРОЗУ, ВИКЛИКАНОГО АЛЕРГІЙНИМ ДЕРМАТИТОМ, ПРЕПАРАТОМ БАД «ЛЕЮРУС АРКТИКА +»

В. В. Зюганов, О. Г. Бойко, С. В. Фомченков (Москва, Росія; Одеса, Україна)

Проаналізовано клінічні спостереження випадку відновлення функцій та регенерації патологічно змінених обширним некрозом тканин стопи під час курсу терапії з використанням БАД «Леюрус Арктика +». Аналіз клінічних даних показав, що БАД «Леюрус Арктика +» можливо рекомендувати для застосування не тільки для полегшення згубної дії старечого віку та перебігу онкологічних захворювань, але й як ранозагоювальний засіб.

Ключові слова: БАД «Леюрус Арктика +», травма, некроз, ранозагоєння, регенерація.

A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF FOOT INFECTION WOUND IN NECROTIC PHASE WHICH CAUSED BY ALLERGIC DERMATITIS BY WAY THERAPY WITH USING DIETARY SUPPLEMENT OF «LEIURUS ARCTICA +»

V. V. Ziuganov[1], *O. G. Boyko*[2], *S. V. Fomchenko*[3] (Moscow, Russia; Odessa, Ukraine)

[1]Koltzov Institute of Development of Biology, Russian Academy of Sciences,
[2]Odessa National Mechnykov University, [3]Marienfarma Ltd., Moscow

Clinical data of a single case of functional recovery and regeneration in pathologically altered foot tissue with extensive necrosis in during the course of therapy with the use of dietary supplement “Leiurus Arctica +” Clinical data indicates that the dietary supplement “Leiurus Arctica +” can be used as a wound healing agent.

Key words: the dietary supplement “Leiurus Arctica +”, trauma, necrosis, wound healing, regeneration.

КОРПОРАТИВНА МЕДИЦИНА

УДК 616.12–005.4–07:616.33 Поступила 03.04.2012

А. Н. КОРЖ, С. В. КРАСНОКУТСКИЙ, О. Ф. МАЙБОРОДА (Харьков)

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кафедра общей практики – семейной медицины (зав. – проф. А. Н. Корж)
Харьковской медицинской академии последипломного образования,
отделение неврологии клинической многопрофильной больницы № 17 <alexeykorzh@mail.ru>

Оценивали эффективность и безопасность использования Вазоната® в сочетании с Адаптолом® у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с тревожными расстрой-

© А. Н. Корж, С. В. Краснокутский, О. Ф. Майборода, 2012

ствами. Показано, что применение модулятора метаболизма Вазоната® дополнительно к традиционной терапии ИБС способствует клиническому улучшению и повышению сократительной функции миокарда. На фоне проводимого лечения у большинства больных существенно снизилась интенсивность признаков тревоги, улучшилось общее самочувствие, настроение. Кроме того, наряду с улучшением параметров психического состояния отмечена позитивная динамика в отношении соматизированных вегетативных расстройств и болевых проявлений у больных ИБС с тревожными расстройствами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тревожные расстройства, Вазонат®, Адаптол®.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшим фактором заболеваемости и смертности населения во всём мире. Несмотря на достигнутые в последние годы значительные успехи в лечении ИБС и предупреждении её тяжёлых осложнений, серьёзное влияние на течение и прогноз ИБС оказывают психоэмоциональные нарушения, в первую очередь тревожно-депрессивные расстройства. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями депрессия и тревожно-депрессивные расстройства встречаются значительно чаще, чем в среднем в популяции (20–40 % против 2,5–10 %) [3].

Депрессия является фактором риска развития ИБС. Она связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы двумя механизмами – патофизиологическим и поведенческим. Патофизиологический механизм реализуется через активизацию гипоталамо-гипофизарной и симпатоадреналовой систем, угнетение активности серотонинергической системы, активизацию цитокинов, простагландинов, тромбоцитов. Поведенческий механизм определяет гиподинамию, социальную изоляцию, переедание и несоблюдение диеты, курение, алкоголизм, некомплаентность, а развитие тревожно-депрессивных расстройств серьёзно ухудшает прогноз заболевания [4].

Пациенты с тревожными расстройствами являются самыми «заядлыми» посетителями поликлиник – приблизительно треть всех консультаций в общей практике. Близость тревожного состояния к нормальному человеческому существованию (*тревога* как «двигатель» эволюции и важный фактор выживаемости) обусловливает значительные вариации в частоте этих состояний – от 4 до 20 % в популяции. Главной психофизиологической особенностью *тревоги* является то, что это генерализованная реакция, охватывающая весь организм [1].

Мероприятия при проведении реабилитации больных ИБС в сочетании с тревожными расстройствами имеют биопсихосоциальную направленность и касаются каждого из этих механизмов. Применение анксиолитиков различной химической структуры в кардиологической практике было успешным. Их использование достоверно уменьшало риск возникновения тяжёлой желудочковой аритмии и фибрилляции желудочков как при острой ишемии, так и при реперфузии миокарда. Монотерапия анксиолитиками оказалась эффективной при функциональных нарушениях ритма сердца (синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая аритмия, пароксизмы мерцания предсердий) и у трети больных сопровождалась полной редукцией болевых проявлений.

По данным некоторых авторов [2], анксиолитики обладают самостоятельным коронаролитическим эффектом, а также ограниченным потенциалом межлекарственного взаимодействия с препаратами кардиотропного типа действия. Вместе с тем при значительном повышении качества жизни больных, нормализации настроения на фоне приёма антидепрессантов уменьшения смертности от ИБС достичь не удалось.

Сложность проведения лечения и реабилитации у данных больных определяется отсутствием у терапевта и кардиолога минимальных навыков диагностики тревожных расстройств и применения анксиолитиков. Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости междисциплинарного подхода к организации изу-

чения проблемы, реализации комплексных профилактических, лечебных и реабилитационных программ для больных ИБС с психическими расстройствами.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности совместного использования Вазоната® в сочетании с Адаптолом® у больных ИБС с тревожными расстройствами.

Материалы и методы. В исследование входило 57 больных ИБС (стабильная стенокардия II–III функционального класса) и тревожными расстройствами; 29 мужчин и 28 женщин. Средний возраст больных составил (48,5 ± 1,5) года.

Учитывали *психические симптомы* – беспокойство, нервозность, раздражительность, возбуждение (неусидчивость, кусание губ, непроизвольные движения руками), нетерпеливость, тревожные мысли, снижение концентрации внимания, нарушение сна, ночные кошмары, быстрая утомляемость, не связанная с тяжёлой соматической патологией; *вегетативные симптомы* – тахикардия, приступы жара и озноба, потливость, холодные и влажные ладони, сухость во рту, ощущение кома в горле, чувство нехватки воздуха, боль в области живота, диарея, учащённое мочеиспускание, головокружение, предобморочное состояние.

Диагностическим критериям *субпорогового тревожного* расстройства соответствует не менее двух из перечисленных тревожных симптомов. Они должны отмечаться не менее 2 нед и приводить к отклонению в социальной адаптации больного.

В исследование включали больных, имеющих одновременно не менее четырёх симптомов. В исследование не включали больных с противопоказанием к назначению препаратов (повышенная чувствительность к компонентам препаратов, миастения, тяжёлые нарушения функции печени и/или почек; врождённая галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; беременность и кормление грудью), а также хроническими заболеваниями, протекающими с интоксикацией и астенизацией, декомпенсированными соматическими заболеваниями, требующими полифармакотерапии.

Дизайн исследования. Все больные получали стандартную терапию стабильной стенокардии, включавшую β-адреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статин, ацетилсалициловую кислоту (аспирин). Кроме того, все больные получали Вазонат® (Vazonat® производства фармацевтической компании АО «Олайнфарм», Латвия) в дозе 500 мг (2 капсулы) в сутки, курс лечения – 28–30 дней. Условием для включения больных в исследование было стабильное, без нарастания симптомов ИБС, не менее чем за 1 мес до начала исследования, которое не меняли.

Дополнительно к базисной терапии ИБС был включён Адаптол® (Adaptol® фармацевтической компании АО «Олайнфарм», Латвия) в дозе по 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 28–30 дней.

Структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) изучали методом эхокардиографии (эхоКГ) по стандартной методике. ЭхоКГ исследование проводили до назначения препарата и через 3 мес после его приёма. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объёмы ЛЖ, вычисляли минимум по трём сердечным циклам с последующим автоматическим расчётом ударного объёма ЛЖ (УО ЛЖ), фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (%ΔS).

Для диагностики особенностей эмоциональной сферы использовали стандартизованные оценочные шкалы. Применяли следующие методы оценки самочувствия и психического состояния:

1. Опросник исследования ситуативной и личностной тревожности Спилберга [5].
2. Опросник, позволяющий оценить актуальное самочувствие (самочувствие–активность–настроение – САН) [6].
3. Шкалу общего клинического впечатления (CGI – Clinical Global Impression Scale; создана в 1976 г. в Национальном институте психического здоровья США, состоит из трёх субшкал, отражающих оценку тяжести состояния, общую степень его улучшения по 7-балльной системе и субшкалу индекса эффективности, который рассчитывали по совокупности одной из четырёх степеней терапевти-

ческого эффекта; универсальность субшкал тяжести и степени улучшения психического состояния позволяет использовать их при клинических исследованиях действия разных классов психотропных средств) [7].

Выраженность головной боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Психологическое исследование проводили в два этапа: во время первичного обращения за врачебной помощью и повторно – через 28–30 сут на фоне проводимой терапии.

Переносимость препарата определяли по Структурированной шкале оценки побочных эффектов (Structured adverse effects rating Scale – SARS), включающей 32 наиболее частых побочных симптома и использующейся в психофармакологических исследованиях. Тяжесть побочного эффекта и его взаимосвязь с терапией оценивали по 4-балльной системе; характер побочных эффектов – по шести факторам.

У 23 больных была артериальная гипертензия I–II степени (систолическое артериальное давление – $АД_С$ до 180 мм рт. ст.), у остальных – 110–140 мм рт. ст. Продолжительность «тревожных» жалоб у обследуемых – от 1 до 5 лет.

Состояние больных оценивали до лечения и на 28–30-й день лечения. Тяжесть состояния по шкале CGI: у 24 состояние было средней тяжести, у остальных – лёгкой степени.

Частота жалоб больных при поступлении приведена в табл. 1.

Таблица 1. **Частота жалоб больных при поступлении**

Жалоба	Количество больных	
	абс. ед.	%
Ощущение немотивированной тревоги, волнения, отсутствие уверенности в себе	57	100
Снижение настроения	53	93
Раздражительность, вспыльчивость, аффективная возбудимость, частые конфликты	41	72
Трудность засыпания, нарушенный прерывистый сон	37	64,9
Учащённое мочеиспускание, ощущение жара или озноба, ощущение нехватки воздуха, гипергидроз, тремор рук, тахикардия, другие вегетативные симптомы	36	63,2
Страх	46	80,7
Головная боль	19	33,3
Головокружение при волнении, тревоге	17	29,8
Снижение умственной работоспособности, быстрая утомляемость	23	40,3

Полученные данные были статистически обработаны при помощи пакета SPSS for Windows 11.0.1 (SPSS Inc., USA). Нормальность распределений сравниваемых параметров проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Определяли основные статистические характеристики (уровень доверительной вероятности, для которой был построен данный доверительный интервал – 0,05). Для проверки гипотез о равенстве двух средних в выборках с нормальным распределением использовали парный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента, в остальных случаях – парный тест Вилкоксона. Для оценки значимости различий между частотой встречаемости признака применяли критерий согласия Хи-квадрат. Проведён также корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена (при ненормальном распределении). Точность оценки среднего приведена в виде 95 % доверительного интервала (ДИ). При нормальном распределении границами такого ДИ являются $M \pm 1{,}96\ m$. Средние значения величин с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и их обсуждение. Исследование закончили 53 больных (4 выбыли из исследования по причинам, не связанным с приёмом препарата).

Среднее количество приступов ангинозной боли в неделю до лечения составило 19,1 ± 2,1. Преобладали больные с количеством приступов от 10 до 29 в неделю. После 3 мес лечения среднее количество приступов достоверно уменьшалось и составило 2,7 ± 0,7. При этом у 31 приступы исчезли, у 14 составили 3–9 в неделю (в среднем 6,7 ± 1,3 при исходном 21,5 ± 3,8 в неделю).

При анализе показателей центральной гемодинамики отмечено их улучшение. Наблюдалось уменьшение средних значений КДО и КСО, что, в свою очередь, привело к достоверному улучшению систолической функции ЛЖ, подтверждённому достоверным увеличением сердечного выброса. Это проявилось достоверным приростом средних значений УО ЛЖ и достоверным улучшением сократительной функции ЛЖ в виде достоверного прироста средних значений ФВ ЛЖ и %ΔS.

После курса лечения Адаптолом® (по 500 мг 3 раза в сутки, 28–30 дней) все обследуемые отметили улучшение общего состояния, что проявлялось снижением уровня тревожности, повышением способности к концентрации внимания, улучшением настроения, повышением умственной и физической работоспособности.

По степени тяжести общего состояния, оцениваемой по шкале общего клинического впечатления (CGI), обследуемые распределены следующим образом: средняя (4 балла) – у 37, лёгкая (3 балла) – у 16. После месячного курса лечения по степени тяжести, определяемой по шкале CGI, больные распределены следующим образом: средняя (4 балла) – у 14, лёгкая (3 балла) – у 13. У 18 больных состояние улучшилось до уровня минимальных клинических проявлений (1–2 балла). Отсутствие выраженного эффекта (по шкале CGI) у 8 мы объясняем наличием у них хронического психотравмирующего фактора.

Таблица 2. **Степень тяжести общего состояния по шкале общего клинического впечатления** (CGI)

До лечения		После лечения	
Среднее	± SD	Среднее	± SD
3,77	7,61	2,61	8,77

Примечание. Различия статистически значимы (P = 0,00049).

Как видно из табл. 2, за время лечения состояние больных по результатам шкалы CGI существенно улучшилось: выраженность симптоматики снизилась в 1,4 раза.

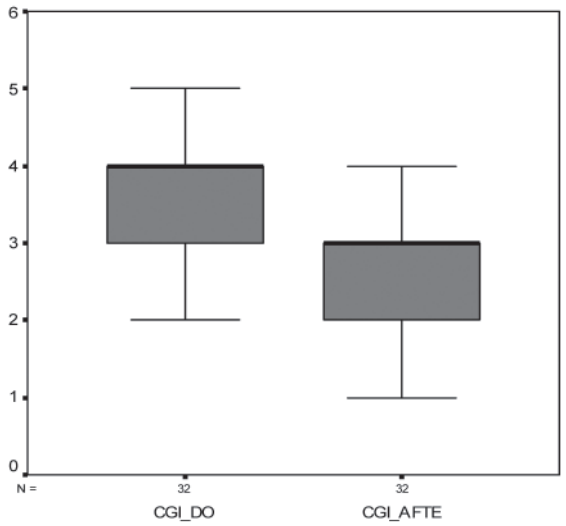


Рис. 1. Схема разброса баллов до и после лечения (по шкале CGI, по вертикали – баллы)

Уровень тревожности по шкале Спилбергера при поступлении составил (29,63 ± 3,98) балла (рис. 2), через 1 мес лечения этот показатель снизился до (19,97 ± 3,63) балла (P = 0,033).

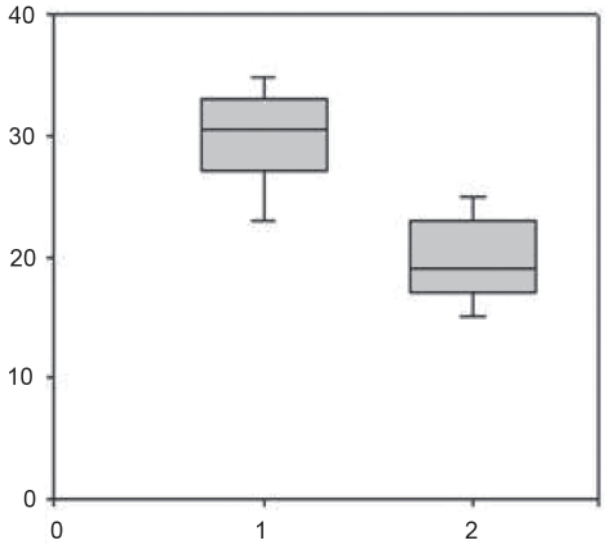


Рис. 2. Уровень тревожности по шкале Спилбергера до (*1*) и после (*2*) лечения

Существенно улучшилась субъективная оценка больными самочувствия, активности и настроения (табл. 3).

Таблица 3. **Динамика состояния по показателям субъективной шкалы астении** (MFI-20)

Показатель	Среднее по группе значение, балл		Увеличение, %
	исходное	после лечения	
Самочувствие	2,91 ± 0,88	4,97 ± 1,22	70,8
Активность	3,13 ± 1,02	5,06 ± 1,04	61,7
Настроение	2,03 ± 1,03	4,88 ± 1,25	140,4

На головную боль (не реже трёх раз в неделю) жаловалось 19 больных. В процессе лечения выраженность и частота головной боли уменьшились. Выраженность её оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы, показатель снизился (в среднем по группе) на 38 %. Примерно та же закономерность выявлена и по визуальной аналоговой шкале астении – снижение симптоматики (в среднем по группе) на 31 %.

Нарушение засыпания и раннее пробуждение отмечали 37 больных, после лечения сон улучшился у 28.

Такие проявления вегетативной дисфункции, как ощущение жара или озноба, чувство нехватки воздуха, гипергидроз и тахикардия, отмечали 36 больных. После месячного курса лечения частота и выраженность указанной симптоматики существенно снизились, особенно респираторного невроза – чувство нехватки воздуха сохранилось у 9, но выраженность симптома уменьшилась.

Переносимость изучаемых препаратов была хорошей, отказа от приёма препарата не наблюдалось.

Выводы. Таким образом, проведённое исследование свидетельствует об эффективности и безопасности сочетанного применения Вазоната® и Адаптола® у больных ИБС с тревожными расстройствами. Применение модулятора метаболизма Вазоната® в дозе 500 мг/сут в составе традиционной терапии ИБС спо-

собствует клиническому улучшению и повышению сократительной функции миокарда. Адаптол® является достаточно эффективным препаратом в отношении влияния на субпороговые тревожные расстройства. На фоне проводимого лечения у большинства больных существенно снизилась интенсивность признаков тревоги, улучшилось общее самочувствие, настроение. Наряду с улучшением параметров психического состояния отмечена позитивная динамика соматизированных вегетативных расстройств и болевых проявлений у больных ИБС с тревожными расстройствами.

Список литературы

1. *Ениколопов С. Н.* Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 20–24.
2. *Калуев А. В.* Проблемы изучения стрессорного поведения. – К.: Центр физиол.-биохим. проблем, 1998. – 133 с.
3. *Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Деев А. Д.* Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 38–44.
4. *Погосова Г. В.* Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике: Метод. пособие для врачей // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – № 1 (Прилож.). – 23 с.
5. *Практикум* по возрастной психологии / Под ред. Л. А. Головей, Е. Ф. Рыбалко. – СПб: Речь, 2002. – 694 с.
6. *Смулевич А. Б.* Депрессия в общемедицинской практике. – М.: Медицина, 2000. – 160 с.
7. *Собчик Л. Н.* Введение в психологию индивидуальности. – М.: Ин-т прикл. психологии, 1998. – 512 с.

РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ

О. М. Корж, С. В. Краснокутський, О. Ф. Майборода (Харків)

Оцінювали ефективність та безпеку поєднаного використання Вазонату® й Адаптолу® у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з тривожними розладами. Показано, що застосування модулятора метаболізму Вазонату® в складі традиційної терапії ІХС сприяє клінічному покращанню і підвищенню скорочувальної функції міокарда. На фоні проведеного лікування у більшості хворих істотно знизилась інтенсивність ознак тривоги, покращалось загальне самопочуття, настрій. Крім того, поряд з покращанням параметрів психічного стану відмічена позитивна динаміка щодо соматизованих вегетативних розладів і больових проявів у хворих на ІХС з тривожними розладами.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, тривожні розлади, Вазонат®, Адаптол®.

RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH CORONORY HEART DISEASE COMBINED WITH ANXIETY DISORDERS

A. N. Korzh[1], S. V. Krasnokutskiy[1], O. F. Maiboroda[2] (Kharkov)

[1]Department of General Practice-Family Medicine at Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, [2]Department of Neurology at Clinic Multifield Hospital № 17

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of combined usage of Vazonat® and Adaptol® in patients with coronary heart disease (CHD) and anxiety disorders. It was shown that the use of a modulator metabolism Vasonat®, in addition to conventional therapy promotes CHD clinical improvement and increased myocardial contractility. The therapy in most patients there was a significant reduction in the intensity of anxiety symptoms, improve general health and mood. In addition to improved parameters of psychiatric sphere yhere was positive dynamics for somatisation disorders and autonomic manifestations of pain in patients with CHD and anxiety disorders.

Key words: coronary heart disease, anxiety disorders, Vazonat®, Adaptol®.

УДК 616.36–002.576.343–57 05–12 Поступила 22.05.2012

В. М. ФРОЛОВ, Я. А. СОЦКАЯ, Н. А. ПЕРЕСАДИН, О. В. КРУГЛОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЕНТА БЕЛЫЙ УГОЛЬ® В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии (зав. – проф. В. М. Фролов)
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Изучена эффективность энтеросорбента Белый Уголь® в лечении больных циррозом печени (ЦП). Установлено, что применение энтеросорбента Белый Уголь® в комплексе лечения больных ЦП способствует более быстрому устранению клинической симптоматики обострения заболевания и ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане – снижению концентрации «средних молекул», продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности ферментов системы антиоксидантной защиты в сыворотке крови. Это свидетельствует об устранении синдромов «метаболической» интоксикации и оксидативного стресса.

Ключевые слова: цирроз печени, энтеросорбция, Белый Уголь®, синдром оксидативного стресса, эндогенная интоксикация, лечение.

По данным современных эпидемиологических и медико-статистических исследований, показатели заболеваемости и смертности больных с диагнозом «цирроз печени» (ЦП) остаются стабильно высокими, с чёткой тенденцией к дальнейшему повышению [5, 20, 32]. Отмечено, что уровень смертности от хронической печёночной патологии, в том числе и от ЦП, в Украине, к сожалению, превышает аналогичные показатели экономически развитых стран Европы [5, 20]. В этиологии ЦП в настоящее время наряду с вирусами гепатита В и С существенное значение придают злоупотреблению спиртными напитками низкого качества [29]. Среди других пусковых механизмов ЦП и тесно связанного с ним фиброза печени определённую роль играют иммуноопосредованные нарушения, наследственные аномалии, а также неалкогольная жировая болезнь печени, особенно на фоне сахарного диабета, инсулинорезистентности и метаболического синдрома [5, 20, 25, 31].

К общебиологическим патологическим механизмам формирования хронической патологии печени, в том числе ЦП, относится развитие клинико-биохимического синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (СЭМИ) [12]. Известно, что развитие СЭМИ обусловлено накоплением в сыворотке крови и других биологических жидкостях организма так называемых средних молекул (СМ), т. е. веществ с молекулярной массой от 300–500 до 5000 D, образующихся в процессе патологически изменённых (извращённых) биохимических реакций распада белковых макромолекул в организме больного [11]. Вместе с тем в доступной литературе имеются лишь единичные работы, посвящённые роли эндогенной интоксикации в прогрессировании ЦП [28, 30]. Мы полагаем, что этот вопрос требует дальнейшего и более детального изучения.

В патогенезе хронической патологии печени, в том числе ЦП, важную роль играет гиперактивация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне угнетения активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что обусловливает формирование оксидативного стресса [7, 21]. Однако детального анализа данной проблемы относительно патогенеза ЦП не проводили.

Стандартная терапия ЦП вирусного генеза (особенно обусловленного HCV) недостаточно эффективна и часто сопровождается побочными действиями [22, 27]. Поэтому целесообразна разработка новых, патогенетически обоснованных подходов к терапии больных ЦП. В настоящее время одним из наиболее перспективных методов детоксикационной терапии является энтеросорбция, широко применяемая как в клинической, так и в амбулаторно-поликлинической практике, в том числе для лечения заболеваний печени [6, 9]. Проф. М. А. Андрейчин является фундатором применения энтеросорбции в инфекционной клинике, в том

© В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, Н. А. Пересадин, О. В. Круглова, 2012

числе при вирусном гепатите и ЦП вирусной этиологии [2–4]. Авторы данной статьи имеют многолетний опыт применения энтеросорбентов при лечении больных с острой и хронической патологией печени. При этом в настоящее время преимущество отдаётся кремнезёмным энтеросорбентам на основе диоксида кремния (SiO_2) как наиболее эффективным и не вызывающим побочных эффектов [16].

Из позитивных эффектов энтеросорбции следует указать на поглощение сорбентами различных токсических субстанций, в том числе образующихся непосредственно в кишечном канале больных ЦП вследствие действия патологически изменённой в результате дисбиоза микрофлоры, что в итоге существенно уменьшает токсическую нагрузку на экскреторные органы, в первую очередь на печень и почки [6, 16, 28].

Одним из наиболее перспективных кремнезёмных энтеросорбентов является аэросил (Германия), который в Украине зарегистрирован под торговой маркой Белый Уголь® [8]. Исходя из вышеизложенного, мы полагали целесообразным изучить эффективность кремнезёмного энтеросорбента Белый Уголь® при лечении больных ЦП, в том числе проанализировать его влияние на клинические и некоторые биохимические показатели – концентрацию СМ, содержание продуктов ПОЛ и активность ферментов АОЗ в крови больных с данной патологией в динамике лечения.

Цель исследования – изучение эффективности детоксикационной терапии больных ЦП с использованием современного кремнезёмного энтеросорбента Белый Уголь®.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 68 больных ЦП различной этиологии (вирусная, алкогольная и смешанная) в возрасте от 42 до 59 лет, из них 43 мужчины и 25 женщин. Больные были разделены на две группы – основную (36 лиц) и сопоставления (32 лица), рандомизованных по полу, возрасту, этиологии ЦП и степени функциональной недостаточности печени с учётом критериев Child–Turcotte–Pugh [5]. Из общего количества обследованных с установленным диагнозом ЦП вирусная природа поражения печени объективизирована у 29 (42,6 %), алкогольная – у 26 (38,3 %); у 13 (19,1 %) ЦП имел смешанный алкогольно-вирусный генез. Согласно данным обследования методом иммуноферментного анализа, с HCV было связано 36 (52,9 %) случаев ЦП, с HBV – 6 (8,8 %). В обследование не включали больных, принимавших наркотические средства, а также лиц с алкогольным поражением печени, которые на момент начала лечения не смогли отказаться от пагубной привычки чрезмерного употребления спиртных напитков. У всех наблюдаемых была степень тяжести ЦП соответственно классам А или В согласно модифицированным критериям Child–Turcotte–Pugh [5].

Диагностику ЦП осуществляли на основе данных анамнеза заболевания, его клинической картины, данных биохимического исследования относительно функциональных проб печени унифицированными методами [23] и результатов сонографического исследования органов брюшной полости [25]. Длительность анамнеза заболевания ЦП составила от 2 до 6 лет, в среднем (3,1 ± 1,2) года.

Лечение больных обеих групп проводили в соответствии с общими требованиями современной терапии декомпенсированного ЦП классов А и В по Child–Turcotte–Pugh [5], в том числе с использованием диуретических препаратов, особенно при асците [19, 24]. Кроме того, больные основной группы дополнительно с целью детоксикации получали современный кремнезёмный энтеросорбент Белый Уголь® в дозировке 3 таблетки (630 мг SiO_2) 3–4 раза в день между приёмами пищи и других лекарственных средств на протяжении 2–3 нед; при необходимости после двухнедельного перерыва повторяли курс лечения энтеросорбентом в дозе 2 таблетки 3 раза в день ещё 2 нед. По желанию больного приём таблеток заменяли эквивалентным количеством препарата в виде порошка, который пациенты запивали водой [8].

Кроме общеклинического и сонографического исследования изучали биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени с помощью унифицированных методов [23]. При этом исследовали уровень общего

билирубина и содержание его фракций – свободной (непрямой) и связанной (прямой), активность сывороточных аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), показатель тимоловой пробы. Дополнительно исследовали уровень СМ – одного из основных показателей СЭМИ [11] с использованием метода В. В. Николайчика и соавт. [17], а также содержание аммиака в крови по Конвею [5]. Для суждения об интенсивности ПОЛ анализировали содержание в сыворотке крови конечного продукта липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) [1] и промежуточных продуктов – диеновых коньюгат (ДК) [10] в плазме крови спектрофотометрически. Активность ферментов системы АОЗ – каталазы (КТ) [13] и супероксиддисмутазы (СОД) [18] – оценивали унифицированными методами. Интегральный показатель Ф вычисляли по формуле: КТ · СОД/МДА [26]. Полученные результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере Intel Core 2 Duo 3,0 GHz с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica [14]. При анализе эффективности кремнезёмного энтеросорбента Белый Уголь® учитывали основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [15].

Результаты и их обсуждение. До начала лечения 22 (32,4 %) больных ЦП предъявляли жалобы на умеренно выраженную тошноту, на ощущение горечи во рту – 24 (35,3 %), на снижение аппетита – 58 (85,3 %). Чувство тяжести или тупой боли в правом подреберье испытывали все наблюдавшиеся больные. При пальпации этой области умеренную болезненность выявлено у 24 (35,3 %) больных, чувствительность – у 44 (64,7 %). Увеличение печени пальпаторно отмечалось у всех больных, её существенное уплотнение – у 58 (85,3 %), бугристость поверхности печени – у 38 (55,9 %). Клинически увеличение селезёнки было выявлено у подавляющего большинства больных при пальпации в положении на правом боку (62–91,2 %). Селезёнка при этом у 46 (67,6 %) выступала в положении на боку на 1–2 см из-под края рёберной дуги, была умеренно уплотнённой, чувствительной. У остальных 16 (23,5 %) больных селезёнка пальпировалась нижним полюсом в глубине правого подреберья, чувствительной при ощупывании.

Из «малых» печёночных знаков закономерным было выявление пальмарной эритемы (64–94,1 %), матовости ногтевых лож (66–97,1 %), телеангиоэктазий на коже туловища, реже живота (67–98,5 %), умеренно выраженного изменения ногтей по типу «часовых стекол» (39–57,4 %) и пальцев в виде «барабанных палочек» (34–50 %). Признаки гинекомастии выявлены у 31 (72,1 %) мужчины, обычно умеренно выраженные. Субиктеричность или слабовыраженная иктеричность склер обнаружена у большинства обследованных (61–89,7 %). Тотальная обложенность языка густым белым, грязно-жёлтым или коричневатым налётом выявлена у 58 (85,3 %) больных. У 10 (14,7 %) язык был обложен только у корня, тогда как его кончик и отчасти передняя половина имели «лаковый» характер.

У большинства обследованных больных имел место чётко выраженный астеноневротический синдром, характеризовавшийся общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, эмоциональной нестабильностью, нарушением ночного сна в виде позднего засыпания, раннего просыпания, неглубокого сна с кошмарными сновидениями, не приносящего чувства утренней свежести.

При сонографическом исследовании у всех наблюдавшихся больных ЦП выявлены выраженные диффузные изменения печени, обеднение сосудистого рисунка, расширение вен портальной системы, гепато- (100 %) и спленомегалия (97,1 %). Признаки хронического холецистита в виде утолщения и уплотнения стенки жёлчного пузыря отмечены у 46 (67,6 %), при этом билиарный сладж установлен у 32 (47,1 %) больных, спайки и перетяжки, деформирующие тело жёлчного пузыря, – у 33 (48,5 %). У 14 (20,6 %) больных были выявлены единичные конкременты в полости жёлчного пузыря. По данным сонографического исследования, умеренное количество жидкости в брюшной полости (асцит) обнаружено у 32 (47,1 %).

Результаты лабораторного (биохимического) исследования больных до начала лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Биохимические показатели у больных циррозом печени** ($M \pm m$)

Биохимический показатель	Норма	Группа		P
		основная (n = 36)	сопоставления (n = 32)	
		До лечения		
Билирубин, мкмоль/л				
общий	12,2–20,5	29,7 ± 0,6*	29,4 ± 0,5*	> 0,1
прямой	3,2–5,3	11,8 ± 0,5***	11,2 ± 0,4***	> 0,1
непрямой	9–15	17,9 ± 0,8	18,2 ± 0,9	> 0,1
АлАТ, мкмоль/л	0,3–0,68	1,62 ± 0,06***	1,53 ± 0,08***	> 0,1
АсАТ, мкмоль/л	0,25–0,54	1,19 ± 0,05***	1,15 ± 0,06***	> 0,1
Тимоловая проба, ед.	0–4	8,26 ± 0,08*	8,18 ± 0,07*	> 0,1
ЩФ, ммоль/л	1,2–5	7,4 ± 0,1*	7,3 ± 0,09*	> 0,1
ГГТП, мкмоль/л	30–55	69,5 ± 1,2*	68,3 ± 1,1*	> 0,1
Аммиак, мкмоль/л	47,6 ± 2,5	85,6 ± 3,4**	84,3 ± 3,5**	> 0,1
		После лечения		
Билирубин, мкмоль/л				
общий	12,2–20,5	20,5 ± 0,3	23,8 ± 0,4*	< 0,05
прямой	3,2–5,3	5,2 ± 0,1	7,0 ± 0,1**	< 0,01
непрямой	9–15	15,3 ± 0,2	16,8 ± 0,5	> 0,05
АлАТ, мкмоль/л	0,3–0,68	0,70 ± 0,05	1,04 ± 0,06**	< 0,01
АсАТ, мкмоль/л	0,25–0,54	0,59 ± 0,06	0,82 ± 0,05*	< 0,05
Тимоловая проба, ед.	0–4	5,0 ± 0,2	7,10 ± 0,02*	< 0,05
ЩФ, ммоль/л	1,2–5	5,2 ± 0,1	5,90 ± 0,08*	< 0,05
ГГТП, мкмоль/л	30–55	57,2 ± 0,3	62,90 ± 0,02*	< 0,05
Аммиак, мкмоль/л	47,6 ± 2,5	52,6 ± 3,2	65,2 ± 2,8*	< 0,05

Примечание. В табл. 1–2 достоверность различий по отношению к норме.
* P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; столбец P – достоверность разницы между показателями в группах основной и сопоставления.

Как видно из табл. 1, в обеих группах обследованных до начала лечения отмечаются однотипные изменения изученных биохимических показателей. Принципиально они заключаются в умеренной гипербилирубинемии с более выраженным повышением содержания в сыворотке крови прямой (связанной) фракции билирубина, гипертрансфераземии, повышении активности экскреторных ферментов – ЩФ и ГГТП, а также показателя тимоловой пробы. При этом в основной группе содержание прямого билирубина в данный период исследования было повышено в среднем в 2,23 раза по сравнению с верхней границей нормы (P < 0,001), в группе сопоставления – в 2,11 раза (P < 0,001); активность АлАТ – соответственно в 2,38 (P < 0,001) и 2,25 раза (P < 0,001). Активность АсАТ до начала лечения была повышена в основной группе в 2,2 раза (P < 0,001) и в группе сопоставления – в 2,13 раза (P < 0,001) по сравнению с верхней границей нормы. Активность ЩФ в основной группе была увеличена в 1,48 раза (P < 0,05) и в группе сопоставления – в 1,24 раза (P < 0,05); ГГТП – соответственно в 1,26 (P < 0,05) и 1,24 раза (P < 0,05). В общем полученные результаты свидетельствуют о чётко выраженных нарушениях функциональной активности печёночной паренхимы, в частности о синдроме цитолиза и умеренном внутрипечёночном холестазе. Уровень аммиака в крови в этот период исследования был повышен в основной группе в 1,8 раза (P < 0,01) и в группе сопоставления – в 1,77 раза (P < 0,01). Это свидетельствовало о повышенном распаде белка и возможности токсического воздействия на структуры коры головного мозга с формированием печёночной энцефалопатии.

При биохимическом исследовании установлено повышение уровня СМ в сыворотке крови до начала лечения больных ЦП в основной группе в среднем в 4,08 раза (P < 0,001) – (2,12 ± 0,04) ммоль/л; в группе сопоставления – соответственно в 3,94 раза (P < 0,001) и (2,05 ± 0,05) ммоль/л.

До начала лечения выявлено существенное повышение содержания продуктов ПОЛ – МДА и ДК на фоне снижения активности ферментов системы АОЗ – КТ и СОД, а также интегрального индекса Ф (табл. 2).

Таблица 2. **Показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных циррозом печени** *(M ± m)*

Биохимический показатель	Норма	Группа		P
		основная (*n* = 36)	сопоставления (*n* = 32)	
		До лечения		
МДА, мкмоль/л	3,25 ± 0,06	7,82 ± 0,35***	7,69 ± 0,40***	> 0,05
ДК, мкмоль/л	9,22 ± 0,09	19,2 ± 0,5***	18,8 ± 0,6***	> 0,05
КТ, МО/мгНb	345 ± 9	279 ± 12**	284 ± 14**	> 0,1
СОД, МО/мгНb	28,4 ± 1,2	16,4 ± 1,4***	16,7 ± 1,5***	> 0,05
Индекс Ф	3014,8 ± 38,0	585,1 ± 10,0***	616,7 ± 12,0***	> 0,05
		После лечения		
МДА, мкмоль/л	3,25 ± 0,06	3,32 ± 0,25	5,24 ± 0,30**	< 0,05
ДК, мкмоль/л	9,22 ± 0,09	9,31 ± 0,30	13,2 ± 0,5**	< 0,05
КТ, МО/мгНb	345 ± 9	339 ± 11	326 ± 12*	< 0,05
СОД, МО/мгНb	28,4 ± 1,2	27,8 ± 1,6	20,5 ± 1,6*	= 0,05
Индекс Ф	3014,8 ± 38,0	2838,6 ± 35,0*	1275,4 ± 15,0***	< 0,001

Так, уровень МДА в сыворотке крови больных основной группы был увеличен в среднем до (7,82 ± 0,35) мкмоль/л, что превышало показатель нормы в 2,4 раза (P < 0,001); у лиц группы сопоставления он составил (7,69 ± 0,40) мкмоль/л, что в 2,37 раза выше нормы (P < 0,001). Концентрация промежуточных продуктов липопероксидации ДК у лиц основной группы в этот период составила в среднем (19,2 ± 0,5) мкмоль/л, что в 2,08 раза выше нормы (P < 0,001); у больных группы сопоставления – соответственно (18,8 ± 0,6) мкмоль/л и 2,03 раза (P < 0,001). Активность КТ была снижена у больных основной группы в среднем в 1,24 раза (P < 0,01), что составило в среднем (279 ± 12) МО/мгНb, а в группе сопоставления – соответственно в 1,21 раза и (284 ± 14) МО/мгНb (P < 0,01). У больных основной группы активность СОД до лечения была снижена по сравнению с нормой в среднем в 1,73 раза (P < 0,001), что составило (16,4 ± 1,4) МО/мгНb, в группе сопоставления – соответственно в 1,7 раза (P < 0,001) и (16,7 ± 1,5) МО/мгНb. Интегральный коэффициент Ф у лиц основной группы до лечения был снижен в среднем в 5,15 раза по сравнению с нормой (P < 0,001), у больных группы сопоставления – в 4,89 раза (P < 0,001). Таким образом, полученные данные показывают, что до лечения у больных ЦП наблюдалась гиперактивация процессов ПОЛ на фоне угнетения активности ферментов системы АОЗ, что свидетельствует об оксидативном стрессе [7, 21].

В результате клинических наблюдений было установлено, что в процессе лечения у больных ЦП обеих групп постепенно наступило клиническое улучшение, которое характеризовалось уменьшением проявлений астеноневротического, абдоминально-болевого и диспепсического синдромов. При повторном биохимическом исследовании выявлено, что у больных основной группы (получавших энтеросорбент) значительно улучшились показатели, характеризующие функциональное состояние печени (см. табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у больных ЦП основной группы, получавших в комплексе терапии энтеросорбент Белый Уголь®, отмечалась чётко выраженная положительная динамика изученных биохимических показателей. Она характеризовалась снижением до верхней границы нормы уровня общего, прямого и связанного би-

лирубина ($P > 0,1$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации билирубинового обмена. У больных этой группы выявлено также снижение уровня сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ до верхней границы нормы, что позволило сделать вывод о существенном уменьшении выраженности цитолитического синдрома. Следует отметить, что наряду с этим практически нормализовалась активность экскреторных ферментов – ЩФ и ГГТП, что свидетельствует об устранении синдрома внутрипечёночного холестаза у больных ЦП основной группы. Важно указать, что содержание аммиака в крови больных ЦП основной группы, получавших энтеросорбент Белый Уголь®, также снизилось до верхней границы нормы – (0,54 ± 0,03) ммоль/л. Это позволило сделать вывод о снижении токсического влияния данного соединения на органы и ткани, прежде всего кору головного мозга. Уровень СМ в сыворотке крови больных основной группы снижался до верхней границы нормы – (0,54 ± 0,03) ммоль/л, что указывало на устранение СЭМИ.

При анализе влияния энтеросорбента Белый Уголь® на биохимические показатели, которые характеризуют уровень ПОЛ и активность ферментов системы АОЗ, установлено, что у большинства больных основной группы (получавших энтеросорбент) отмечено существенное улучшение показателей изученных тестов (см. табл. 2).

Действительно, при применении энтеросорбента Белый Уголь® уровень МДА в сыворотке крови больных основной группы в динамике лечения уменьшился в среднем в 2,36 раза и составил (3,32 ± 0,25) мкмоль/л, ДК – соответственно в 2,06 раза и равнялся (9,31 ± 0,3) мкмоль/л, что достоверно не отличалось от нормы. Активность КТ у больных основной группы увеличилась в среднем в 1,22 раза, составив после терапии (339 ± 11) МО/мгHb, что не отличалось достоверно от нормы. При применении энтеросорбента Белый Уголь® в комплексе лечения больных ЦП отмечалась нормализация активности СОД, при этом данный показатель в процессе лечения увеличился в 1,7 раза и составил после лечения (27,8 ± 1,6) МО/мгHb. Интегральный индекс Ф, который отображает соотношение между про- и антиоксидантными свойствами крови, в основной группе больных имел чётко выраженную тенденцию к нормализации. В динамике лечения он увеличился относительно исходного уровня в среднем в 4,85 раза ($P < 0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что включение современного кремнезёмного энтеросорбента Белый Уголь® в комплекс лечения больных ЦП, наряду с клиническим улучшением, способствует нормализации биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени и соотношение ПОЛ/АОЗ. Это позволяет сделать вывод о патогенетически положительном действии данного лечебного препарата.

У больных группы сопоставления, получавших только общепринятую терапию без приёма энтеросорбента, динамика исследованных биохимических показателей в процессе лечения была менее позитивной (см. табл. 1). После лечения у больных ЦП этой группы сохранялись достоверные нарушения изученных биохимических показателей. Они характеризовались умеренной гипербилирубинемией, повышением уровня прямого (связанного) билирубина, активности как сывороточных аминотрансфераз, так и экскреторных ферментов (ЩФ и ГГТП). Это позволило предположить, что улучшение клинико-биохимических показателей у больных ЦП, которым не проводили энтеросорбцию, было менее выраженным, и у большинства не достигнута полная ремиссия патологического процесса в печёночной паренхиме.

Уровень СМ в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период был в 2,2 раза выше соотвествующего показателя нормы ($P < 0,01$) и в 1,9 раза больше, чем у лиц основной группы ($P < 0,01$), составляя в среднем (1,14 ± 0,03) ммоль/л. Концентрация МДА в сыворотке крови больных группы сопоставления в процессе лечения снизилась в 1,47 раза, при этом после терапии он составил в среднем (5,24 ± 0,3) мкмоль/л, что выше нормы в 1,6 раза и в основной группе –

в 1,58 раза; уровень ДК в сыворотке крови уменьшился в 1,42 раза, составляя после лечения (13,2 ± 0,5) мкмоль/л, что в среднем в 1,43 раза выше нормы и в 1,42 раза выше в основной группе. Активность СОД у больных группы сопоставления повысилась только в 1,23 раза и составила в среднем (20,5 ± 1,6) МО/мгНb, что в 1,39 раза ниже нормы и в 1,36 раза ниже у лиц основной группы. Индекс Ф у больных группы сопоставления повысился лишь в 2,06 раза и после завершения лечения был в 2,23 раза ниже, чем в основной группе, и в 2,36 раза ниже нормы ($P < 0,001$).

Таким образом, полученные данные позволяют считать применение современного кремнезёмного энтеросорбента Белый Уголь® (аэросил) в комплексной терапии больных ЦП патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным.

Выводы. Включение современного кремнезёмного энтеросорбента Белый Уголь® в комплексную терапию больных ЦП наряду с улучшением их клинического состояния обеспечивает существенное улучшение функционального состояния паренхимы печени, снижение исходно повышенного уровня процессов ПОЛ, способствует повышению активности ферментов системы АОЗ, вследствие чего достигнуто устранение оксидативного стресса. Полученные данные позволяют считать включение энтеросорбента Белый Уголь® в лечебный комплекс больных ЦП патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

Список литературы

1. *Андреев Л. И., Кожемякин Л. А.* Методика определения малонового диальдегида // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. *Андрейчин М. А., Гебеш В. В., Гнатюк М. С.* Энтеросорбция: проблемы, достижения, перспективы // Врачеб. дело. – 1991. – № 9. – С. 12–19.
3. *Андрейчин М. А.* Ентеросорбція як засіб очищення організму. – К.: Знання, 1992. – 48 с.
4. *Андрейчин М. А., Хомич Р. П.* Опыт применения энтеросорбентов в комплексном лечении больных вирусными гепатитами // 4-й з'їзд інфекціоністів України: Тези доп. (Вінниця, 23–26 вер. 1993 р.). – Вінниця, 1993. – С. 88.
5. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В.* Цирроз печени и его осложнения. – К.: Доктор-Медиа, 2011. – 576 с.
6. *Беляева О. А., Семёнов В. Г.* Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени // Аптека. – 2003. – № 30. – С. 7–8.
7. *Буеверов А. О.* Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
8. *Біле* вугілля 400. – К.: ТОВ «Омніфарма Київ», 2008 / Режим доступу: www.omnifarma.kiev.ua.
9. *Вершинин А. С., Попилов А. Н.* Энтеросорбция в практике семейного врача // Рус. мед. журн. – 2008. – Вып. 16, № 4. – С. 166–170.
10. *Гаврилов Б. В., Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф.* Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 60–63.
11. *Громашевская Л. Л.* «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
12. *Громашевская Л. Л.* Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Там же. – 2006. – Вып. 35, № 1. – С. 3–13.
13. *Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
14. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
15. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
16. *Медицинская* химия и медицинское применение диоксида кремния / Под ред. *А. А. Чуйко.* – К.: Наук. думка, 2003. – 416 с.
17. *Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В.* Способ определения «средних молекул» // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.
18. *Поберезкина Н. Б., Осинская Л. Ф.* Биологическая роль супероксиддисмутазы // Укр. биохим. журн. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14–27.

19. *Самогальська О. Є.* Оптимізація лікування хворих на цироз печінки невірусного генезу // Запорож. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 66–68.
20. *Самогальська О. Є., Карпенко Н. В.* Цироз печінки: сучасний стан проблеми // Сімейна медицина. – 2009. – № 2. – С. 6–7.
21. *Скворцов В. В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7–13.
22. *Ткаченко Л. И., Санникова И. В., Юнина Л. В.* Эффективность проведения противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени // Материалы IV ежегод. Всерос. конгр. по инфекционным болезням (Москва, 26–28 марта 2012 г.). – М., 2012. – С. 381–382.
23. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л. Л. Громашевской. – К.: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
24. *Харченко Н. В., Анохіна Г. А., Опанасюк Н. Д.* Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод. рекомендації. – К., 2005. – 56 с.
25. *Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Виноградова Е. Н.* Хронические вирусные гепатиты и циррозы печени: руководство для врачей – СПб: СпецЛит, 2006. – 413 с.
26. *Чевари С., Андял Т., Штренгер Я.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
27. *Эсауленко Е. В., Дунаева Н. В.* Вирусные циррозы печени и противовирусная терапия // Материалы IV ежегод. Всерос. конгр. по инфекционным болезням (Москва, 26–28 марта 2012 г.). – М., 2010. – С. 437–438.
28. *Яцишин Р. І., Шаповал О. А.* Роль ендогенної інтоксикації у прогресуванні цирозу печінки // Галиц. мед. вісн. – 2011. – Вип. 2. – С. 47–52.
29. *Bernardi M.* Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 10–11.
30. *Chan C. C., Hwang S. J., Lee F. Y.* et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32, N 9. – P. 942–945.
31. *Tsukada S. Parsons C. J., Rippe R. A.* Mechanisms of liver fibrosis // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 364. – P. 33–60.
32. *Williams R.* Global challenges in liver disease // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 521–526.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ БІЛЕ ВУГІЛЛЯ® ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

В. М. Фролов, Я. А. Соцька, М. О. Пересадін, О. В. Круглова (Луганськ)

Вивчена ефективність ентеросорбенту Біле Вугілля® (аеросил) в лікуванні хворих на цироз печінки (ЦП). Встановлено, що включення ентеросорбенту Біле вугілля® до комплексу лікування хворих на ЦП сприяє більш швидкому усуненню клінічної симптоматики загострення захворювання та прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії, а в патогенетичному плані – зниженню концентрації «середніх молекул», продуктів перекисного окислення ліпідів та підвищенню активності ферментів системи антиоксидантного захисту у сироватці крові. Це свідчить про усунення синдромів «метаболічної» інтоксикації та оксидативного стресу.

Ключові слова: цироз печінки, ентеросорбція, Біле Вугілля®, синдром оксидативного стресу, ендогенна інтоксикація, лікування.

EFFICIENCY OF ENTEROSORBENT WHITE COAL® IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS

V. M. Frolov, Ya. A. Sotskaya, N. A. Peresadin, O. V. Kruglova (Lugansk)

Efficiency of enterosorbent White Coal® (aerosil) at the treatment of the patients with hepatic cirrhosis (HC) was investigated. It was set that including of enterosorbent White Coal® to the complex treatment of the patients with HC provided more fast liqudation clinical symptoms and provided archievment of clinical-biochemical remission and at pathogenetic plan – decrease of concentration “average molecules”, lipoperoxidation’s products, increase of antioxydant system enzymes in the serum that testified about liqudation “metabolic intoxication” and oxidative stress syndromes.

Key words: hepatic cirrhosis, enterosorbtion, White Coal®, endogenic intoxication, oxidative stress, treatment.

УДК 616.44-08:614.876 Поступила 09.04.2012

И. А. КИСЕЛЁВА, Е. В. ТЁПЛАЯ, А. В. КАМИНСКИЙ (Киев)

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА АЛЬБА® В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»
<endocrin@voliacable.com>

Значительная распространённость гиперпластических и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) среди населения Украины обусловлена эндемическим дефицитом йода и селена. В статье изучена роль биологически активных добавок на основе растительного сырья, содержащих йод и селен, в профилактике и лечении тиреоидной патологии. На протяжении 6 мес 55 больных получали растительный препарат Альба® 2 раза в сутки. До, через 3 и 6 мес исследования оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ), объём ЩЖ и размер узлового зоба. У больных с гипертиреозом определяли количество тиреостимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-р ТТГ). В результате применения препарата Альба® у большей части больных с тиреоидной патологией (диффузный нетоксический зоб, гипертиреоз, хронический тиреоидит) было достигнуто уменьшение объёма ЩЖ, нормализация её функционального состояния, снижение при гипертиреозе уровня АТ-р ТТГ. Отмечено также сокращение сроков достижения целевых уровней ТТГ примерно на 20 %, а также продолжительности лечения гипертиреоза.

Ключевые слова: Альба®, диффузный нетоксический зоб, гипертиреоз, хронический тиреоидит, тиреостимулирующие антитела к рецепторам тиреотропного гормона, йодный дефицит.

Вступление. В Украине отмечается значительная заболеваемость щитовидной железы (ЩЖ), что связано с дефицитом на всей территории таких микроэлементов, как йод и селен [1–5]. Йод необходим для нормального течения физиологических процессов, а его недостаток, например, в ЩЗ и молочных железах, приводит к формированию гиперпластических процессов [6]. Дефицит селена, являющегося структурной единицей ферментов, участвующих в органификации йода и ряде иммунных реакций, способствует развитию аутоиммунных процессов в ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб и др.). Распространённость заболеваний ЩЖ в общей популяции взрослого населения Украины, по данным наших предыдущих исследований, составляет для диффузного нетоксического зоба 17,6 %, для узлового зоба – 20,6 %, для хронического аутоиммунного тиреоидита – 17,8 % [6]. На протяжении ряда лет мы отмечали хорошую эффективность таблетированных препаратов калия йодида при профилактике и лечении различных заболеваний ЩЖ (диффузный нетоксический зоб, узловой зоб и др.) [6].

Представляют интерес также результаты применения биологически активных добавок на основе растительного сырья. Оказалось, что применение растительных средств, содержащих смеси трав, не даёт ожидаемого клинического эффекта. Это может быть связано с антагонизмом составляющих веществ, их низкой концентрацией или другими причинами. Поэтому мы апробировали средство Альба®, содержащее только одно растение – лапчатку белую (син. пятипал, перстач белый, Potentilla alba), издавна применяемую для лечения патологии ЩЖ. Особенностью этого растительного препарата по сравнению с другими подобными средствами является высокое содержание лапчатки белой – 300 мг. Предварительное хроматографическое исследование показало, что в препарате Альба® содержатся различные микроэлементы, в том числе йод и селен, в физиологически необходимых количествах.

Цель исследования – оценка динамики течения патологии ЩЖ на фоне применения растительного препарата Альба®.

© И. А. Киселёва, Е. В. Тёплая, А. В. Каминский, 2012

Материалы и методы. Исследование проводили 6 мес. Больных с патологией ЩЖ (55 чел.) распределили на группы: I (17 чел., средний возраст 39 лет) – с гипертиреозом; II (10 чел., средний возраст 38 лет) – с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ); III (15 чел., средний возраст 41 год) – с узловым (УЗ) или многоузловым (МУЗ) зобом; IV (8 чел., средний возраст 48 лет) – с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ) в стадии эутиреоза. Больные всех групп получали растительный препарат Альба® по 300 мг 2 раза в сутки как монотерапию или в комбинации с традиционными лекарственными средствами (при гипертиреозе). До, через 3 мес и в конце лечения оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. У больных с гипертиреозом дополнительно определяли количество антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ).

Результаты и их обсуждение. В результате применения растительного препарата Альба® у больных всех групп наблюдали уменьшение объёма ЩЖ, в том числе у 10 больных II группы с ДНЗ (до лечения – 19,5 см^3, через 3 мес – 18,1 см^3, через 6 мес – 16,9 см^3).

В процессе комбинированного лечения с применением антитиреоидных средств и Альбы® у 82,4 % больных I группы (с гипертиреозом) отмечено уменьшение объёма ЩЖ, у 17,6 % – её увеличение. В среднем объём ЩЖ через 3 мес лечения уменьшился на 7 %, через 6 мес – на 20,5 %. До лечения декомпенсация наблюдалась у 58,8 %, через 6 мес – у 11,8 %. Показателем эффективности проведённого лечения было снижение количества тиреостимулирующих антител к рецептору ТТГ (таблица).

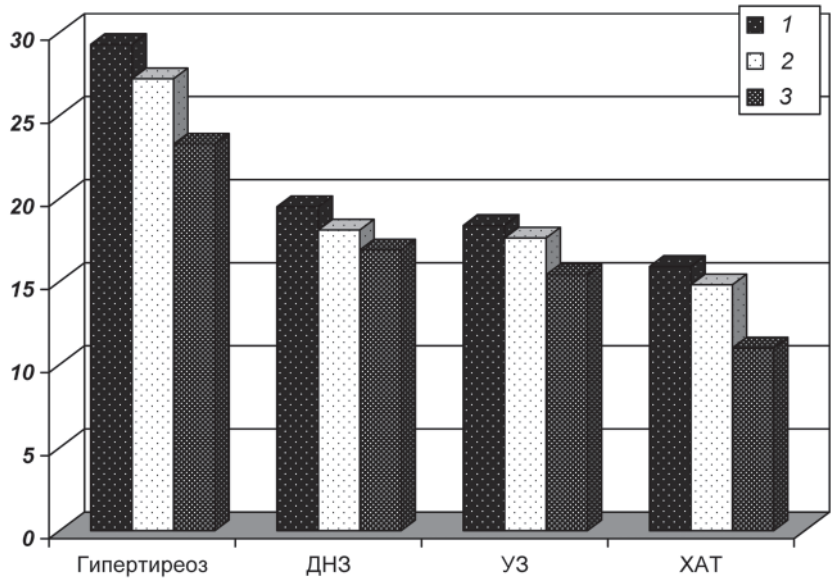
Результаты изменения показателей у больных с заболеванием щитовидной железы

Показатель	Средний уровень		
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
		I группа	
Объём ЩЖ, см^3	29,26	27,2	23,26
ТТГ, мМЕ/л	1,23	3,24	2,7
Декомпенсация	10 (58,8 %)	3 (17,6 %)	2 (11,8 %)
АТ-р ТТГ, МЕ/л	16,2	–	1,94
		II группа	
Объём ЩЖ, см^3	19,5	18,1	16,9
ТТГ, мМЕ/л	2,86	2,61	2,2
		III группа	
Объём ЩЖ, см^3	18,37	17,62	15,4
ТТГ, мМЕ/л	2,1	–	0,84
Средний размер узлов, мм	14,3	14	13,8
		IV группа	
Объём ЩЖ, см^3	15,9	14,8	11
ТТГ, мМЕ/л	2,3	1,5	1,1

У больных III группы на фоне применения растительного препарата Альба® отмечено постепенное уменьшение размеров узлового зоба.

У больных IV группы (ХАТ в стадии эутиреоза) через 6 мес отмечено не только уменьшение объёма ЩЖ, но и снижение (достижение идеальных целевых значений) уровня ТТГ.

Таким образом, длительное применение растительного препарата Альба® позволило достичь у бóльшей части больных с тиреоидной патологией (ДНЗ, гипертиреоз) уменьшения объёма ЩЖ, нормализации её функционального состояния (рисунок). Отмечено сокращение сроков достижения целевого уровня ТТГ примерно на 20 % и продолжительности лечения тиреоидной патологии.



Динамика изменения объёма щитовидной железы при применении растительного препарата Альба®:

1 – до лечения; *2* – через 3 мес; *3* – через 6 мес

Выводы. Растительный препарат Альба® как источник йода и селена может быть использован для профилактики заболеваний ЩЖ и лечения больных с гипертиреозом различной этиологии, узловым, многоузловым и диффузным нетоксическим зобом. Успешное применение данного препарата при лечении многих заболеваний ЩЖ, вероятно, связано не только с содержанием в лапчатке белой селена, йода и других микроэлементов, но и биологически активных веществ (например, алкалоидов).

Список литературы

1. *Камінський О. В., Афанасьєв Д. Є., Коваленко О. М.* Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля: Метод. посібник. – К.: Ферзь, 2012. –160 с.
2. *Маменко М. Є.* Йоддефіцитні захворювання у дітей на сході України: сучасний стан проблеми та шляхи вирішення // Междунар. эндокринол. журн. – 2008. – Т. 3, № 15. – С. 16–21.
3. *Паньків В. І.* Йоддефіцитні захворювання: Практ. посібник. – К., 2003. – 72 с.
4. *Постанова* Кабінету Міністрів України "Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002–2005 роки" № 1418 від 26 вересня 2002 р. – К., 2002. – 4 с.
5. *WHO.* Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elemination: a gide for programme managers, 3rd ed. // WHO. – Geneva, 2007. – P. 1–98.
6. *Zimmermann M. B.* Iodine deficiency in industrialised countries // Proc. Nutr. Soc. – 2009. – N 8. – P. 1–11.

ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ АЛЬБА® В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

І. О. Кісельова, О. В. Тепла, О. В. Камінський (Київ)

Значне поширення гіперпластичних і аутоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) серед населення України зумовлено ендемічним дефіцитом йоду і селену. В статті вивчали роль біологічно активних домішок на основі рослинної сировини, що містять йод і селен, в профілактиці і лікуванні тиреоїдної патології. Упродовж 6 міс 55 хворих отримували рослинний препарат Альба® 2 рази на день. На початку і наприкінці дослідження оцінювали рівень тиреотропного гормону (ТТГ), об'єм ЩЗ, розмір вузлового зобу. У хворих з гіпертиреозом досліджу-

вали кількість тиреостимулюючих антитіл до рецептора тиреотропного гормону (АТ-р ТТГ). Результати застосування препарату Альба® дозволили у більшої частини хворих з тиреоїдною патологією (дифузний нетоксичний зоб, гіпертиреоз, хронічний аутоімунний тиреоїдит) досягти зменшення об'єму ЩЗ, нормалізації її функціонального стану, зниження при гіпертиреозі рівня АТ-р ТТГ. Нами також відмічено скорочення термінів досягнення цільових рівнів ТТГ приблизно на 20 % і тривалості лікування гіпертиреозу.

Ключові слова: Альба®, дифузний нетоксичний зоб, гіпертиреоз, хронічний тиреоїдит, тиреостимулюючі антитіла до рецептора тиреотропного гормону, йодний дефіцит.

APPLICATION OF HERBAL MEDICINE ALBA® IN TREATMENT OF PATIENTS WITH THE PATHOLOGY OF THYROID

I. O. Kiselova, O. V. Tepla, O. V. Kaminskyi (Kiev, Ukraine)

State Institution «Research center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (WHO Collaborating Center)

High prevalence of hyperplastic and autoimmune diseases of thyroid in Ukrainian population is determined by endemic deficit of iodine and selenium. The aim of this research was to assess the place of biologically-active additions on the basis of herbal material containing an iodine and selenium in prophylaxis and treatment of thyroid pathology. During the six month period 55 patients received herbal preparation Alba® twice a day. The levels of TSH, volume of thyroid, the sizes of nodular goiter (ultrasound investigation) were measured before and at the end of the investigation. The levels of thyroid stimulating antibodies to TSH receptor (AB-r TSH) were evaluated in patients with hyperthyroidism. The results of Alba® application showed that in patients with thyroid pathology (diffuse nontoxic goiter, hyperthyroidism and chronic thyroiditis) it was possible to reduce the volume of thyroid, normalize its function, and decrease the level of AB-r TSH in diffuse toxic goiter. We also found approximately 20 % shortening of the time needed to get target level of TSH and finally the duration of treatment of thyrotoxicosis.

Key words: Alba®, diffuse nontoxic goiter, hyperthyroidism, chronic thyroiditis, thyroid stimulating antibodies to TSH receptor, iodine deficit.

УДК 616.379 – 008.64 (043) Надійшла 09.06.2012

С. В. ПОПОВ, О. К. МЕЛЕХОВЕЦЬ, Н. В. ДЕМІХОВА, Л. Б. ВИННИЧЕНКО, Є. С. ХІЛЬКО, Д. О. ТИЧИНА, І. В. МУРГА

ЗАСТОСУВАННЯ «РЕЙТОІЛУ» В ПРОФІЛАКТИЦІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Кафедра сімейної медицини з курсом ендокринології (зав. – проф. С. В. Попов) медичного інституту Сумського державного університету <nadezhda-sumy@mail.ru>

Проведено сонографічне дослідження атеросклеротичних змін екстракраніальних судин у хворих на цукровий діабет (ЦД), а також вивчено динаміку ліпідограми під впливом лікування з включенням «Рейтоілу». Структурні зміни судинної стінки корелюють із змінами ліпідного профілю у хворих на ЦД. Структурну оцінку комплексу інтима–медіа (КІМ) можна використовувати як маркер ранньої діагностики судинного ремоделювання у хворих на ЦД і як критерій ефективності лікування. Виявлення порушень ліпідного обміну та оцінка показника КІМ на ранніх етапах перебігу ЦД дозволять забезпечити патогенетичний підхід до комплексного лікування хворих на ЦД з дисліпідемією, зокрема і включення «Рейтоілу».

Ключові слова: комплекс інтима–медіа, цукровий діабет, ліпіди, «Рейтоіл».

Вступ. Основною причиною смерті хворих на цукровий діабет (ЦД) у країнах Європи вважають серцево-судинну патологію. Встановлено співвідношення між нею та гіперглікемією: на кожний підвищений 1 % $НЬА_{1c}$ істотно зростає ризик

© С. В. Попов, О. К. Мелеховець, Н. В. Деміхова, Л. Б. Винниченко, Є. С. Хілько, Д. О. Тичина, І. В. Мурга, 2012

розвитку серцево-судинної патології (рівень доказовості А) [7]. Ризик розвитку кардіоваскулярної патології в осіб з ЦД підвищується в 2–3 рази у чоловіків і в 3–5 разів у жінок порівняно з особами без ЦД (рівень доказовості А). Майже у 50 % хворих на ЦД типу 2 залишається недіагностованим впродовж тривалого періоду через асимптоматичний перебіг. Разом з тим гіперглікемія є незалежним фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології, а його поширення відповідно зумовлює збільшення серцево-судинних захворювань у популяції в цілому [5, 13, 14].

Корекція порушень ліпідного обміну – один з пріоритетних напрямів фармакотерапії ЦД [6]. Дисліпідемія є фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших захворювань, зумовлених атеросклерозом. Несприятливий прогноз ІХС у хворих на ЦД частково пов'язаний з впливом ЦД на ліпідний профіль, атеросклероз і тромбоз. Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну в осіб з ЦД і без нього свідчить, що при ЦД підвищується рівень тригліцеридів (ТГ), знижується рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищується вміст ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). При однаковому рівні загального ХС ризик ІХС у хворих на ЦД у 2–3 рази вищий, ніж в осіб без ЦД. У цих хворих найбільший ризик судинних ускладнень, що призводять до інфаркту, інсульту і артеріальної гіпертензії (АГ) [7, 11].

У дослідженні Multiple Intervention 136 Trial (MRFIT) показано зв'язок між рівнем загального ХС і серцево-судинною смертністю хворих на ЦД. Його результати свідчать про те, що чим вищий рівень ХС у хворих на ЦД, тим вищий ризик смерті від серцево-судинних захворювань. Встановлено, що при однаковому рівні ХС смертність хворих на ІХС була в 3–4 рази вищою у разі ЦД порівняно з особами без ЦД.

У дослідженні UKPDS (The United Kingdom Prospective Study of Diabetes) доведено зв'язок між ризиком ІХС, рівнем ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД типу 2. При спостереженні протягом 8 років 3055 хворих на ЦД типу 2 виявлено, що збільшення вмісту ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л асоціюється з відносним ризиком (1,57) ІХС. Встановлено зворотну залежність між рівнем ХС ЛПВЩ і відносним ризиком ІХС – із зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ на 0,1 ммоль/л ризик ІХС підвищувався в 1,15 раза.

Виявлено зв'язок між рівнем ТГ у крові і ризиком виникнення ІХС у хворих на ЦД типу 2. За даними спостереження за хворими на ЦД протягом 11 років у дослідженні Paris Prospective Study (PPS), рівень ТГ крові пов'язаний з ризиком смерті від ІХС.

У проспективному дослідженні протягом 7 років у Фінляндії, що включало 1059 хворих на ЦД типу 2 середнього віку, показано, що підвищення рівня ТГ > 2,3 ммоль/л і зниження вмісту ХС ЛПВЩ < 1 ммоль/л супроводжуються збільшенням ризику захворюваності та смертності в 2 рази внаслідок ІХС незалежно від інших факторів ризику.

Для ранньої діагностики атеросклерозу недостатньо визначення рівня ХС, оскільки цей показник не завжди змінюється навіть при розвитку серцево-судинних катастроф. Більш інформативні показники, які вказують на нестабільність бляшки, високий ризик її розриву, запалення і тромбоз в судинах, одним з яких є комплекс інтима–медіа (КІМ), що відображає загальний перебіг атеросклеротичного процесу і чітко корелює із захворюваністю та смертністю. Тому параметри товщини КІМ дедалі частіше використовують для контролю за ефективністю антиатеросклеротичної терапії і засобів, що знижують ремоделювання стінки судин [4, 10].

Ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій стало основним методом оцінки стану великих судин в епідеміологічних та клінічних дослідженнях, бо воно надає інформацію не лише про просвіт судини, але й про стан самої стінки. Ультразвукові ознаки потовщення стінки артерій ввійшли до Європейських рекомендацій з профілактики, діагностики та лікування АГ як однієї з характеристик ураження органів-мішеней (Європейський союз гіпертензії та Європейський союз кардіологів, 2007) [11].

Останнім часом активно вивчають стан КІМ сонних артерій і її зв'язок з судинними катастрофами, оскільки КІМ нині є сонографічним маркером раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки і відображає не тільки місцеві зміни сонних артерій, але й свідчить про поширення атеросклерозу. Останніми роками було показано, що в основі процесу переходу стабільної атеросклеротичної бляшки в нестабільну, що легко пошкоджується, лежить активізація запального процесу. Висока запальна реакція характеризується тим, що призводить до колагенолізу фіброзної покришки, в результаті чого вона стоншується і втрачає міцність. Активізація запалення при атеросклерозі проявляється як локально, в окремій атеросклеротичній бляшці, так і системно, втягуючи до процесу велику кількість атеросклеротичних бляшок, що призводить до пошкодження. Таким чином, оцінюючи характер структурних змін в атеросклеротичній бляшці, розміщеній в місцях, доступних для візуалізації за допомогою УЗД, можна оцінити ступінь системного запалення при атеросклерозі та спрогнозувати судинні ускладнення [2, 3].

Ремоделювання судинної стінки є складним поліетіологічним процесом. Впливаючи на окремі ланки патогенезу, можна запобігти багатьом ускладненням атеросклерозу, знижуючи ризик розвитку цереброваскулярних захворювань, що посідають основне місце серед причин смертності населення. Тому визначення КІМ має діагностичне значення для оцінки особливостей ремоделювання та атеросклеротичного ураження судин, а також практичне як предиктор судинних катастроф [1, 12].

Гіперліпідемія є основним чинником розвитку атеросклерозу. На доклінічному етапі атеросклероз характеризується структурними (потовщення стінки, атеросклеротична бляшка) та/або функціональними (ригідність, зниження реактивності) змінами, що можна дослідити за допомогою соно- та допплерографії [1]. Результати ряду досліджень показали, що товщина КІМ загальних каротидних артерій у хворих на ЦД типу 2 достовірно більша, ніж в осіб без обтяженого анамнезу та гіперліпідемії.

Слід відмітити, що підходи до визначення терміну початку терапевтичного впливу та ступеня його інтенсивності значно змінились останніми роками. Дослідники стверджують про необхідність більш ранньої та наполегливої корекції ліпідного профілю при незначному підвищенні рівня загального ХС на фоні ЦД. Ці вимоги ґрунтуються на результатах багатьох клінічних інтервенційних досліджень, в яких доведено роль гіперхолестеринемії у розвитку судинної патології та високу ефективність своєчасно проведеної адекватної терапії хворих на ЦД.

Підвищений прийом джерела омега-3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), зокрема «Рейтоілу», сприяє зниженню рівня ТГ за рахунок зменшення секреції ЛПДНЩ внаслідок зниження ліпогенезу. Потенційний прогноз-модифікуючий ефект пов'язаний з позитивним впливом омега-3-ПНЖК на запалення, тромбоцитарний гемостаз та електричну стабільність міокарда. У ряді досліджень при первинній профілактиці відзначено запобігання коронарним подіям та раптовій смерті [8, 9].

«Рейтоіл» (World Medicine) є джерелом омега-3-ПНЖК та натурального вітаміну Е (токоферолу), до його складу входять риб'ячий жир (EPA/DHA 30%) 1000 мг, олія паростків пшениці 100 мг. «Рейтоіл» застосовують для профілактики дисліпідемії, при гіпертригліцеридемії, атеросклерозі, ІХС, АГ, ЦД та його ускладненнях, захворюваннях нервової системи, шкіри, кісток та суглобів.

Фармакологічна дія гіполіпідемічного засобу «Рейтоіл» зумовлена комбінацією поліненасичених жирних кислот сімейства омега-3 (ейкозопентаєнової EPA та докозагексаєнової DHA) з природним джерелом вітаміну Е. Препарат має імуностимулюючу, антигіпертензивну, антиатеросклеротичну, протизапальну та протипсоріатичну дію. В основі гіполіпідемічного ефекту лежить нормалізація структури ЛПНЩ та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зміна рідинних властивостей мембран клітин та підвищення функціональної активності мембранних рецепторів, що покращує ліпідно-клітинну взаємодію ліпопротеїнів з

ферментами та їхній метаболізм. Антиагрегантна дія препарату пов'язана із зміною під його впливом складу ліпідів клітинних мембран, в тому числі й мембран тромбоцитів, що характеризується зменшенням вмісту в них арахідонової та підвищенням рівня ейкозопентаєнової кислоти. Внаслідок цього знижується синтез тромбоксану A_2 та інших двоненасичених ейкозаноїдів (дериватив арахідонової кислоти), які підсилюють агрегацію тромбоцитів, та півдвищується синтез з ейкозопентаєнової кислоти тромбоксану A_3 й інших триненасичених ейкозаноїдів, що не мають протиагрегантного ефекту. Даний комплекс кислот нормалізує ліпідний обмін, знижує рівень ХС крові, покращує її реологічні властивості та *мікроциркуляцію*.

Олія паростків пшениці є джерелом вітаміну Е, який зумовлює антиоксидантні властивості препарату, бере участь у тканинному диханні та інших важливих процесах тканинного метаболізму; захищає клітини і тканини від пошкоджувальної дії надмірної кількості вільних радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів.

Мета дослідження – вивчення ефективності «Рейтоіл» на початкових стадіях атеросклерозу та розробка заходів із запобігання його прогресуванню у хворих на ЦД з дисліпідемією.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на базі клініки Сумського державного університету з жовтня 2011 р. по квітень 2012 р. Під спостереженням знаходився 61 хворий на ЦД типу 2. Контроль проводили протягом 24 тиж за умови дотримання пацієнтами комплаєнтності. Хворих розподілено на дві групи згідно із схемами корекції дисліпідемії: I (30 осіб) – група контролю (у 22 – дефрагментація інтими та потовщення медії, у 8 – сформована атеросклеротична бляшка без зміни діаметра судини); II (31 особа) – хворі на ЦД типу 2 з дисліпідемією та якісними змінами КІМ (у 19 – дефрагментація інтими та потовщення медії, у 12 – сформована атеросклеротична бляшка без зміни діаметра судини), до комплексної терапії яких було включено метаболічно активний «Рейтоіл».

Характеристика клінічної картини в обох групах відповідала стадії компенсації або субкомпенсації ЦД, що підтверджувалось рівнем HbA_{1c}<7 %. Швидке прогресування хронічних ускладнень та декомпенсація перебігу ЦД були критеріями виключення хворих з груп спостереження.

З метою визначення особливостей розвитку атеросклерозу у хворих використано комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних методів:

- загальноклінічне обстеження;
- кількісне визначення біохімічних показників та ліпідограми (рівень загального холестерину ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, тригліцеридів і коефіцієнт атерогенності на біохімічному аналізаторі фірми «Bayer», Німеччина);
- моніторування добової глікемії;
- визначення глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c}, %;
- сонографія судин з кольоровою допплерографією за допомогою апарату Toshiba HDI-1500 лінійним датчиком з діапазоном частот 2,5–5 МГц;
- аналіз архівного матеріалу (історії хвороби та амбулаторні карти) для ретроспективної оцінки перебігу й ефективності лікування атеросклерозу на фоні ЦД.

Нормою вважали такі показники: загальний ХС – до 5,2 ммоль/л, тригліцериди – до 2,33 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,68 ммоль/л, ЛПНЩ – до 4,9 ммоль/л для жінок молодше 50 років і до 6,09 ммоль/л для жінок старше 50 років. ЛПНЩ розраховували за формулою Фридвальда: ХС ЛПНЩ = ХС – ХС ЛПВЩ – ТГ / 2,2.

Критеріями рівня ХС крові є National Cholesterol Education Programme (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III 2002.

Ехосонографічне зображення екстракраніальних судин у нормі характеризується прямолінійним розташуванням, нормальним кутом розходження a. carotis

communis в ділянці біфуркації 30–40^0. Незмінені просвіти судин мають ехонегативну структуру. КІМ однорідної ехоструктури та ехогенності складається з двох чітко диференційованих шарів – ехопозитивної інтими (за ехогенністю відповідає оточуючим судини тканинам) та ехонегативної медії (за ехогенністю відповідає просвіту судини), поверхня комплексу рівна [2, 3].

Стандартне вимірювання товщини КІМ в загальній сонній артерії виконується на 1–1,5 см проксимальніше біфуркації по задній (за відношенням до поверхні датчика, що випромінює) стінці артерії.

При діагностичному скануванні КІМ оцінюють в ділянці максимального візуального потовщення. У чоловіків товщина КІМ більша, ніж у жінок. Об'єктивними критеріями патоморфологічних змін судин є також зміни діаметра та деформації в екстракраніальних відділах сонних і вертебральних артерій.

Критерії норми товщини КІМ визначені в рекомендаціях Європейського союзу з артеріальної гіпертензії і Європейського союзу кардіологів (2007). Достовірність даного індексу становить 95 %.

При інтерпретації отриманих даних використовували рекомендації з вивчення та профілактики атеросклерозу Всеросійського наукового товариства кардіологів, які пропонують вікові норми КІМ для країн СНГ, зокрема до 40 років – 0,7 мм, для жінок 40–60 років – 0,8 мм, старше 60 років – 0,9 мм.

Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Різницю вважали достовірною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Для оцінки терапевтичного впливу «Рейтоілу» на перебіг атеросклерозу на ранніх стадіях захворювання було проведено дослідження КІМ та показників ліпідного обміну до початку та через 20 тиж лікування.

Сонографічне дослідження атеросклеротичних змін екстракраніальних судин у хворих на ЦД проведено за стандартною методикою вимірювань та опису КІМ по задній стінці на відстані 1 см проксимальніше від біфуркації лівої загальної артерії. Чіткий розподіл на шари за ехогенністю та збільшені розміри товщини (в середньому 0,9 мм ± 0,2 мм) виявлено у 7 хворих I групи (23 %) та у 5 (16 %) – II групи.

При проведенні сонографії сонних артерій на початку дослідження дефрагментацію інтими з потовщенням медії або без потовщення було виявлено у 19 (64 %) хворих I групи (рис. 1) та у 21 (68 %) – II групи (рис. 2, 3).

На сонограмах стрілками відмічено кількісне значення товщини КІМ (ТКІМ), внутрішній контур інтими має переривчастий характер.

Сформована атеросклеротична бляшка без зміни діаметра судини визначалась у 4 (13 %) осіб I групи та у 5 (16 %) – II групи. Товщина КІМ на рівні бляшок у середньому становила 1,4 мм ± 0,3 мм (рис. 4).

Сонографічний контроль за станом судинної стінки проводили в обох групах через 20 тижнів. Традиційна схема лікування хворих I групи не привела до суттєвих структурних змін ТКІМ.

У хворих II групи, в комплексну терапію яких включено метаболічно активний «Рейтоіл» у дозі 1 капсула 3 рази на добу, було визначено якісні та кількісні зміни структури КІМ. У хворих II групи, у яких спостерігалось потовщення КІМ без змін ехогенності кожного шару, відмічено зниження ТКІМ в середньому до (0,7 ± 0,1) мм, тоді як в I групі показник залишався на попередньому рівні – в середньому (0,9 ± 0,1) мм. У 12 (38 %) хворих II групи з частковою втратою диференціювання контура шарів набуло чіткого розподілу за ехогенністю, зменшення ТКІМ в даній групі (в середньому на 0,1 мм) спостерігалось у 17 (55 %) хворих, що суттєво відрізнялось від результатів I групи – у структурі КІМ змін не відмічено (рис. 5).

При сформованій атеросклеротичній бляшці тільки у 1 хворого II групи зменшилась ТКІМ у місці максимального потовщення на 0,1 мм (рис. 6).

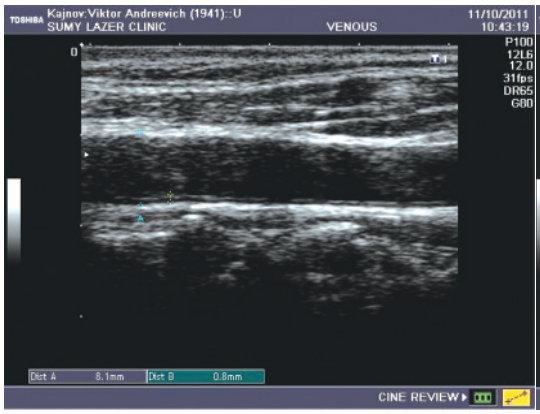


Рис. 1. Сонограма a. carotis communis у хворого I групи. Стрілками показано комплекс інтима–медіа з нормальним кількісним значенням та з частковою втратою диференціювання на шари

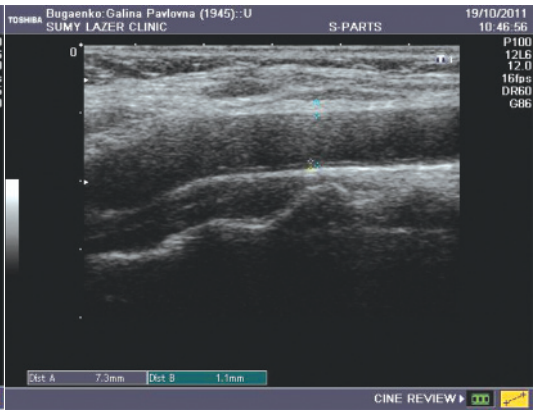


Рис. 2. Сонограма a. carotis communis у хворої II групи. Комплекс інтима–медіа > 1мм з частковою втратою диференціювання на шари

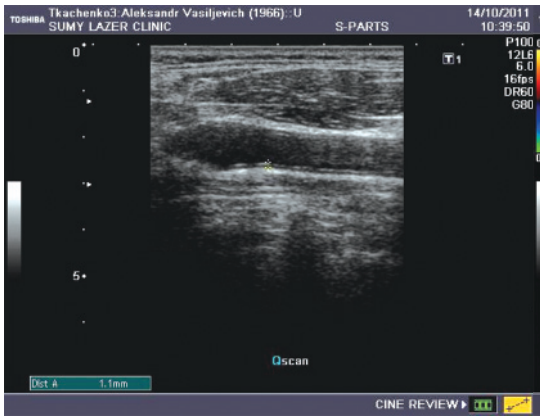


Рис. 3. Сонограма a. carotis communis у хворого II групи. КІМ> 1 мм, має нечітке диференціювання на шари, фрагментацію інтими, підвищену ехогенність медії

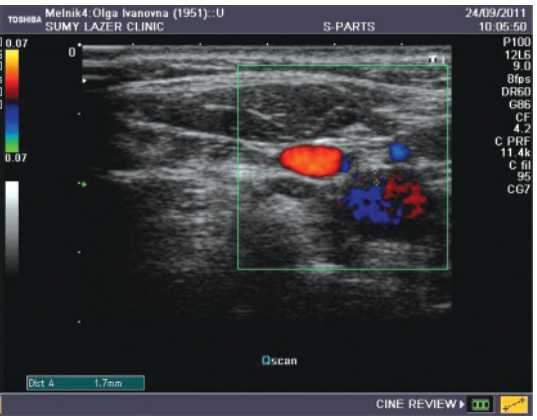


Рис. 4. Допплерографія a. carotis communis у хворої II групи. Стрілками показано сформовану атеросклеротичну бляшку розміром 1,7 мм із зменшенням внутрішнього діаметра

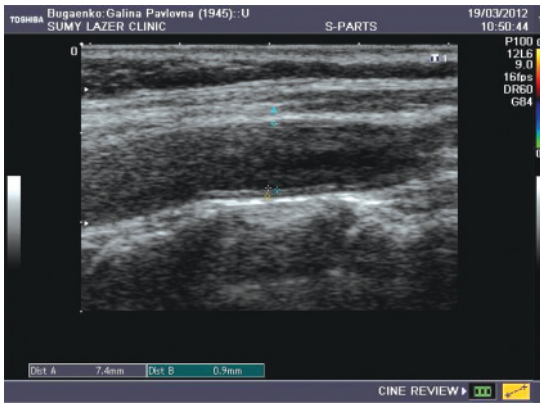


Рис. 5. Сонограма a. carotis communis у хворої II групи після лікування. Позитивна динаміка: КІМ – 0,9 мм, диференціювання на шари більш чітке

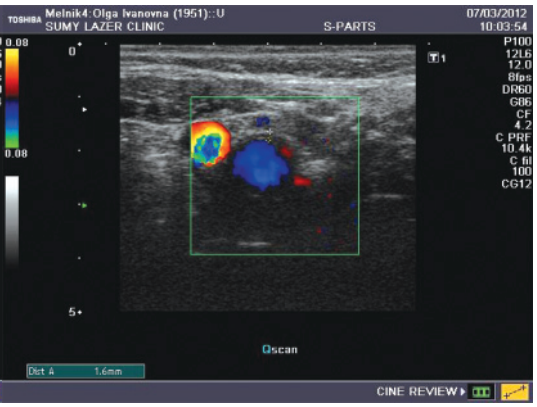


Рис. 6. Допплерограма a. carotis communis у хворої II групи після лікування. Наявність бляшки на задній стінці a. carotis communis. Позитивна динаміка: КІМ – 1,6 мм та відсутність турбуленції

Проведення довготривалої терапії «Рейтоілом» у дозі 1 капсула тричі на добу призвело до достовірної позитивної динаміки показників ліпідограми. Зниження рівня гіпертригліцеридемії через 5 міс було досягнуто у 64 % хворих II групи та 38 % – I групи (таблиця).

Гіполіпідемічна ефективність «Рейтоілу» ($M \pm m$)

Параметр	I група (n = 30)		II група (n = 31)	
	на початку	через 20 тиж	на початку	через 20 тиж
Загальний ХС, ммоль/л	6,9 ± 0,2	6,1 ± 0,3 P < 0,05	7,2 ± 0,4	5,5 ± 0,7 P < 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,6	5,6 ± 0,7	5,4 ± 0,8
ТГ, ммоль/л	2,16 ± 0,15	1,65 ± 0,2 P < 0,05	2,22 ± 0,15	1,62 ± 0,25 P < 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,9	1,6 ± 0,8	1,7 ± 0,8

Після лікування рівень загального ХС достовірно (P < 0,05) знизився на 11,59 % в I групі та на 23,61 % в II групі, рівень тригліцеридів – відповідно на 23,61 і 27,03 %.

Таким чином, первинними ознаками судинного ремоделювання у хворих на ЦД з дисліпідемією є потовщення КІМ та локальні порушення цілісності інтими. З часом дефрагментація КІМ поширюється, порушується диференціювання на шари. Завершальним етапом є формування атеросклеротичної бляшки та локальне порушення гемодинаміки.

Висновки. Застосування метаболічно активного «Рейтоілу» в комплексній терапії хворих на ЦД показало можливість контролю за прогресуванням атеросклерозу на початкових стадіях. 1. Показано, що структурні зміни судинної стінки корелюють із змінами ліпідного профілю у хворих на ЦД. 2. Структурну оцінку КІМ можна використовувати як маркер ранньої діагностики судинного ремоделювання у хворих на ЦД і як критерій ефективності лікування. 3. Виявлення порушень ліпідного обміну та оцінка показника КІМ на ранніх етапах перебігу ЦД дасть можливість забезпечити патогенетичний підхід до комплексного лікування хворих на ЦД з дисліпідемією, зокрема включення «Рейтоілу» – джерела омега-3-ПНЖК та натурального вітаміну Е.

Список літератури

1. *Кунцевич Г. И., Барабошкина А. В.* Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветного допплеровского картирования и импульсной допплерографии. – М., 1998. – 252 с.
2. *Erbas T.* Metabolic syndrome // Acta Diabetol. – 2003. – N 40. – P. 401–404.
3. *Erkelens D. W.* Diabetic dyslipidaemia // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19 (Suppl. H). – P. H27–H30.
4. *Gokcel A., Audin M., Yalcin F.* et al. Silent coronary artery disease in patient with type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetol. – 2003. – N 40. – P. 176–180.
5. *He K., Song Y., Daviglus M. L.* Accumulated evidence of fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2705–2711.
6. *Hooper L., Thompson R. L., Harrison R. A.* et al. Risk and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease and cancer: systematic review // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 752–760.
7. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A.* et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
8. *Mannheim* carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 // Cerebrovasc Dis. – 2007. – Vol. 23. – P. 75–80.
9. *Rader D. J.* Novel Approaches to the Treatment of Dyslipidemia // Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 480–481.
10. *Solfrizzi V., Panza F., Colacicco A. M.* Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > 65 years of age // Am. J. of Cardiol. – 2002. – Vol. 89, N 1. – P. 825–829.

ПРИМЕНЕНИЕ «РЕЙТОИЛА» В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С. В. Попов, О. К. Мелеховец, Н. В. Демихова, Л. Б. Винниченко, Е. С. Хилько, Д. А. Тычина, И. В. Мурга (Сумы)

Проведено сонографическое исследование атеросклеротических изменений экстракраниальных сосудов у больных сахарным диабетом (СД), а также изучена динамика липидограммы под влиянием лечения с включением «Рейтоила». Структурные изменения сосудистой стенки коррелируют з изменениями липидного профиля у больных СД. Структурную оценку комплекса интима–медиа (КИМ) можно использовать как маркёр ранней диагностики сосудистого ремоделирования у больных СД и как критерий эффективности лечения. Выявление нарушений липидного обмена и оценка показателя КИМ на ранних этапах течения СД дадут возможность обеспечить патогенетический подход к комплексному лечению СД с дислипидемией, в частности включение «Рейтоила».

Ключевые слова: комплекс интима–медиа, сахарный диабет, липиды, «Рейтоил».

APPLICATION OF «REYTOIL» IN PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS IN DIABETES PATIENTS

S. V. Popov, O. K. Melekhovets, N. V. Demikhova, L. B. Vinnichenko, E. S. Khilko, D. A. Tychina, I. V. Murga (Sumy)

Department of Family Medicine with the course of Endocrinology
Medical Institute of Sumy State University

The paper was conducted sonographic study of extracranial atherosclerotic vascular changes in patients with diabetes mellitus, and lipid profile study of the dynamics under the influence of treatment with the inclusion of the drug «Reytoil». Structural changes of the vascular wall correlates with changes of lipid profile in patients with diabetes. Structural assessment of intima-media complex (IMC) can be used as a marker for early diagnosis of vascular remodeling in patients with diabetes, as well as the criterion of efficiency of a treatment. Detection of lipid exchange and evaluation of IMC in the early stages of diabetes mellitus will make it possible pathogenetic approach to providing comprehensive treatment of diabetes with dyslipidemia, including the drug «Reytoil».

Key words: intima–media complex, diabetes, lipids, the drug «Reytoil».

ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК 614.253.8:616-052 Надійшла 11.11.2012

Д. Д. ДЯЧУК, О. Л. ЗЮКОВ (Київ, Дніпропетровськ)

УДОСКОНАЛЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ УСТАНОВИ – ШЛЯХ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЗАДОВОЛЕНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ЯКІСТЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
<centr@clinic-1.gov.ua; infomed@medcons.dp.ua>

Вивчено думку 357 пацієнтів про задоволеність якістю медичного обслуговування у багатопрофільній поліклініці до і після запровадження моделі вдосконалення організаційного розвитку медичної установи з використанням методики двовимірного аналізу «значущість – задоволеність». Встановлено, що всі компоненти медичного обслугову-

© Д. Д. Дячук , О. Л. Зюков, 2012

вання важливі для пацієнтів і зберігають свою актуальність. Ступінь задоволеності пацієнтів як реалізацією основних компонент медичного обслуговування (організація лікувально-діагностичного процесу, інформаційне забезпечення пацієнтів), так і якістю наданої допомоги в цілому достовірно підвищився після запровадження моделі організаційного вдосконалення, що свідчить про її ефективність.

Ключові слова: задоволеність пацієнтів, якість медичної допомоги, багатопрофільна поліклініка.

Основою сучасного підходу до управління якістю є постійне вдосконалення діяльності організації, в тому числі медичної, спрямоване на поліпшення якості послуг. Мета і завдання вдосконалення діяльності ґрунтуються на регулярному аналізі фактичного стану роботи організації, її результатів, а також ступеня задоволеності споживачів послуг (пацієнтів, персоналу тощо). Такий всебічний аналіз, який у світовій практиці має назву самооцінки, нерозривно пов'язаний з менеджментом якості і дозволяє реалізувати послідовні кроки у поліпшенні діяльності організації [1, 5].

Уявлення пацієнтів про медичне обслуговування формується під впливом споживання медичних послуг, а також поведінки персоналу, що надає дані послуги. Воно є механізмом зворотного зв'язку через свою незалежність (не має професійної або відомчої заангажованості), багатогранність (дозволяє оцінити різні аспекти медичної діяльності – від організації лікувально-діагностичного процесу і доступності допомоги до етико-деонтологічних аспектів взаємовідносин з медичним персоналом), універсальність (можна оцінити діяльність як лікаря, так і установи в цілому) [2, 7].

Мета дослідження – аналіз ступеня задоволеності пацієнтів багатопрофільної поліклініки якістю медичного обслуговування до і після впровадження моделі стійкого вдосконалення організаційного розвитку медичної установи.

Матеріали і методи. Соціологічне дослідження проводили на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС) у 2008 і 2012 рр. у два етапи – до (перший етап, або період спостереження) і після (другий етап, або період початку) впровадження моделі стійкого вдосконалення організаційного розвитку медичної установи. Модель досконалості розроблена до 2015 р. і має на меті вирішення багатьох проблем, насамперед пов'язаних з наданням високоякісної медичної допомоги прикріпленим контингентам населення.

Власну модель досконалості ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС опрацьовували на підставі концепції самооцінки та моделі EFQM з інтеграціями таких інноваційних інструментів менеджменту якості та технологій організаційного розвитку, як розробка і впровадження локальних протоколів, застосування системи клінічного аудиту із зворотним зв'язком, використання комплексної інформатизації тощо.

Нині в установі створено збалансовану багатопрофільну та багатофункціональну організаційну структуру, до складу якої, крім традиційних клінічних відділень, входять діагностичний, реабілітаційний центри, хірургічний центр із стаціонаром короткострокового перебування, багатопрофільний денний стаціонар, жіноча консультація, навчально-тренувальний центр підготовки з надання невідкладної медичної допомоги в екстремальних ситуаціях, центр підвищення кваліфікації лікарів та молодших спеціалістів з медичною освітою, дитячий консультативно-лікувальний центр. Щорічно ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС відвідує близько 700 тис. пацієнтів, у тому числі реєструється 45 тис. відвідувань хворих вдома. В установі проводиться активна профілактична робота – щорічно комплексні профілактичні огляди проходить майже 21 тис. осіб, під диспансерним спостереженням знаходиться понад 25 тис. [3, 4].

У дослідженні взяли участь 357 пацієнтів, в тому числі 148 осіб на першому етапі і 209 на другому етапі дослідження, яких розподілено на дві відповідні групи для аналізу результатів (I і II групи). Анонімна анкета включала питання, що

стосуються різних аспектів (компонентів) медичного обслуговування (МО) – від організації лікувально-діагностичного процесу і діяльності медичного персоналу до забезпечення пацієнтів необхідною інформацією, і формують загальну оцінку задоволеності пацієнтів якістю медичної допомоги в цілому. Методика збору і аналізу даних опитування ґрунтувалася на моделі «значущість – задоволеність», що враховує багатомірність поняття «задоволеність», зокрема його зв'язок із ступенем важливості (значущості) даної компоненти МО для респондента [6, 7]. В основі моделі лежить графічне зображення, на якому простір оцінок значущості ознак і задоволеності споживачів розділено на чотири квадранти (сегменти) – «успішні результати» (I), «зосередитися на цьому» (II), «низький пріоритет» (III) і «можлива переоцінка» (IV). Завдання полягає в тому, щоб виявити найважливіші аспекти діяльності організації, за якими вона, за оцінкою споживачів, працює найгірше, а отже, визначитися з першочерговими напрямами вдосконалення діяльності.

Ступінь значущості компоненти МО і задоволеності її реалізацією оцінювали за чотирма ранговими градаціями, які при аналізі переводили в бали: 4 бали – «дуже важливо», або «цілком задоволений»; 3 – «важливо», або «швидше задоволений, ніж незадоволений»; 2 – «маловажливо», або «швидше незадоволений, ніж задоволений»; 1 – «неважливо», або «повністю незадоволений». Передбаченою анкетою відповідь «важко відповісти» не враховували при розрахунку середніх показників. Частка незаповнених відповідей становила менше 1 %.

Як свідчить розподіл респондентів за основними соціально-демографічними характеристиками (табл. 1), виділені групи пацієнтів були порівнянними (при всіх порівняннях $P > 0,1$), що обґрунтовує правомірність проведення порівняльного аналізу між ними за показниками задоволеності якістю МО в даній установі.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням параметричних (критерій Стьюдента) і непараметричних (критерій Манна–Уїтні, критерій Хі-квадрат Пірсона) методів оцінки достовірності різниці.

Таблиця 1. **Загальна характеристика вибірок пацієнтів,** абс. од. (%)

Характеристика	Група		P між групами
	I (до лікування)	II (після лікування)	
Кількість пацієнтів, абс. од.	148	209	
Стать, абс. од. (%)			
чоловіча	63 (42,6)	76 (36,4)	> 0,2
жіноча	85 (57,4)	133 (63,6)	
Вік, роки			
до 40	33 (22,3)	60 (28,7)	> 0,1
40–59	65 (43,9)	80 (38,3)	> 0,2
60 і старше	50 (33,8)	69 (33)	> 0,8
середній ($M \pm m$)	50,4 ± 1,0	49,6 ± 0,9	> 0,5
Освіта			
середня, включно із середньою спеціальною	23 (15,5)	40 (19,1)	> 0,3
вища, включно з неповною	125 (84,5)	169 (80,9)	
Соціальний статус			
працюють або вчаться	95 (64,2)	127 (60,8)	> 0,5
пенсіонери, інваліди	47 (31,8)	71 (34)	> 0,6
не працюють	6 (4)	11 (5,2)	> 0,5
Місце проживання			
Київ	130 (87,8)	183 (87,6)	> 0,9
інше місто	13 (8,8)	20 (9,6)	> 0,8
сільська місцевість	5 (3,4)	6 (2,8)	> 0,7

Результати та їх обговорення. Результати дослідження свідчать про підвищення привабливості даної медичної установи після впровадження моделі вдосконалення її організаційного розвитку, на що вказує достовірно більша кількість прихильників цієї установи на даний час (53,6 % пацієнтів одразу обрали цю установу для МО) порівняно з минулим періодом (39,9 %; $P < 0,01$). Інші пацієнти як головний аргумент у виборі цієї установи вказали на «добрі відгуки від тих, хто лікувався у цій установі», і рекомендації лікаря, якому довіряють (відповідно 67,4 і 60,8 % пацієнтів I і II груп дослідження).

Оцінюючи значущість окремих компонент МО (табл. 2), слід відмітити, що майже всі респонденти (90–100 %) обох етапів спостереження вказували на важливість всіх перелічених аспектів діяльності медичної установи (при всіх порівняннях між групами $P > 0,1$). Проте пріоритетними були аспекти, пов'язані з інформаційним забезпеченням пацієнтів і безпосередньою діяльністю медичного персоналу – понад 65 % пацієнтів вказали на особливу важливість цих питань. Найменш важливими з точки зору пацієнтів були питання, пов'язані із санітарно-побутовими умовами: середня оцінка ступеня значущості за 4-бальною шкалою становила 3,34 ± 0,05 і 3,42 ± 0,04 відповідно за періодами спостереження.

Таблиця 2. **Значущість окремих компонент медичного обслуговування для пацієнтів установи в різні періоди проведення дослідження**

Компонента МО	Кількість відповідей, %			Середній бал ($M \pm m$)	P між групами
	дуже важливо	важливо	*/ **		
Діяльність медичного персоналу					
I група	73	26,3	–/ 0,7	3,73 ± 0,04	> 0,5
II група	69,4	29,2	–/ 1,4	3,70 ± 0,03	
Надання відомостей про захворювання					
I група	66,2	32,4	1,4/ –	3,65 ± 0,04	> 0,7
II група	66,5	33,5	–/ –	3,67 ± 0,03	
Надання інформації про лікування, його ефективність і наслідки					
I група	75	25	–/–	3,75 ± 0,04	> 0,2
II група	68,9	31,1	–/ –	3,69 ± 0,03	
Надання інформації про процедури, обстеження, лікарські засоби					
I група	73	27	–/ –	3,73 ± 0,04	> 0,1
II група	66	34	– /–	3,66 ± 0,03	
Санітарно-побутові умови					
I група	43,2	48,7	8,1/ –	3,34 ± 0,05	> 0,2
II група	44,5	52,2	3,3/ –	3,42 ± 0,04	
Організація лікувального процесу					
I група	57,4	41,2	1,4/ –	3,56 ± 0,04	> 0,3
II група	60,8	39,2	–/ –	3,61 ± 0,03	
Організація діагностичного процесу					
I група	61,5	37,1	1,4/ –	3,60 ± 0,04	> 0,4
II група	56,4	42,6	–/ 1	3,57 ± 0,03	

* Маловажливо або неважливо. ** Важко відповісти.

Щодо задоволеності пацієнтів реалізацією зазначених компонент у даній медичній установі, то нами встановлено інші тенденції. По-перше, відмічено зниження загальних оцінок до 3,27–3,66 бала порівняно з оцінкою важливості (3,34–3,75 бала); табл. 3. По-друге, ступінь задоволеності пацієнтів майже всіма аспектами МО був достовірно вищим на другому етапі спостереження, що свідчить про ефективність заходів з вдосконалення діяльності установи.

Таблиця 3. **Задоволеність пацієнтів установи реалізацією окремих компонент медичного обслуговування в різні періоди проведення дослідження**

Компоненти МО	Кількість відповідей, %			Середній бал ($M \pm m$)	Р між групами
	цілком задоволений	швидше задоволений	*/**		
Діяльність медичного персоналу					
I група	60,2	33,1	4,7/2,0	3,57 ± 0,05	> 0,1
II група	64,6	33,5	–/1,9	3,66 ± 0,03	
Надання відомостей про захворювання					
I група	50	45,3	4/0,7	3,46 ± 0,05	< 0,05
II група	58,8	40,2	–/1	3,59 ± 0,03	
Надання інформації про лікування, його ефективність і наслідки					
I група	47,3	46	4,7/2	3,43 ± 0,05	< 0,05
II група	55,5	41,1	0,5/2,9	3,57 ± 0,03	
Надання інформації про процедури, обстеження, лікарські засоби					
I група	52	44,6	3,4/ –	3,49 ± 0,05	< 0,05
II група	60,8	39,2	– /–	3,61 ± 0,03	
Санітарно-побутові умови					
I група	39,9	52	6,1/2	3,34 ± 0,05	< 0,1
II група	47,4	48,8	2,8/1	3,45 ± 0,04	
Організація лікувального процесу					
I група	40,5	50,7	8,8/ –	3,32 ± 0,05	< 0,05
II група	48,8	50,2	1/ –	3,48 ± 0,04	
Організація діагностичного процесу					
I група	35,1	56,8	8,1/ –	3,27 ±0,05	< 0,01
II група	45,9	53,1	1/ –	3,45 ± 0,04	

*Швидше незадоволений, ніж задоволений. ** Важко відповісти.

За рейтингом задоволеності найвищу оцінку одержала діяльність медичного персоналу: за два періоди «повністю задоволені» 224 (62,7 %) пацієнти, «швидше задоволені» – 119 (33,3 %), «швидше незадоволені» – 7 (2 %) респондентів; така сама кількість (2 %) не визначилась з відповіддю. Середній бал задоволеності пацієнтів після впровадження моделі вдосконалення організаційного розвитку медичної установи підвищився від (3,57 ± 0,05) до (3,66 ± 0,03), але не досяг рівня статистичної значущості різниці (P > 0,1 між групами). Це свідчить про те, що пацієнти, як правило, високо оцінюють безпосередню роботу медичного персоналу, зокрема рівень його кваліфікації, професіоналізм. Підтвердженням є результати аналізу причин незадоволення діяльністю медичного персоналу: 56 % осіб, які відповідали на це запитання (109 респондентів, в тому числі 60 пацієнтів I групи і 49 II групи), назвали недостатню оснащеність медичної установи устаткуванням і інструментарієм (66,7 і 42,9 % за групами; P < 0,02). Близько 13 % пацієнтів (6,7 і 20,4 %; P < 0,04) відмітили значну перевантаженість медичного персоналу, що впливає на збільшення часу очікування і зменшення часу на обслуговування пацієнта. На недостатню увагу скаржились 10,1 % респондентів (13,3 і 6,1 % за групами; P > 0,2). Отже, результати показали, що переважна більшість випадків незадоволеності діяльністю медичного персоналу пов'язана не з їх кваліфікацією або відношенням до пацієнта, а з умовами, в яких вони працюють.

Аналіз ступеня задоволення високих потреб пацієнтів в отриманні необхідної інформації показав, що частіше вони задоволені наданням інформації про маніпуляції, процедури, обстеження, лікарські засоби, їх ефективність, можливі по-

бічні дії, правила поводження під час процедур і прийому лікарських препаратів: за два періоди 204 (57,1 %) респонденти повністю задоволені; 148 (41,5 %) задоволені, але частково. При цьому рівень задоволеності наданням цієї інформації достовірно підвищився після проведення заходів з вдосконалення діяльності установи – від (3,49 ± 0,05) бала до (3,61 ± 0,03) бала ($P < 0,05$), в першу чергу завдяки впровадженню системи комплексної інформатизації. Такі самі тенденції відмічено при аналізі рівня задоволеності наданням інформації з основного захворювання та лікувальних заходів (табл. 3).

Відносно низько пацієнти оцінили організацію лікувального і діагностичного процесу в установі (своєчасність виконання, очікування, місце проведення, контроль лікаря, дискомфорт під час проведення маніпуляцій і діагностичних досліджень, додаткові витрати на лікарські засоби й інструментарій тощо), особливо в перший період спостереження. Повністю задоволеними організацією лікувального процесу були 162 (45,4 %) пацієнти, в тому числі 60 (40,5 %) осіб I групи і 102 (48,8 %) II групи, незадоволеними – 13 (8,8 %) і 2 (1 %) відповідно. Ступінь задоволеності організацією лікувального процесу достовірно ($P < 0,05$) різнився за періодами спостереження – (3,32 ± 0,05) бала проти (3,48 ± 0,04) бала відповідно, що свідчить про позитивний ефект запроваджених заходів. Серед основних причин незадоволення 184 (27,7 %) респонденти назвали непередбачені витрати на лікарські засоби та інструментарій, черги у процедурних і маніпуляційних кабінетах (24,5 %), дискомфорт під час лікувальних маніпуляцій і процедур (17,4 %), незручності, пов'язані з поїздками в інші лікувальні установи для виконання деяких процедур (15,2 %). Такі причини, як несвоєчасність виконання лікувальних заходів, недисциплінованість або непрофесіоналізм медичного персоналу, були одиничними (менше 5 %). Слід зазначити, що скарги на додаткові витрати на лікарські засоби та інструментарій до другого періоду спостереження зменшились в 1,8 раза (від 35,1 % до 20 %; $P < 0,03$).

Створення діагностичного центру в структурі установи дозволило суттєво підвищити задоволеність пацієнтів організацією діагностичного процесу – кількість задоволених пацієнтів збільшилась в 1,3 раза ($P < 0,05$), середній бал задоволеності підвищився від (3,27 ± 0,05) бала у перший період спостереження до (3,45 ± 0,04) бала у другий ($P < 0,01$). Майже такі самі причини, як і при оцінці якості організації лікувального процесу, вплинули на задоволеність організацією діагностичних обстежень серед 155 опитаних: 48,4 % осіб указали на ускладнення, пов'язані з необхідністю виконання деяких досліджень в інших лікувальних установах; 18,7 % респондентів відмітили непередбачені витрати на проведення діагностичного дослідження; 11 % скаржились на дискомфорт; 10,3 % – на несвоєчасність виконання діагностичних досліджень.

Оцінки задоволеності пацієнтів санітарно-побутовими умовами практично збігались із ступенем значущості цих складових МО – 3,34–3,45 бала і 3,34–3,42 бала відповідно. Проте вони мали тенденцію до збільшення у другому періоді спостереження ($P < 0,10$).

Слід зазначити ще одну закономірність: розбіжності між оцінками важливості компонент МО і ступенем задоволеності їхньою реалізацією були достовірно вищими в перший період спостереження – в середньому різниця становила (0,21 ± 0,04) бала, ніж в другий – (0,07 ± 0,02) бала; ($P < 0,05$). Це може свідчити про досягнення певної рівноваги між вимогами пацієнтів та їх задоволеністю, тобто про ефективність запроваджених заходів.

Зіставлення двомірних розподілів «значущість – задоволеність» (рис. 1), побудованих на результатах за два періоди спостереження (I і II групи), показало, що з 7 компонент оцінки якості МО, наданої пацієнтам I групи, лише одна (діяльність медичного персоналу) знаходилася в сегменті «успішні результати», коли при високій оцінці значущості критерію досягнуто високого рівня задоволеності результатом. Четверта компонента (інформування пацієнта про процедури, маніпуляції тощо) знаходилась на межі I і II квадранта. Решта компонент (крім санітарно-побутових умов) чітко розташувалася у II квадранті «зосередитися на

цьому», що ілюструє результат високих очікувань і низького рівня задоволеності. Санітарно-побутові умови розташувалися в середині сегмента «низький пріоритет», коли рівня задоволеності пацієнтів не досягнуто навіть при низькому рівні очікувань.



Рис. 1. Графічне зображення розподілу оцінок значущості і задоволеності окремими компонентами медичного обслуговування пацієнтів, отриманих в різні періоди проведення дослідження:

○ – I група; ● – II група; *1* – діяльність медичного персоналу; *2* – надання відомостей про захворювання; *3* – надання інформації про лікування, його ефективність і наслідки; *4* – надання інформації про процедури, обстеження, лікарські засоби; *5* – санітарно-побутові умови; *6* – організація лікувального процесу; *7* – організація діагностичного процесу

Інші дані отримані при дослідженні після впровадження моделі вдосконалення організаційного розвитку медичної установи. Зокрема, високому рівню очікувань пацієнтів відповідав високий рівень діяльності медичного персоналу (1-ша компонента) та інформаційного забезпечення (2-га, 3-тя і 4-та компоненти). На межі цього сегмента знаходиться організація лікувального процесу (6-та компонента). Рівень організації діагностичного процесу також зазнав суттєвих змін (7-ма компонента від центру перемістилась до межі з I квадрантом), але ці питання потребують пильної уваги. Такі самі тенденції відмічено щодо санітарно-побутових умов – спостерігались позитивні тенденції до вирішення проблеми, але 5-та компонента залишала у сегменті «низький пріоритет».

У цілому повністю задоволеними медичним обслуговуванням було більше половини опитаних (59,1 %), 38,1 % – швидше задоволені, ніж незадоволені. Негативну оцінку дали 5 (1,4 %) респондентів. Середній бал задоволеності за 4-бальною шкалою становив 3,59 ± 0,03. При цьому після проведення заходів з вдосконалення діяльності установи задоволеність підвищилась від (3,52 ± 0,05) бала до (3,63 ± 0,03) бала ($P < 0,07$), а розподіл відповідей за оціночними критеріями достовірно покращився ($P < 0,01$), рис. 2.

Якщо розглядати суть процесу, що оцінювали, з позиції «підтвердження чи не підтвердження очікувань» [7], то в більшості випадків (85,7 %) очікування пацієнтів збіглися з отриманими результатами; 12,9 % осіб зазначили, що отримали кращу допомогу, ніж очікували, і лише 5 (1,4 %) були незадоволені, що вплинуло на майбутні рекомендації цієї медичної установи для надання медичної допомоги своїм знайомим, родичам і друзям.



а *б*

Рис. 2. Розподіл оцінок задоволеності медичним обслуговуванням (*а*) і відповідності результатів очікуванням пацієнтів (*б*), отриманих в різні періоди проведення дослідження

Висновки. 1. За оцінками пацієнтів, всі складові обслуговування у медичній установі поліклінічного типу – від діяльності медичного персоналу, організації лікувально-діагностичного процесу, санітарно-побутових умов до надання детальної інформації про захворювання, заплановані заходи, правила поводження під час їх виконання тощо – важливі й актуальні. 2. Ступінь задоволеності пацієнтів як реалізацією основних компонент медичного обслуговування (організація лікувально-діагностичного процесу, інформаційне забезпечення пацієнтів), так і якістю надання допомоги в цілому достовірно підвищився після впровадження моделі вдосконалення організаційного розвитку медичної установи, що свідчить про її ефективність. 3. Застосування для аналізу двомірної моделі «значущість – задоволеність» дозволило, з одного боку, наочно оцінити найбільш значущі для пацієнтів аспекти медичного обслуговування, що впливають на позитивну або негативну оцінку діяльності медичної установи, і виявити потенційні напрями її покращання, з другого – продемонструвало ступінь задоволення потреб пацієнтів, що є основною метою діяльності системи медичної допомоги.

Перспективним напрямом подальших досліджень, на наш погляд, є проведення подібного дослідження серед медичного персоналу установи як внутрішнього споживача медичних послуг з метою визначення актуальних проблем з питань задоволеності своєю діяльністю і мотивації надання якісних медичних послуг.

Список літератури

1. *Бирюкова Л. И.* Самооценка деятельности в системе менеджмента качества организации: Автореф. дис. ... канд. экон. наук. – Саранск, 2007. – 18 с.
2. *Вишняков Н. И.* Мнение пациентов как важный критерий качества медицинской помощи // Пробл. управления здравоохранением. – 2009. – Вып. 45, № 2. – С. 43–45.
3. *Дячук Д. Д.* Управління структурно-функціональними змінами в лікувально-профілактичних закладах на сучасному етапі (на прикладі багатопрофільної поліклініки) // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – № 2. – С. 143–148.
4. *Дячук Д. Д., Ласиця Т. С.* Перспективи розвитку науково-практичного центру в умовах реформування медичної галузі // Інновації в медицині. – 2011. – № 7. – С. 46–48.
5. *Конти Т.* Самооценка в организациях. – М.: РИА «Стандарты и качество», 2000. – 328 с.
6. *Кучеренко В. З., Алексеева В. М. , Скоморохова Т. В.* Концепция маркетинга медицинской услуги в добровольном медицинском страховании // Экономика здравоохранения. – 2003. – № 11–12. – С. 40–50.
7. *Новаторов Э. В.* Концептуальные и методологические основы маркетинговых исследований качества в сфере услуг // Маркетинг и маркетинговые исследования в России. – 2000. – Вып. 29, № 5. – С. 4–13.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ – ПУТЬ К ПОВЫШЕНИЮ УДОВЛЕТВОРЁННОСТИ ПАЦИЕНТОВ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Д. Д. Дячук, О. Л. Зюков (Киев, Днепропетровск)

Изучено мнение 357 пациентов об удовлетворённости качеством медицинского обслуживания в многопрофильной поликлинике до и после внедрения модели усовершенствования организационного развития медицинского учреждения с использованием методики двумерного анализа «значимость – удовлетворённость». Установлено, что все компоненты медицинского обслуживания важны для пациентов и сохраняют свою актуальность. Степень удовлетворённости пациентов как реализацией основных компонент медицинского обслуживания (организация лечебно-диагностического процесса, информационное обеспечение пациентов), так и качеством оказанной помощи в целом достоверно повысилась после внедрения модели организационного совершенствования, что свидетельствует об её эффективности.

Ключевые слова: удовлетворённость пациентов, качество медицинской помощи, многопрофильная поликлиника.

IMPROVEMENT OF HEALTH CARE SETTING – A WAY TO IMPROVE PATIENTS' SATISFACTION WITH QUALITY OF CARE

D. D. Dyachuk [1], O. L. Zyukov [2] (Kyiv, Dnipropetrovsk)

[1]Naukovo and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine State Administration,
[2]Dnipropetrovska Medical Academy of Health of Ukraine

The opinion of 357 patients about satisfaction with the quality of medical care in the multidisciplinary clinic before and after the introduction improve model organizational development of the medical institution for the improvement of the institution using the technique of two-dimensional analysis of «importance – satisfaction» are studied. Established that all the components of health care is important for patients and retain its relevance. Patient satisfaction as the major components of health care (organization diagnostic and treatment process, information support of patients), and the quality of the assistance provided in general significantly increased after the introduction improve model organizational development, which demonstrates of its effectiveness.

Key words: patient satisfaction, quality of medical care, a multidisciplinary clinic.

УДК 616–006.441 Надійшла 12.10.2012

С. О. СІВКОВИЧ, В. Н. ЗІНЧЕНКО, Т. Б. ЗУБРИЦЬКА

СТАН МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ У КИЄВІ

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київська міська клінічна лікарня № 9 <oleg_kalyuta@mail.ru>

У статті наведено дані про захворюваність на онкогематологічну патологію – одну з найголовніших медико-біологічних і соціально-економічних проблем. В Україні щороку діагностують до 8 тис. нових випадків гемобластозу. Показники захворюваності на неходжкінську лімфому 100 000 населення становлять 5,2, на хворобу Ходжкіна – 2,5, на множинну мієлому – 1,6; на лейкемію – 8,1. Захворюваність на гематологічну патологію у Києві тривалий час залишається високою: щорічно виявляють 250 хворих на злоякісну лімфому, на мієломну хворобу – 57, на лейкемію – 190, з них у 55 % – гостра форма та у 40 % – хронічна. Занепокоєння лікарів викликає той факт, що охоплення спеціальним лікуванням становить 58,1 % хворих на лейкемію, 68,6 % – на множинну мієлому і 77,8 % – на злоякісну лімфому. Світовий досвід показує, що застосування комплексних методів терапії дозволяє подовжити тривалість життя 80–90 % хворих на неходжкінську злоякісну лімфому на 10 років, у 95 % хворих на лімфогранулематоз досягти безрецидивної виживаності до 5 років.

© С. О. Сівкович, В. Н. Зінченко, Т. Б. Зубрицька, 2012

Ключові слова: захворювання системи крові, неходжкінська лімфома, лейкемія, множинна мієлома, діагностика, лікування.

Захворювання системи крові – одна з найнебезпечніших медико-біологічних і соціально-економічних проблем. Захворюваність і смертність від гемобластозу постійно збільшуються у зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією та значним постарінням населення. За даними Національного канцер-реєстру України, впродовж життя кожен *третій-четвертий* чоловік і кожна *п'ята* жінка можуть захворіти на злоякісну хворобу системи крові. Смертність від гемобластозу є вагомою складовою загальної смертності від злоякісних захворювань, що спричинюють понад 15 % всіх летальних випадків.

В Україні щороку діагностують до 8 тис. нових випадків гемобластозу. Показники захворюваності на 100 000 населення на неходжкінську лімфому становлять 5,2, на хворобу Ходжкіна – 2,5, на множинну мієлому – 1,6, на лейкемію – 8,1.

У структурі захворюваності чоловічого населення молодших вікових груп (0–17 років) одне з перших місць посідає лейкемія (28,6 % усіх злоякісних пухлин), неходжкінська лімфома становить 7,8 %, хвороба Ходжкіна – 6,2 %. У жінок питома вага лейкемії становить 28 %, хвороба Ходжкіна – 6,8 %. У віковій групі 18–29 років в першу п'ятірку захворюваності на злоякісні новоутворення входять хвороба Ходжкіна, лейкемія та неходжкінська лімфома: у 32 % чоловіків та 15 % жінок. Отже, у третини молодого соціальноактивного населення країни реєструють злоякісні гематологічні захворювання. Така ситуація, за прогнозними оцінками Національного канцер-реєстру України, збережеться і в подальшому.

У структурі смертності населення України серед хворих із злоякісними новоутвореннями перше місце серед чоловічого населення (0–17 років) посідає лейкемія – 30 %, неходжкінська лімфома становить 6,9 %; у віковій групі 18–29 років лейкемія – 14,6 %, хвороба Ходжкіна – 9,4 %, неходжкінська лімфома – 8,2 %. У жінок питома вага гемобластозу в структурі смертності у віковій групі 0–17 років досягає при лейкемії 14,8 %, при хворобі Ходжкіна – 9,9 %, при неходжкінській лімфомі – 6,6%; у віковій групі 18–29 років – відповідно 14,8; 9,9 і 6,6 %. Отже, соціальне значення даної проблеми особливо актуальне.

Через несвоєчасну діагностику злоякісних лімфопроліферативних захворювань серед осіб з вперше виявленою хворобою Ходжкіна у 61,2 % не діагностовано стадії захворювання, при неходжкінській лімфомі – у 71 %. Внаслідок цього до 39 % хворих помирають протягом 1 року після встановлення діагнозу.

Нині в Україні проживають понад 45 тис. осіб, які перенесли тільки лімфопроліферативні захворювання; кількість хворих із злоякісними захворюваннями системи крові понад 23 тис.

Враховуючи високе суспільне значення проблеми, існує нагальна потреба у підвищенні якості діагностики та лікування цієї категорії хворих. Необхідно збільшити рівень охоплення спеціальним обстеженням та лікуванням хворих на гематологічні захворювання, що, у свою чергу, повинно забезпечити зменшення смертності від хвороб системи крові.

Гематологічна служба Києва забезпечує діагностичну та спеціалізовану гематологічну допомогу дорослому населенню, а також іногороднім і сільським жителям за самозверненням, направленням інших лікувальних установ та фахівців столиці й міст України. За профілем надається стаціонарна та консультативно-діагностична допомога в гематологічних відділеннях № 1 і 2 Київської міської клінічної лікарні № 9, республіканській консультативній поліклініці ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» та в міському центрі трансплантації кісткового мозку хворим із захворюваннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених тканин, та коагулопатію.

Захворюваність на гематологічні хвороби у Києві тривалий час залишається високою: щорічно реєструють 260 осіб із злоякісною лімфомою, на мієломну хворобу – 57, на лейкемію – 190, з них у 55 % – гостра форма та у 30 % хронічна. Занепокоєння у лікарів викликає той факт, що охоплення спеціальним лікуванням цих хворих становить 58,1 % при лейкемії, 68,6 % – при множинній мієломі, 77,8 % – при злоякісній лімфомі і, як наслідок, понад 52 % хворих на лейкемію не доживають до 1 року після встановлення діагнозу, при лімфомі цей показник становить 33 %. Світовий досвід показує, що застосування комплексних методів терапії дозволяє подовжити тривалість життя у 80–90 % хворих на неходжкінську злоякісну лімфому на 10 років, у 90 % на лімфогранулематоз досягти безрецидивної виживаності до 5 років.

При діагностиці та лікуванні хворих з онкогематологічними захворюваннями ми застосовуємо класифікацію ВООЗ (2008) :

Пухлини із зрілих (периферичних) В-клітин

– хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів;
– В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
– В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки:
– волосатоклітинний лейкоз:
– лімфома з ураженням селезінки, некласифікована;
  1. Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома червоної пульпи селезінки
  2. Варіант волосатоклітинного лейкозу.
– лімфоплазмоцитарна лімфома;
– макроглобулінемія Вальденстрема.
– хвороби важких ланцюгів:
  1. Хвороба α-важких ланцюгів
  2. Хвороба γ-важких ланцюгів
  3. Хвороба μ-важких ланцюгів
– плазмоклітинна мієлома;
– солітарна кісткова плазмоцитома;
– позакісткова плазмоцитома;
– екстронодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу;
– нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони;
– нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони дитячого віку;
– фолікулярна лімфома;
– фолікулярна лімфома дитячого віку;
– первинна лімфома з ураженням шкіри;
– мантійноклітинна лімфома.
– дифузна В-великоклітинна лімфома:
  • В-великоклітинна лімфома, багата Т-клітинами/гістіоцитами;
  • первинна В-великоклітинна лімфома ЦНС;
  • первинна шкірна В-великоклітинна лімфома з локалізацією на нижніх кінцівках;
  • ЕБД + дифузна В-великоклітинна лімфома осіб похилого віку;
– дифузна В-великоклітинна лімфома, асоційована з хронічним запаленням;
– лімфоїдний гранулематоз;
– В-великоклітинна лімфома середостіння;
– інтраваскулярна В-великоклітинна лімфома;
– ALK + В-великоклітинна лімфома;
– плазмобластна лімфома;
– В-великоклітинна лімфома, що виникає при HHV8-асоційованій мультицентричній хворобі Кастлмана;
– первинна лімфома плевральних порожнин;
– лімфома Беркітта;
– некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та лімфомою Беркітта;
– некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна.

Пухлини з Т- та НК-клітин
– Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз
– Т-великоклітинний лімфолейкоз з грануловмісних клітин
– Агресивний НК-лейкоз
– Системне EBV + Т лімфопроліферативне захворювання дитячого віку
– Фотодерматоз, вакциноформноподібна лімфома
– Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих (HTLV1+)
– Екстронодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип
– Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією
– Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома
– Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома
– Грибоподібний мікоз
– Синдром Сезарі
– Первинне шкірне CD30+ Т-клітинне лімфопроліферативне захворювання:
  • лімфоматоїдний папульоз;
  • первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома;
– Первинна шкірна γ-δ Т-клітинна лімфома
– Первинна шкірна CD8+ агресивна епідеромотропна цитотоксична Т-клітинна лімфома
– Первинна шкірна CD4+ дрібноклітинна/середньоклітинна Т-клітинна лімфома
– Периферична Т-клітинна лімфома, некласифікована
– Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома
– Анапластична ALK+ великоклітинна лімфома
– Анапластична ALK- великоклітинна лімфома

Лімфома Ходжкіна
– Лімфома Ходжкіна, лімфоїдна перевага, нодулярний варіант
– Класична лімфома Ходжкіна:
  • нодулярний склероз;
  • багата на лімфоцити;
  • змішано-клітинний тип;
  • лімфоїдного виснаження.

Лімфопроліферативні захворювання, пов'язані з імунодефіцитом
– Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з первинними порушеннями
– Лімфома, асоційована з ВІЛ-інфекцією
– Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (ПТЛЗ)
– Плазматична гіперплазія
– ПТЛЗ, схожі з інфекційним мононуклеозом
– Поліморфні ПТЛЗ
– Мономорфні ПТЛЗ (В та Т/НК-клітинні типи)
– ПТЛЗ типу класичної лімфоми Ходжкіна

1. Мієлопроліферативне новоутворення
Хронічний мієлолейкоз, BCR-ABL1 позитивний
Хронічний нейтрофільний лейкоз
Справжня поліцитемія
Есенціальна тромбоцитемія
Первинний мієлофіброз
Хронічний еозинофільний лейкоз
Мастоцитоз:
– шкірний;
– системний;
– тучноклітинний лейкоз;
– позашкірна мастоцитома.
Мієлопроліферативне захворювання, некласифіковане
2. Мієлоїдні та лімфоїдні новоутворення з еозинофілією й аномаліями рецептора А тромбоцитарного фактора росту (PDGFRA), рецептора В тромбоцитарного фактора росту (PDGFRB) або рецептора 1 фактора росту фібробластів (FGFR1)

3. Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні новоутворення
Хронічний мієломоноцитарний лейкоз
Атиповий хронічний мієлолейкоз, BCR-ABL1 негативний
Ювенільний мієломоноцитарний лейкоз
Мієлодиспластичне/мієлопроліферативне новоутворення, некласифіковане
4. Мієлодиспластичні синдроми
Рефрактерна цитопенія з однолінійною дисплазією
Рефрактерна анемія з кільцевими сидеробластами
Рефрактерна цитопенія з мультилінійною дисплазією
Рефрактерна анемія з надлишковою кількістю бластів
Мієлодиспластичний синдром з ізольованою del(5q)
Мієлодиспластичний синдром, некласифікований
Дитячий мієлодиспластичний синдром
Рефрактерна цитопенія дитячого віку
5. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) і споріднені пухлини з клітин-попередників
ГМЛ з генетичними аномаліями, що повторюються:
- ГМЛ з t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- ГМЛ сту(16)(p13^22)або1(16;16)(p13.1^22);CBPB-МУНИ
- Гострий промієлоцитарний лейкозе^ 15; 17)(q22;q12); PML-RARA
- ГМЛ ct(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- ГМЛ ct(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- ГМЛ з inv(3)(q21;q26.2) або t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- ГМЛ (мегакаріобластний) ct(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- ГМЛ з мутованим геном NPM1
- ГМЛ з мутованим геном CEBPA

ГМЛ із змінами, пов'язаними з мієлодисплазією
* НІЧ – неспецифікований іншим чином.
Гострий мієлоїдний лейкоз
- ГМЛ з мінімальними ознаками диференціювання;
- ГМЛ без ознак дозрівання;
- ГМЛ з ознаками дозрівання;
- гострий мієломоноцитарний лейкоз;
- гострий монобластний і моноцитарний лейкоз;
- гострий еритролейкоз;
- гострий мегакаріобластний лейкоз;
- гострий базофільний лейкоз;
- гострий панмієлоз з мієлофіброзом.

Мієлосаркома
Мієлопроліферативні процеси, пов'язані із синдромом Дауна
- Транзиторний аномальний мієлопоез

Мієлоїдний лейкоз, асоційований із синдромом Дауна
Новоутворення з власних плазмоцитоїдних дендритних клітин
6. Гострий лейкоз з клітин невизначеної лінії
Гострий недиференційований лейкоз
Гострий лейкоз із змішаним фенотипом с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
Гострий лейкоз із змішаним фенотипом с t(v;11q23); з реаранжуванням MLL
Гострий лейкоз із змішаним фенотипом, В/мієлоїдний
Гострий лейкоз із змішаним фенотипом, Т/мієлоїдний
Гострий лейкоз із змішаним фенотипом, НІЧ – нечасті
Інший лейкоз з клітин невизначеної лінії
Лімфобластний лейкоз/лімфома з дійсних клітин-кілерів.

Організаційна структура гематологічної допомоги дорослому населенню Києва включає лікувально-діагностичний комплекс, розташований на базі міської клінічної лікарні № 9, до якої входять гематологічні відділення № 1 і 2. Крім того, у центральних районних лікарнях є підготовлені з гематології лікарі-терапевти, які спостерігають за хворими з патологією системи крові за місцем проживання.

Аналізуючи п'ятирічну статистику захворюваності дорослого населення на злоякісні гематологічні захворювання, виявлено тенденцію до їх поширення. Так, протягом 2006–2010 рр. ***захворюваність на лейкемію*** на 100 000 населення становить відповідно 6,7; 7,4; 6,8; 7,8; 6,92. У 2011 р. цей показник становив 6,5 на 100 000 населення.

Відмічається зростання смертності при цій нозологічній групі захворювань відповідно за п'ять поточних років: 4,8; 2; 3,5; 6; 6,8, у 2011 р. – 5. Статистика свідчить про збільшення смертності, незважаючи на сучасні технології лікування, завдяки яким можна подовжити тривалість життя хворих (багатокомпонентна, високодозова хіміотерапія).

При ***неходжкінській злоякісній лімфомі*** динаміка показника захворюваності на 100 000 населення Києва за 2006–2011 рр. така: 6,5; 6,9; 7; 6,8; 7,1 та 6,4; показник смертності на 100 000 населення Києва – відповідно 3,3; 3; 3,5; 3,5; 3,2 та 3,9. Виживаність вперше захворілих у 2011 р. менше 1 року становить 34,2 %.

Гетерогенною нозологічною формою неходжкінської злоякісної лімфоми вважають таку, що виліковується або має довготривалу ремісію. Тому лікування хворих на неходжкінську злоякісну лімфому в Києві потребує вдосконалення за рахунок покращання фінансування для придбання обладнання, реактивів, цитостатичних засобів, терапії супроводу.

Показник ***захворюваності на множинну мієлому*** за 5 останніх років становить відповідно 2; 1,6; 2,9; 2,2; 2,5 та 2,1 на 100 000 населення; показник смертності при мієломній хворобі – 1,4; 1,3; 1,7; 1,5; 1,4 та 1,5 на 100 000 населення. Виживаність вперше захворілих менше 1 року у 2011 р. становила 36,7 %.

Стаціонарну допомогу хворим на гематологічні захворювання Києва надають у гематологічних відділеннях № 1 і 2 КМКЛ № 9 (95 ліжок). В плановому порядку (за направленням консультативної поліклініки ДУ «ІГТ НАМНУ») госпіталізують 80 % хворих, по швидкій допомозі – 5 % та за направленням гематологів з інших регіонів України – 15 % (таблиця).

Показники роботи Київської міської клінічної лікарні № 9

Показник	Рік		
	2009	2010	2011
Госпіталізовано хворих	1541	1899	1925
Виписалось	1448	1761	1829
Померло	85	56	57
Летальність, %	5,54	3,14	3,23
Середня кількість днів роботи ліжка	341,2	346,3	342,4
Середня тривалість лікування	12,7	19,5	19,0
Обіг ліжка	16,2	17,7	17,7

Обстеження та лікування хворих проводять згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із спеціальності «Гематологія», затверджених наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р., які включають морфологічні, цитохімічні, гістологічні, цитогенетичні, молекулярні методи дослідження, імунофенотипування, біопсію лімфатичних вузлів, трепанобіопсію. Це забезпечує високий рівень діагностики гематологічних захворювань і відповідає європейським стандартам.

У спеціалізованих гематологічних відділеннях стаціонарів протягом 2011 р. проліковано 1925 хворих, що на 1,5 % більше, ніж у 2010 р. Іногородніх жителів у 2011 р. проліковано 134 (7 %) хворих (у 2010 р. – 126 хворих). Помер 61 хворий, летальність становить 3,23 %. Дещо зменшилась кількість днів роботи гематологічного ліжка (на 4,2 дня) при сталому показнику обігу ліжка 17,7 дня. Показник

середнього терміну стаціонарного лікування хворого зменшився на 0,5 дня і становив 19 днів, що свідчить про інтенсифікацію роботи відділень і збігається із загальноміськими та показниками по Україні.

Таким чином, встановлено тенденцію до збільшення захворюваності киян на злоякісні гематологічні захворювання за останні п'ять років, постійне зростання показника смертності за такий самий період та високий відсоток смертності протягом року серед осіб, які вперше захворіли.

СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В КИЕВЕ

С. А. Сивкович, В. Н. Зинченко, Т. Б. Зубрицкая (Киев)

В статье приведены данные о заболеваемости онкогематологической патологией – одной из наиболее значимых медико-биологических и социально-экономических проблем. В Украине ежегодно диагностируют до 8 тыс. новых случаев гемобластоза. Показатели заболеваемости неходжкинской лимфомой на 100 000 населения составляют 5,2; при болезни Ходжкина – 2,5, при множественной миеломе – 1,6; при лейкемии – 8,1. Заболеваемость гематологической патологией в Киеве продолжительное время остаётся высокой: ежегодно выявляют 250 больных злокачественной лимфомой, 57 – миеломной болезнью, 190 – лейкемией, из них у 55 % – острая форма и у 40 % – хроническая. Беспокойство врачей вызывает тот факт, что специальным лечением охвачены 58,1 % больных лейкемией, 68,6 % – множественной миеломой и 77,8 % злокачественной лимфомой. Мировой опыт показывает, что применение комплексных методов терапии позволяет продлить продолжительность жизни 80–90 % больных неходжкинской злокачественной лимфомой на 10 лет, у 95 % больных лимфогранулематозом достичь безрецидивной выживаемости до 5 лет.

Ключевые слова: заболевания системы крови, неходжкинская лимфома, лейкемия, множественная миелома, диагностика, лечение.

STATE OF MEDICARE PATIENT WITH ONCOGEMATOLOGICAL DISEASES IN KYIV

S. O. Sivkovych[1], V. N. Zinchenko[2], Zubrytska[2] (Kyiv)

[1] S. D. «Institute of Haematology and transfusiology» by National academy of medical sciences of Ukraine, [2] Kyiv City Clinical Hospital N 9

In the article data are presented about morbidity by oncogematologic pathology – one of the most meaningful of social-economic problems. In Ukraine annually diagnose the to 8 thousand new cases of haemoblastosis. Indexes of morbidity on a 100 thousand population are 5,2; at illness of Hodgkin's lymphoma – 2,5, at plural myeloma – 1,6; at leukemia – 8,1. Morbidity by haematological pathology in Kyiv long time remains high: annually 250 expose patients with malignant lymphnoma, 57 – with myeloma, 190 – with leukemia, from them at 55 % is a sharp form and at 40 % – chronic. The anxiety of doctors causes circumstance that the special treatment is overcome 58,1 % patients by leukemia, 68,6 % – plural myeloma and 77,8 % patients with malignant lymphoma. World experience shows that application of complex methods of therapy allows to prolong life-span 80–90 % patients with Hodgkin's malignant lymphoma on 10, and at 95 % patients by a lymphogranulomatosis – to attain nonrecurrence survival to 5 years.

Key words: diseases of the system of blood, Hodgkin's lymphoma, leukemia, plural myeloma, diagnostic, treatment.

ПОКАЖЧИК СТАТТЕЙ

Кардіологія

Афанасьев В. В., Н. К. Мурашко (Санкт-Петербург, Киев). Милдронат® – лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии, *7*, 68.

Воронков Л. Г., Горовенко Н. Г., Мазур І. Д., Ляшенко А. В. (Київ). Поліморфізм I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту: морфофункціональні зміни міокарда та прогностичне значення у хворих із хронічною серцевою недостатністю, *8*, 36.

Габулавічене Ж. М. (Київ). Порівняльний аналіз ефективності комбінованого антигіпертензивного лікування учасників ліквідації наслідків чорнобильської аварії, хворих на гіпертонічну хворобу, *8*, 21.

Горбань Е. Н., Сыкало Н. В., Подьяченко Е. В. (Киев). Влияние кораргина на реактивность изолированной аорты у взрослых и старых облучённых крыс, *1–2*, 116.

Дюдіна І. О., Пономарьова Т. В., Параценюк Л. П. (Київ). Порівняльна характеристика даних лабораторного дослідження хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та його збереженою фракцією викиду, *3–4*, 47.

Дюдіна І. О., Параценюк Л. П., Ткач Н. А. (Київ). Виживаність впродовж 48 міс та її предиктори у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та його збереженою фракцією викиду, *5*, 93.

Заремба Є. Х., Карпляк В. М. (Львів). Вплив цитопротектора на показники ліпідного обміну та С-реактивного протеїну у хворих на ішемічну хворобу серця, *7*, 97.

Книшов Г. В. (Київ). XX щорічна конференція Асоціації серцево-судинних хірургів України, *5*, 152.

Корж А. Н., Краснокутский С. В., Майборода О. Ф. (Харьков). Рациональная фармакотерапия больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожными расстройствами, *8*, 101.

Кусткова Г. С. (Київ). Аналіз даних однофотонної емісійної комп'ютерної томографії у хворих на гіпертензивну енцефалопатію, ускладнену перенесеними гіпертонічними кризами, *7*, 133.

Лизогуб В. Г., Долинна О. В., Богдан Т. В., Соболь В. О. (Київ). Стан активності дофамінергічної системи як один з факторів розвитку артеріальної гіпертензіїї та ожиріння, *3–4*, 41.

Лизогуб В. Г., Долинна О. В., Завальська Т. В. (Київ). Вікові особливості нейрогуморального впливу дофамінергічної системи на діяльність серцево-судинної системи в осіб похилого віку, *8*, 13.

Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Стахурська Л. А., Пліскевич Д. А., Дунаєвський В. І., Грубник Б. П. (Київ). Роль порушень гуморального та клітинного імунітету в розвитку атеросклерозу й гострого коронарного синдрому, *5*, 63.

Лизогуб В. Г., Савченко О. В., Завальська Т. В., Дикуха І. С., Лозюк М. О. (Київ). Синдром обструктивного апное сну: з'вязок із серцево-судинними захворюваннями та основні методи діагностики, *1–2*, 45.

Лизогуб В. Г., Савченко О. В., Завальська Т. В., Дикуха І. С., Тиравська Ю. В. (Київ). Механізми впливу гіпоксії при хронічних обструктивних захворюваннях легень на розвиток і прогресування кардіоваскулярних захворювань, *5*, 27.

Лизогуб В. Г., Соболь В. О., Долинна О. В., Кузьмінська Л. А. (Київ). Вплив комплексного лікування з використанням агоністів дофамінових рецепторів та антагоністів альдостерону на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією і супутнім ожирінням, *1–2*, 63.

Ліпко В. Й. (Київ). Венозна недостатність: клініка, діагностика та лікування, *7*, 140.

Плескач Г. В., Чумак А. А., Зелінська А. В., Шеденко Л. І. (Київ). Асоціація поліморфізму rs966221 гена фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда, *8*, 42.

Скочко О. В., Кайдашев И. П. (Полтава). Мета-анализ рандомизированных исследований антимикробных препаратов в лечении ишемической болезни сердца, *5*, 72.

Скочко О. В., Кайдашев И. П., Веснина Л. Э., Боброва Н. А., Шлыкова О. А., Мамонтова Т. В., Измайлова О. В. (Полтава). Количественный анализ некоторых групп микроорганизмов, выделенных из атеросклеротически изменённых коронарных артерий больных в зависимости от ASP299GLY полиморфизма гена TLR4, *3–4*, 82.

Гастроентерологія

Абу Шамсия Р. Н. (Киев). Лапароскопические вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии, *8*, 66.

Безродний Б. Г., Колосович І. В., Іовіца А. В., Мартинович Л. Д., Сидоренко Р. А., Сисак О. М. (Київ). Раціональна антибактеріальна терапія при хірургічному лікуванні хворих з гострим апендицитом, *3–4*, 90.

Буряк В. Н., Бессараб П. А. (Донецк). Особенности клинических проявлений у детей, страдающих синдромом раздражённого кишечника, *8*, 62.

Венцківський Б. М., Жегулович В. Г., Крижановський Я. Й., Стець М. М., Мельник Р. О., Черненко В. М. (Київ). Диференційний підхід до діагностики гострого апендициту та гострої гінекологічної патології у вагітних, *1–2*, 107.

Иванько А. В. (Киев). Троакарные грыжи: причины возникновения, лечение, методы профилактики, *3–4*, 97.

Короткий В. М., Солярик С. О., Циганок А. М., Сисак О. М. (Київ). Прогнозування перебігу пневмоперитонеуму та тактика хірургічого лікування хворих на гострий і хронічний холецистит із супутньою патологією серцево-судинної системи, *1–2*, 89.

Мосієнко Г. П. (Київ). Корекція порушень обміну серотоніну у підлітків з функціональним розладом системи травлення, *1–2*, 86.

Мосієнко Г. П. (Київ). Роль гіпофізарно-гонадної системи в генезі функціональних захворювань травного каналу у підлітків, *3–4*, 86.

Песоцкая Л. А., Евстигнеев И. В., Боброва Е. А., Малый В. П., Капшученко О. Н., Вязовская В. Н. (Днепропетровск). Кирлианография при железодефицитной анемии у больных с гастроэнтерологической патологией, *8*, 58.

Попов С. В., Мелеховець О. К., Деміхова Н. В., Винниченко Л. Б. (Суми). Препарат високої метаболічної активності кокарніт у лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця, *3–4*, 75.
Соловйова Г. А. (Київ). Ендоскопічні ознаки передракових змін шлунка у хворих з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, *5*, 97.
Фролов В. М., Соцкая Я. А., Пересадин Н. А., Круглова О. В. (Луганск). Эффективность энтеросорбента Белый Уголь® в лечении больных циррозом печени, *8*, 108.

Пульмонологія, фтизіатрія

Дужий І. Д., Голубничий С. О., Рештаненко В. А. (Суми). Лімфангіолейоміоматоз легень і спонтанний пневмохілоторакс, *1–2*, 112.
Лемко О. І., Габор М. Л., Сафронова Л. А., Лемко І. С., Копинець І. І. (Ужгород, Київ). Ефективність комплексного відновлювального лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з використанням субаліну, *3–4*, 59.
Лысенюк В. П., Наумова М. И., Шаповал В. Н. (Киев). Изучение влияния реабилитации с применением антигомотоксического препарата совместно с волновой энергостабилизирующей терапией на морфологические, биохимические и показатели системного иммунитета у детей с рецидивирующим бронхитом, *7*, 108.
Лоскутов А. Л., Лоскутова І. В., Іванова Л. М. (Луганськ). Маркери активного запалення у хворих на хронічний бронхіт у поєднанні з інсулінорезистентністю, *5*, 86.
Пархоменко В. М., Колпаков І. Є., Студеникіна О. М., Брюзгіна Т. С., Артемчук Г. П. (Київ). Оцінка зв'язків показників жирнокислотного складу ліпідів легеневого сурфактанту з вмістом ^{137}Cs в організмі дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території, *3–4*, 14.
Сміян О. І., Горбась В. А., Бинда Т. П., Мощич О. П., Січненко П. І., Романюк О. К., Васильєва О. Г., Потапова А. О. (Суми). Роль дисбалансу цинку та міді у перебігу негоспітальної пневмонії у дітей шкільного віку, *3–4*, 67.

Гематологія

Андреєва С. В., Дроздова В. Д., Кавардакова Н. В. (Київ). Гетерогенність хромосомних аномалій при гострій мієлоїдній лейкемії у дітей різних вікових груп, *5*, 112.
Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Кузнєцова О. Є., Цвєткова Н. М., Гончар Л. О., Яцемирський С. М., Самсон Ю. М., Пушкарьова Т. І. (Київ). Роль радіаційних та нерадіаційних факторів у розвитку та перебігу гострої лейкемії у дітей, *8*, 29.
Іванова Л. А. (Чернівці). Гіперсприйнятливість бронхів та показники їх запалення при бронхіальної астмі фізичної напруги у дітей шкільного віку, *3–4*, 71.
Іщейкіна Ю. О. (Полтава). Хвороби системи кровообігу як проблема профілактичної медицини (огляд літератури та власні дослідження), *5*, 15.
Сівкович С. О., Зінченко В. Н., Зубрицька Т. Б. (Київ). Стан медичної допомоги хворим з онкогематологічними захворюваннями у Києві, *8*, 134.
Сівкович С. О., Кисельова О. А. (Київ). Діагностика, фактори прогнозу та лікування злоякісного лімфопроліферативного захворювання – хвороби Ходжкіна, *1–2*, 56.
Сівкович С. О., Кисельова О. А., Мельник У. І., Зубрицька Т. Б., Сербін І. М. (Київ). Галектини як прогностичний фактор при злоякісних лімфопроліферативних захворюваннях, *3–4*, 19.
Фёдоров С. Н., Залесский В. Н. (Киев). Молекулярно-клеточные механизмы действия светового излучения и слабого магнитного поля на кровь и системы микроциркуляции при использовании современной магнитолазерной аппаратуры, *5*, 3.

Нефрологія, урологія

Романюк А. М., Сауляк С. В., Москаленко Р. А., Москаленко Ю. В. (Суми). Вплив солей важких металів на сперматогенну функцію і її корекція препаратом Тивортин®, *1–2*, 123.

Неврологія, психіатрія

Афанасьев В. В. (Санкт-Петербург). Взаимодействие нейропротекторов, *7*, 5.
Васильчук І. С., Козлова О. О., Трінус К. Ф., Головченко Ю. І., Слободін Т. М. (Київ). Запаморочення: тактика ведення пацієнта, *7*, 84.
Вернер О. М., Мурашко Н. К. (Київ). Епідемілогія, діагностика і лікування наслідків нейроінфекцій: синдром хронічної втомлюваності, *6*, 78.
Губеня О. В. (Київ). Значення нейропротекції в комплексній реабілітації хворих на ішемічний інсульт, *7*, 88.
Губеня О. В. (Київ). Клінічний досвід проведення диференційної діагностики між гострим вірусним менінгоенцефалітом та ішемічним інсультом, *6*, 82.
Губеня О. В., Мінченко Д. О., Мінченко О. Г., Мурашко Н. К. (Київ). Зміни експресії генів VEGF, важливого регулятора ангіо- та нейрогенезу, за умов ішемії та гіпоксії, *7*, 103.
Довгий І. Л. (Київ). Досвід застосування реабілітаційних методів лікування пацієнтів з радикулопатіями попереково-крижового відділу хребта, ускладнених грижами дисків, *7*, 19.
Довгий І. Л. (Київ). Реабілітаційне лікування радикулопатії попереково-крижового відділу хребта, ускладненої грижами ядра міжхребцевого диска залежно від виду грижі, *7*, 93.
Дрыгант Марьяна (Белград, Сербия). Актуальность восстановительного лечения и реабилитации пациентов с цереброваскулярной патологией, *7*, 74.
Зозуля І. С., Зозуля А. І., Онопрієнко О. П. (Київ). Поетапна медична реабілітація хворих на інсульт, *7*, 76.
Зубкова Е. В., Самосюк І. З., Поліщук О. В., Шульга Н. М., Самосюк Н. І. (Київ). Можливості магнітолазерної терапії у комплексному лікуванні хворих із струсом головного мозку в гострому періоді, *5*, 106.

Левада О. А., Траїлін А. В. (Запоріжжя). Рівень білка S100B сироватки крові як маркер прогресування легких когнітивних порушень судинної етіології у субкортикальну судинну деменцію та ефективності терапевтичних впливів, *3–4*, 53.
Лисенюк В. П., Симоненко Г. Г. (Київ). Принципи постінсультної реабілітації, *7*, 144.
Мамытов М. М., Ырысов К. Б., Мамытова Э. М. (Бишкек, Кыргызстан). Факторы, указывающие на дифференцированный подход в лечении тяжёлых очаговых поражений головного мозга, *6*, 68.
Матяш М. М. (Київ). Депресивні розлади після закритої черепно-мозкової травми, *7*, 113.
Матяш М. М. (Київ). Критерії обмеження життєдіяльності при віддалених наслідках закритої черепно-мозкової травми, *7*, 146.
Матяш М. М. (Київ). Реабілітація хворих з наслідками черепно-мозкових травм, що перебували в зоні катастрофи на ЧАЕС, *7*, 59.
Мурашко Н. К. (Киев). Аминокислоты в неврологической практике, *6*, 22.
Мурашко Н. К. (Киев). Новые подходы в реабилитации пациента с инсультом, *7*, 53.
Мурашко Н. К. (Киев). Эволюция взглядов на стратегию лечения в неврологи, *7*, 12.
Мурашко Н. К. (Киев). Нейропатическая боль: тактика лечения, *6*, 106.
Мурашко Н. К. (Київ). Викладання реабілітації в неврології лікарям загальної практики – сімейної медицини, *7*, 152.
Мурашко Н. К. (Київ). Етапи проведення кінезіотерапії та лікувального масажу для хворого, що тривалий час знаходиться в ліжку, *7*, 122.
Мурашко Н. К. (Київ). Післядипломна освіта з рефлексотерапії: перспективи вдосконалення методів реабілітації, *7*, 66.
Мурашко Н. К., Парнікоза Т. П., Шкляєва О. П. (Київ). Інсультоподібні стани: диференціальна діагностика, *6*, 114.
Мурашко Н. К., Пономаренко Ю. В., Попов О. В. (Київ). Роль додаткових методів дослідження в постановці неврологічного діагнозу, *6*, 118.
Мурашко Н. К., Шкляєва О. П. (Київ). Оцінка біомаркерів у гострому періоді ішемічного інсульту, *6*, 128.
Мурашко Н. К., Шкляєва О. П. (Київ). Роль різних форм фібриляції передсердь у виникненні ішемічного інсульту, *6*, 127.
Недолуга В. О. (Київ). Когнітивні порушення у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту, *7*, 156.
Орос М. М. (Ужгород). Фармакогенетичні критерії фармакорезистентності епілепсії, *8*, 71.
Орос М. М., Смоланка В. І. (Ужгород). Новий алгоритм вибору тактики лікування хворих на епілепсію на основі генетичних досліджень, *1–2*, 74.
Парнікоза Т. П. (Київ). Надання медичної допомоги хворим з віддаленими наслідками черепно-мозкової травми з використанням методів рефлексотерапії, *7*, 117.
Парнікоза Т. П., Залісна Ю. Д. (Київ). Акупунктура в лікуванні неврастенії, *7*, 154.
Парнікоза Т. П., Яворський В. В. (Київ). Комплексне лікування хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю, *7*, 174.
Пономаренко Ю. В. (Киев). Параклинические методы исследования в неврологии, *6*, 4.
Пономаренко Ю. В. (Киев). Синдром карпального канала, *7*, 37.
Пономаренко Ю. В., Мурашко Н. К., Чуприна Г. М., Парнікоза Т. П., Середа В. Г. (Київ). Синдром карпального каналу: діагностика та консервативне лікування, *7*, 163.
Пономаренко Ю. В., Сулик Р. В. (Киев). Подострая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, ассоциированная с вирусной инфекцией Епштейна – Барра: клинический случай, *7*, 126.
Попов А. В., Бабак С. И., Мурашко Н. К. (Киев, Украина). Клинический случай ведения пациента с синдромом Гийёна – Барре, *6*, 124.
Попов А. В., Чередниченко Т. В., Лишневский С. А., Хоменко Т. В., Пригорницкая Я. И. (Киев). Медико-социальный и экономический эффект ранней реабилитации больных с острыми церебральними сосудистыми нарушениями, *7*, 80.
Рыткис И. С. (Киев). Прогнозирование риска формирования никотиновой зависимости у студенческой молодёжи, *8*, 74.
Середа В. Г., Дрыгант Л. П., Ингула Н. И., Кравчук Н. А., Ткаченко В. В., Бабирад А. М., Сизина А. В., Титенко Ю. И., Недашковская В. А., Андрусенко А. С., Шеремет А. Е., Кушпий О. В., Могорита О. Л., Мацикевич В. В., Сухоручкин Ю. А., Сачко Ю. Ю. (Киев). Вертикализация – важный компонент реабилитации больных с инсультом, *7*, 170.
Слободин Т. Н. (Киев). Блокаторы глутамата в лечении и реабилитации больных с постгерпетической невралгией, *7*, 159.
Слободин Т. Н. (Киев). Значимость сосудистых факторов при когнитивной реабилитации больных болезнью Паркинсона, *7*, 176.
Собецкий В. В., Бойчак М. П., Рыбалко Л. Ф. (Киев). Рефлексотерапия и доказательная медицина, *7*, 172.
Сулик Р. В. (Киев). Ноцицептивная боль. Роль нестероидных противовоспалительных средств, *7*, 44.
Сулік Р. В. (Київ). Герпетичні ураження центральної нервової системи, *6*, 16.
Сулік Р. В. (Київ). Особливості перебігу транзиторних ішемічних атак при поєднаних інтра- та екстравазальних ураженнях хребтових артерій, *7*, 23.
Федорець В. Г. (Київ). Головний біль у вагітних, *7*, 192.
Чередниченко Т. В., Попов А. В. (Киев). Оптимизация лечебно-диагностического процесса у больных с черепно-мозговой травмой в период ранней реабилитации, *7*, 194.
Чуприна Г. М. (Київ). Розсіяний склероз: діагностика і лікування, *6*, 48.
Чуприна Г. М. (Київ, Україна). Розсіяний склероз: етіологія, епідеміологія, окремі питання патогенезу, *6*, 129.
Чуприна Г. М., Мурашко Н. К. (Київ). Розсіяний склероз: сучасні підходи до комплексного лікування та реабілітації з використанням методів рефлексотерапії, *7*, 198.
Чурина Г. М. (Київ). Розсіяний склероз: комплексне лікування та реабілітація з використанням рефлексотерапії, *7*, 30.

Шкляєва О. П. (Київ, Україна). Ішемічний інсульт та фібриляція передсердь, *6*, 141.
Шкляєва О. П. (Київ, Україна). Фактори ризику ішемічного інсульту, *6*, 135.

Інфекційні хвороби

Довгий І. Л., Микитей М. О. (Київ, Жовківськ; Україна). Обґрунтування принципів лікування та профілактики оперізуючого герпесу, *6*, 86.
Дригант Л. П., Середа В. Г., Кушпій О. В., Ткаченко В. В., Кравчук Н. А., Інгула Н. И., Сізіна А. В., Сачко Ю. Ю., Андрусенко А. С., Титенко Ю. И., Бабірад А. М. (Київ, Україна). Герпетичний енцефаліт: клінічний випадок, *6*, 90.
Зозуля І. С., Вернер О. М., Мурашко Н. К., Сулік Р. В. (Київ, Україна). Викладання навчальної програми інфекційних уражень нервової системи лікарям загальної практики – сімейної медицини, *6*, 59.
Зрячкин Н. И., Чудакова Т. К., Бучкова Т. Н. (Киев). Клинико-лабораторная характеристика ацетонемического синдрома у детей с тяжёлой формой острой кишечной инфекции, *8,* 53.
Кусткова А. С. (Киев). Синдром приобретённого иммунодефицита человека, *6*, 33.
Кусткова А. С. (Киев, Украина). НейроСПИД: диагностика, лечение профилактика, *6*, 93.
Лобанченко О. В.,. Хлызова И. А, Жолдошев К. Ж. (Бишкек, Кыргызстан). Дифференциальная диагностика нейроинфекций: болезнь Лайма, *6*, 74.
Микитей О. М. (Жовківськ, Україна). Діагностика та комплексне лікування головного болю, пов'язаного з гострою інфекцією оперізуючого герпесу (*Herpes zoster*), *6*, 102.
Римаренко Н. В. (Сімферополь). Вплив атоксилу і триглобуліну на цитокіновий баланс та рівень С-реактивного білка у дітей з тяжкою формою бактеріальної ангіни, *1–2*, 81.
Сулік Р. В. (Київ). Реабілітація хворих на герпетичну нейроінфекцію, *7*, 180.
Фролов В. М., Соцкая Я. А., Круглова О. В. (Луганск). Эффективность энтеросорбента Белый Уголь® в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С и его влияние на маркёры липопероксидации и эндогенной интоксикации, *5*, 119.
Фролов В. М., Соцкая Я. А., Круглова О. В. (Луганск). Влияние иммунотропного препарата циклоферона и средств фитотерапии на основе артишока на цитокиновый профиль крови больных хроническим вирусным гепатитом С в период медицинской реабилитации, *1–2*, 102.

Імунологія

Афанасьев В. В. (Санкт-Петербург, Россия). Коррекция синдромов нарушения иммунологической реактивности, *6*, 62.
Мальцев Д. В., Казмирчук В. Е., Царик В. В. (Киев). Последняя редакция классификации Джелла и Кумбса: новый взгляд старые истины в контексте теории иммунодефицитов, *1–2*, 28.

Ендокринологія

Абдуллаева Л. М., Бабаджанова Г. С., Назарова Д. Б., Муратова Н. Д., Ашурова У. А. (Ташкент, Узбекистан). Роль гормональных нарушений в развитии бесплодия у больных с доброкачественными образованиями яичников, *3–4*, 104.
Буряк В. Н., Мурашко Е. С. (Донецк). Особенности тиреоидной патологии в детском возрасте, *5*, 58.
Буряк В. Н., Мурашко Е. С. (Донецк). Особенности формирования, клинических проявлений и терапии диффузного нетоксического зоба у детей, *3–4*, 31.
Довгий І. Л., Ворошилов О. П., Микитей О. М. (Київ, Жовква). Реабілітаційне лікування надмірної ваги тіла та ожиріння, *7,* 126.
Кваченюк А. Н., Кваченюк Е. Л. (Киев). Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы, *3–4*, 99.
Киселёва И. А., Тёплая Е. В., Каминский А. В. (Киев). Применение растительного препарата Альба® в лечении больных с патологией щитовидной железы, *8,* 116.
Попов С. В., Мелеховець О. К., Деміхова Н. В., Винниченко Л. Б., Хілько Є. С., Тичина Д. О., Мурга І. В. (Суми). Застосування «Рейтоілу» в профілактиці атеросклерозу у хворих на цукровий діабет, *8*, 119.
Терентьева Н. В. (Киев) Клиническая картина, диагностика, комплексное лечение диабетической полинейропатии, *7*, 187.
Шатохина И. В. (Киев). Результаты ангиографического исследования коронарных сосудов у больных сахарным диабетом типа 2 и инфарктом миокарда, *1–2*, 68.

Онкологія

Жиленко В. В., Залєток С. П., Кленов О. О. (Київ). Вплив фенугрека на ріст перещеплених пухлин у експериментальних тварин, *5*, 133.
Сивак Л. А., Майданевич Н. М., Губарева Г. О., Лялькін С. О., Алексик О. М., Аскольський А. В. (Київ). Токсичний вплив хіміотерапії на травний канал, *3–4*, 25.

Організація охорони здоров'я

Горбань А. Є. (Київ). Упровадження досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я з використанням сучасних інформаційних технологій, *3–4*, 109.
Дячук Д. Д., Зюков О. Л. (Київ, Дніпропетровськ). Удосконалення діяльності лікувально-профілактичної установи – шлях до підвищення задоволеності пацієнтів якістю медичної допомоги, *8*, 126.
Ермбетова И. О. (Ташкент, Узбекистан). Структура заболеваемости лейкозом в Республике Каракалпакстан, *1–2*, 133.

Зозуля І. С., Вернер О. М., Мурашко Н. К. (Київ). Розвиток післядипломної освіти лікаря-інтерниста, *7,* 64.
Кучер Г. Ю., Зинюков В. В., Терлюк О. Г., Максимец А. В., Залесский В. Н. (Киев). Мобильная клиника: роль выездных бригад врачей-специалистов в оказании комплексной медицинской помощи населению, проживающему в сельской местности, *1–2*, 128.
Майданник В. Г., Загородній В. В. (Київ). Підготовка лікарів-педіатрів у різних країнах світу, *1–2*, 13.
Радиш Я. Ф. (Київ). Державне регулювання медичної та фармацевтичної діяльності в єдиному медичному просторі України (теоретико-методологічні засади), *3–4*, 113.

Ортопедична та терапевтична стоматологія

Дмитренко М. І., Куроедова В. Д., Дворник В. М. (Полтава). Функціональний стан скроневих та жувальних м'язів у пацієнтів із зубощелепними аномаліями, ускладненими скупченістю фронтальних зубів, *8,* 84.
Камалов Р. Х., Павловская Т. В. (Киев). Клиническая эффективность препарата Мажезик® при лечении постпломбировочных болей в терапевтической стоматологии, *8,* 90.

Дерматологія

Зюганов В. В., Бойко А. Г., Фомченков С. В. (Одесса, Москва). Случай успешного лечения инфицированной раны стопы в фазе некроза, вызванного аллергическим дерматитом, препаратом БАД «Леюрус Арктика+», *8,* 97.
*Козловская В. В., Тихоновская И. В. (*Нью-Йорк, США; Витебск, Беларусь). Дерматит вульвы: ограниченная локализация – большая проблема, *5*, 35.
Козловская В. В., Хайкова Е. А. (Нью-Йорк,США; Гомель, Беларусь). К вопросу о парапсориазе: проблемы классификации (обзор литературы и собственные наблюдения), *3–4*, 35.
Мурашко Н. К., Чуприна Г. М., Парнікоза Т. П., Попов О. В., Галуша А. І. (Київ). Досвід організації безперервного освітнього процесу при підготовці лікарів зі спеціальності рефлексотерапія, *7,* 101.
Чернишов П. В. (Київ). Створення та валідація української версії кардифського індексу недієздатності при вугровій хворобі, *5*, 139.

Медицина і спорт

Иващенко С. Н., Гузов В. В., Атрахович Д. А. (Киев, Донецк). Исследование показателей двигательной активности разных категорий учащейся молодёжи, *3–4*, 129.
Іващенко С. М., Гузов В. В., Олим М. Ю. (Київ). Вплив професійно-прикладної фізичної підготовки на ефективність роботи персоналу спеціальних споруд, *5*, 143.
Сенаторова Г. С., Чайченко Т. В., Онікієнко О. Л., Саніна І. О., Цимбал В. М., Ковалюх Н. О. (Харків). Фізичний розвиток і антропометричні параметри у підлітків Харкова, *1–2*, 95.

Історія медицини

Лесовой В. Н., Перцева Ж. Н. (Харьков). Выдающийся отечественный хирург Владимир Николаевич Шамов и его вклад в развитие учения о переливании крови, *5*, 147.

Військова медицина

Діденко Л. В., Устінова Л. А., Хижняк М. І. (Київ). Особливості стану здоров'я та фізичного розвитку рядового складу військовослужбовців на етапі вступу та проходження військової служби в Збройних силах України в 2001–2010 рр., *1–2*, 138.
Рожков Г. С. (Київ). Захворюваність військовослужбовців Збройних сил України на хвороби органів травлення, *3–4*, 124.

Різне

Мкртчян В. Р., Кожокова Л. З. (Москва, Россия). Адаптол® – грани возможного, *5*, 125.
Пянтковский А. С. (Киев). Дисплазия соединительной ткани, *7*, 166.
Радиш Я. Ф. (Київ). Медицина в символах і емблемах (лекція), *1–2*, 144.
Рудіченко В. М. (Київ). Урахування гіперурикемії, подагри та гендерних нозологічних особливостей в діяльності лікаря загальної практики – сімейної медицини, *5*, 44.
Самохін А. В., Мельник І. В. (Київ). Наш досвід оперативного лікування переломів виростків великогомілкової кістки, *8,* 81.
Тутченко Л. П., Знаменська М. А., Джулай М. В., Джулай І. М. (Київ). Дослідження впливу внутрішньокамерного введення вітчизняного лідокаїну на товщину рогівки при факоемульсифікації катаракти, *8,* 92.
Чекман І. С. (Київ). Природні нанотехнології у живій клітині: погляд на проблему, *8,* 3.
Чекман І. С., Горчакова Н. О., Небесна Т. Ю., Казакова О. О., Лук'янчук В. Д., Белєнічев І. Ф., Звягінцева Т. В., Сирова Г. О., Загородний М. І., Кравець Д. С. (Київ, Харків, Луганськ, Запоріжжя). Квантово-хімічні основи фармакокінетики (огляд літератури та власні дослідження), *3–4*, 3.
Чекман І. С., Сирова Г. О., Небесна Т. Ю., Шаповал Л. Г., Шаповал О. В. (Київ, Харків). Карбонологія: фармакохімічний аспект, перспективи досліджень, *1–2*, 3.

Рецензія

Сорока І. М. (Київ). Рецензія на книгу Гурбангули Бердимухамедова «Лікарські рослини Туркменістану», *7,* 204.

ІМЕНИЙ ПОКАЖЧИК

Абдуллаева Л. М., *3–4*, 104.
Абу Шамсия Р. Н. *8*, 66.
Алексик О. М., *3–4*, 25.
Андреєва С. В., *5*, 112.
Андрусенко А. С., *6*, 90; *7*, 170.
Артемчук Г. П., *3–4*, 14.
Аскольський А. В., *3–4*, 25.
Атрахович Д. А., *3–4*, 129.
Афанасьев В. В., *6*, 62; *7*, 5; *7*, 68.
Ашурова У. А., *3–4*, 104.

Бабаджанова Г. С., *3–4*, 104.
Бабак С. И., *6*, 124.
Бабирад А. М., *6*, 90; *7*, 170.
Бебешко В. Г., *8*, 29.
Безродний Б. Г., *3–4*, 90.
Белєнічев І. Ф., *3–4*, 3.
Бессараб П. А., *8*, 62.
Бинда Т. П., *3–4*, 67.
Боброва Е. А., *8*, 58.
Боброва Н. А., *3–4*, 82.
Богдан Т. В., *3–4*, 41.
Бойко А. Г., *8*, 97.
Бойчак М. П., *7*, 172
Бруслова К. М., *8*, 29.
Брюзгіна Т. С., *3–4*, 14.
Буряк В. Н., *3–4*, 31.
Буряк В. Н., *5*, 58; *8*, 62.
Бучкова Т. Н., *8*, 52.

Васильєва О. Г., *3–4*, 67.
Васильчук І. С., *7*, 84.
Венцківський Б. М., *1–2*, 107.
Вернер О. М., *6*, 59; *6*, 78; *7*, 64.
Веснина Л. Э., *3–4*, 82.
Винниченко Л. Б., *3–4*, 75; *8*, 119.
Воронков Л. Г., *8*, 36.
Ворошилов О. П., *7*, 144.
Вязовская В. Н., *8*, 58.

Габор М. Л., *3–4*, 59.
Габулавічене Ж. М., *8*, 21.
Галуша А. І., *7*, 101.
Головченко Ю. І., *7*, 84.
Голубничий С. О., *1–2*, 112.
Гончар Л. О., *8*, 29.
Горбань А. Є., *3–4*, 109.
Горбань Е. Н., *1–2*, *116*.
Горбась В. А., *3–4*, 67.
Горовенко Н. Г., *8*, 36.
Горчакова Н. О., *3–4*, 3.
Грубник Б. П., *5*, 63.
Губарева Г. О., *3–4*, 25.
Губеня О. В., *6*, 82.
Губеня О. В., *7*, 88; *7*, 103.
Гузов В. В., *3–4*, 129; *5*, 143.

Дворник В. М. *8*, 84.
Деміхова Н. В., *3–4*, 75; *8*, 119.
Джулай І. М. *8*, 92.
Джулай М. В., *8*, 92.
Дикуха І. С., *1–2*, 45; *5*, 27.
Діденко Л. В., *1–2*, 138.
Дмитренко М. І., *8*, 84.
Довгий І. Л., *6*, 86; *7*, 19; *7*, 93; *7*, 144.
Долинна О. В., *1–2*, 63; *3–4*, 41; *8*, 13.
Дригант Л. П., *6*, 90.
Дроздова В. Д., *5*, 112.
Дрыгант Марьяна, *7*, 74.
Дрыгант Л. П., *7*, 170.
Дужий І. Д., *1–2*, 112.
Дунаєвський В. І., *5*, 63.
Дюдіна І. О., *3–4*, 47; *5*, 93.
Дячук Д. Д., *8*, 126.

Евстигнеев И. В., *8*, 58.
Еримбетова И. О., *1–2*, 133.

Жегулович В. Г., *1–2*, 107.
Жиленко В. В., *5*, 133.
Жолдошев К. Ж., *6*, 74.

Завальська Т. В., *1–2*, 45; *5*, 27; *5*, 63; *8*, 13.
Загородний М. І., *3–4*, 3.
Загородній В. В., *1–2*, 13.
Залесский В. Н., *1–2*, 128; *5*, 3.
Залєток С. П., *5*, 133.
Залісна Ю. Д., *7*, 154.
Заремба Є. Х., *7*, 101.
Звягінцева Т. В., *3–4*, 3.
Зелінська А. В., *8*, 42.
Зинюков В. В., *1–2*, 128.
Зінченко В. Н., *8*, 126.
Знаменська М. А., *8*, 92.
Зозуля А. І., *7*, 76.
Зозуля І. С., *6*, 59; *7*, 64; *7*, 76.
Зрячкин Н. И., *8*, 52.
Зубкова Е. В., *5*, 106.
Зубрицька Т. Б., *3–4*, 19; *8*, 134.
Зюганов В. В., *8*, 97.
Зюков О. Л., *8*, 126.

Іванова Л. А., *3–4*, 71; *5*, 86.
Иванько А. В., *3–4*, 97.
Иващенко С. Н., *3–4*, 129; *5*, 143.
Измайлова О. В., *3–4*, 82.
Ингула Н. И., *6*, 90; *7*, 170.
Іовіца А. В., *3–4*, 90.
Іщейкіна Ю. О., *5*, 15.

Кавардакова Н. В., *5*, 112.
Казакова О. О., *3–4*, 3.
Казмирчук В. Е., *1–2*, 28.
Кайдашев И. П., *1–2*, 82; *5*, 72.
Камалов Р. Х., *8*, 90.
Каминский А. В., *8*, 116.
Капшученко О. Н., *8*, 58.
Карпляк В. М., *7*, 101.
Кваченюк А. Н., *3–4*, 99.
Кваченюк Е. Л., *3–4*, 99.
Киселёва О. А., *1–2*, 56; *3–4*, 19; *8*, 116.
Кленов О. О., *5*, 133.
Книшов Г. В., *5*, 152.
Ковалюх Н. О., *1–2*, 95.
Кожокова Л. З., *5*, 125.
Козлова О. О., *7*, 84.
Козловская В. В., *3–4*, 35; *5*, 35.
Колосович І. В., *3–4*, 90.

Колпаков І. Є., *3–4*, 14.
Копинець І. І., *3–4*, 59.
Корж А. Н., *8*, 101.
Короткий В. М., *1–2*, 89.
Кравець Д. С., *3–4*, 3.
Кравчук Н. А., *6*, 90; *7*, 170.
Краснокутский С. В., *8*, 101.
Крижановський Я. Й., *1–2*, 107.
Круглова О. В., *1–2*, 102; *5*, 119; *8*, 108.
Кузнєцова О. Є., *8*, 29.
Кузьмінська Л. А., *1–2*, 63.
Куроєдова В. Д., *8*, 84.
Кусткова А. С., *6*, 33; *6*, 93; *7*, 133.
Кучер Г. Ю., *1–2*, 128.
Кушпий О. В., *7*, 170; *6*, 90.

Левада О. А., *3–4*, 53.
Лемко І. С., *3–4*, 59.
Лемко О. І., *3–4*, 59.
Лесовой В. Н., *5*, 147.
Лизогуб В. Г., *1–2*, 45; *1–2*, 63; *3–4*, 41; *5*, 27; *5*, 63; *8*, 13.
Лисенюк В. П., *7*, 144.
Лишневский С. А., *7*, 80.
Ліпко В. Й., *7*, 140.
Лобанченко О. В., *6*, 74.
Лозюк М. О., *1–2*, 45.
Лоскутов А. Л., *5*, 86.
Лоскутова І. В., *5*, 86.
Лук'янчук В. Д., *3–4*, 3.
Лысенюк В. П., *7*, 108.
Лялькін С. О., *3–4*, 25.
Ляшенко А. В., *8*, 36.

Мазур І. Д., *8*, 36.
Майборода О. Ф., *8*, 101.
Майданевич Н. М., *3–4*, 25.
Майданник В. Г., *1–2*, 13.
Максимец А. В., *1–2*, 128.
Малый В. П., *8*, 58.
Мальцев Д. В., *1–2*, 28.
Мамонтова Т. В., *3–4*, 82.
Мамытов М. М., *6*, 68.
Мамытова Э. М., *6*, 68.
Мартинович Л. Д., *3–4*, 90.
Матяш М. М., *7*, 59; *7*, 113; *7*, 146.
Мацикевич В. В., *7*, 170.
Мелеховець О. К., *3–4*, 75; *8*, 119.
Мельник І. В., *8*, 81.
Мельник Р. О., *1–2*, 107.
Мельник У. І., *3–4*, 19.
Микитей М. О., *6*, 86.
Микитей О. М., *6*, 102; О. М., *7*, 144.
Мінченко Д. О., *7*, 103.
Мінченко О. Г., *7*, 103.
Мкртчян В. Р., *5*, 125.
Могорита О. Л., *7*, 170.
Мосієнко Г. П. *1–2*, 86; *3–4*, 86.
Москаленко Р. А., *1–2*, 123.
Москаленко Ю. В., *1–2*, 123.
Мощич О. П., *3–4*, 67.
Муратова Н. Д., *3–4*, 104.
Мурашко Е. С., *3–4*, 31; *5*, 58.
Мурашко Н. К., *6*, 22; *6*, 59; *6*, 78; *6*, 106; *6*, 114; *6*, 118; *6*, 124; *6*, 127; *6*, 128; *7*, 12; *7*, 53; *7*, 64; *7*, 66; *7*, 68; *7*, 101; *7*, 103; *7*, 122; *7*, 152; *7*, 163; *7*, 198.
Мурга І. В., *8*, 119.

Назарова Д. Б., *3–4*, 104.
Наумова М. И., *7*, 108.
Небесна Т. Ю., *1–2*, 3; *3–4*, 3.
Недашковская В. А., *7*, 170.
Недолуга В. О., *7*, 156.

Олим М. Ю., *5*, 143.
Онікієнко О. Л., *1–2*, 95.
Онопрієнко О. П., *7*, 76.
Орос М. М., *1–2*, 74; *8*, 71.

Павловская Т. В., *8*, 90.
Параценюк Л. П., *3–4*, 47; *5*, 93.
Парнікоза Т. П., *6*, 114; *7*, 101; *7*, 117; *7*, 154; *7*, 163; *7*, 174.
Пархоменко В. М., *3–4*, 14.
Пересадин Н. А., *8*, 108.
Перцева Ж. Н., *5*, 147.
Песоцкая Л. А., *8*, 58.
Плескач Г. В., *8*, 42.
Пліскевич Д. А., *5*, 63.
Подьяченко Е. В., *1–2*, *116*.
Поліщук О. В., *5*, 106.
Пономаренко Ю. В., *6*, 4; *6*, 118; *7*, 37; *7*, 126; *7*, 163.
Пономарьова Т. В., *3–4*, 47.
Попов А. В., *6*, 124; *6*, 118; *7*, 80; *7*, 101; *7*, 194.
Попов С. В., *3–4*, 75; *8*, 119.
Потапова А. О., *3–4*, 67.
Пригорницкая Я. И., *7*, 80.
Пушкарьова Т. І., *8*, 29.
Пянтковский А. С., 7, 166.

Радиш Я. Ф., *1–2*, 144; *3–4*, 113.
Рештаненко В. А., *1–2*, 112.
Римаренко Н. В., *1–2*, 81.
Рожков Г. С., *3–4*, 124.
Романюк А. М., *1–2*, 123.
Романюк О. К., *3–4*, 67.
Рудіченко В. М., *5*, 44.
Рыбалко Л. Ф., *7*, 172.
Рыткис И. С., *8*, 74.

Савченко О. В., *1–2*, 45; *5*, 27.
Самосюк І. З., *5*, 106.
Самосюк Н. І., *5*, 106.
Самохін А. В., *8*, 81.
Самсон Ю. М., *8*, 29.
Саніна І. О., *1–2*, 95.
Сауляк С. В., *1–2*, 123.
Сафронова Л. А., *3–4*, 59.
Сачко Ю. Ю., *6*, 90; *7*, 170.
Свінціцький А. С., *8*, 47.
Сенаторова Г. С., *1–2*, 95.
Сербін І. М., *3–4*, 19.
Середа В. Г., *6*, 90; *7*, 163; *7*, 170.
Сивак Л. А., *3–4*, 25.
Сидоренко Р. А., *3–4*, 90.
Сизина А. В., *7*, 170.
Симоненко Г. Г., *7*, 144.
Сирова Г. О., *1–2*, 3; *3–4*, 3.
Сисак О. М., *1–2*, 89; *3–4*, 90.
Сівкович С. О., *1–2*, 56; *3–4*, 19; *8*, 134.
Сізіна А. В., *6*, 90.
Січненко П. І., *3–4*, 67.
Скочко О. В., *3–4*, 82; *5*, 72.
Слободин Т. Н., *7*, 84; *7*, 159; *7*, 176.
Сміян О. І., *3–4*, 67.
Смоланка В. І., *1–2*, 74.
Собецкий В. В., *7*, 172

Соболь В. О., *1–2*, 63.
Соболь В. О., *3–4*, 41.
Соловйова Г. А., *5*, 97; *8*, 47.
Солярик С. О., *1–2*, 89.
Сорока І. М., *7*, 204.
Соцкая Я. А., *1–2*, 102; *5*, 119; *8*, 108.
Стахурська Л. А., *5*, 63.
Стець М. М., *1–2*, 107.
Студеникіна О. М., *3–4*, 14.
Сулик Р. В., *6*, 16; *6*, 59; *7*, 23; *7*, 44; *7*, 126; *7*, 180.
Сухоручкин Ю. А., *7*, 170.
Сыкало Н. В., *1–2*, 116.

Тёплая Е. В., *8*, 116.
Терентьева Н. В., *7*, 187.
Терлюк О. Г., *1–2*, 128.
Тиравська Ю. В., *5*, 27.
Титенко Ю. И., *6*, 90; *7*, 170.
Тихоновская И. В., *5*, 35.
Тичина Д. О., *8*, 119.
Ткач Н. А., *5*, 93.
Ткаченко В. В., *6*, 90; *7*, 170.
Траілін А. В., *3–4*, 53.
Трінус К. Ф., *7*, 84.
Тутченко Л. П., *8*, 92.

Устінова Л. А., *1–2*, 138.

Федорець В. Г., *7*, 192.
Фёдоров С. Н., *5*, 3.
Фомченков С. В., *8*, 97.
Фролов В. М., *1–2*, 102; *5*, 119; *8*, 108.
Хайкова Е. А., *3–4*, 35.
Хижняк М. І., *1–2*, 138.
Хілько Є. С., *8*, 119.
Хлызова И. А, *6*, 74.
Хоменко Т. В., *7*, 80.

Царик В. В., *1–2*, 28.
Цвєткова Н. М., *8*, 29.
Циганок А. М., *1–2*, 89.
Цимбал В. М., *1–2*, 95.

Чайченко Т. В., *1–2*, 95.
Чекман І. С., *1–2*, 3; *3–4*, 34; *8*, 3.
Чередниченко Т. В., *7*, 80; *7*, 194.
Черненко В. М., *1–2*, 107.
Чернишов П. В., *5*, 139.
Чудакова Т. К., *8*, 52.
Чумак А. А., *8*, 42.
Чуприна Г. М., *6*, 48; *6*, 129; *7*, 30; *7*, 101; *7*, 163; *7*, 198.

Шаповал В. Н., *7*, 108.
Шаповал Л. Г., *1–2*, 3.
Шаповал О. В., *1–2*, 3.
Шатохина И. В., *1–2*, 68.
Шеденко Л. І., *8*, 42.
Шеремет А. Е., *7*, 170.
Шкляєва О. П., *6*, 114; *6*, 127; *6*, 128; *6*, 135; *6*, 141.
Шлыкова О. А., *3–4*, 82.
Шульга Н. М., *5*, 106.

Ырысов К. Б., *6*, 68.

Яворський В. В., *7*, 174.
Яцемирський С. М., *8*, 29.

ІНФОРМАЦІЯ

Р Е Є С Т Р
з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що будуть проводитися у I кварталі 2013 р.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практичні конференції		
◊ Інтегральна фізіотерапія	24–25 січня, Київ	Укр. медичний центр реабілітації дітей. 04209, Київ, вул. Богатирська, 30. Тел. (044)412-10-68
◊ Сучасні технології дерматокосметології в різні вікові періоди	1 березня, Донецьк	Донецький медичний університет 83003, Донецьк, пр.-т Ілліча, 16. Тел./факс (062) 334-02-26
◊ Неврологічні читання пам'яті Д. І. Панченка	1 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 275-67-69
◊ Актуальні питання сучасної кардіології	5–6 березня, Київ	Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска 03680, Київ-151, вул. Народн. ополчення, 5. Тел. (044) 249-70-03

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
◊ Сучасні підходи до виходжування глибоконедоношених дітей	5–6 березня, Київ	НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 238-08-58
◊ Практичні аспекти оцінки технологій охорони здоров'я в Україні	5–6 березня, Харків	Укр. центр наукової медичної інформації. 04655, Київ, пр.-т Московський, 19. Тел. (044) 428-37-22, факс (044) 428-36-76
◊ Розбудова системи контролю якості клінічних лабораторних досліджень в країні	12–13 березня, Київ	НДСЛ «Охматдит». 01601, Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-69-42, 238-00-06
◊ Інтегративні підходи в діагностиці та лікуванні психічних та психосоматичних хвороб	14 березня, Вінниця	Вінницький медичний університет. 21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел./факс (0432) 55-07-47
◊ Попередження, діагностика і лікування гострого пошкодження нирок	14 березня, Київ	Інститут нефрології НАМИ України». 04050, Київ, вул. Дегтярівська, 17-В. Тел. (044) 455-93-77, факс (044) 455-93-87
◊ Отохірургія: погляд у майбутнє	14–15 березня, Івано-Франківськ	Івано-Франківський медичний університет. 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (0342) 52-80-86
◊ Коморбідність і системність уражень органів при ревматичних хворобах	14–15 березня, Київ	Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска. 03680, Київ-151, вул. Народного ополч., 5. Тел. (044) 275-52-63
◊ Нейродегенеративні захворювання (діагностика, лікування)	14–15 березня, Харків	Інститут неврології, психіатрії та наркології. 61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46. Тел. (057) 738-06-24, 738-33-94, 738-40-83
◊ Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології	14–15 березня, Харків	Інститут проблем ендокринної патології. 61002, Харків, вул. Артема, 10. Тел./факс (057) 700-45-39, 700-45-38
◊ Актуальні питання травматології та остеосинтезу	14–15 березня, Вінниця	Укр. асоц. травматології та остеосинтезу. 01054, Київ, вул. Воровського, 27. Тел. (044) 486-79-44, 234-73-33
◊ Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини	14–15 березня, Одеса	Одеський медичний університет. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Тел. (048) 728-54-22, 728-50-30, 712-31-43
◊ Інтернаціоналізація вищої медичної освіти: науково-методичні засади освіти іноземних громадян у вищих медичних навчальних закладах України	14–15 березня, Полтава	Укр. медична стоматологічна академія. 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23. Тел. (0532) 22-25-66, 27-17-56
◊ Гостре ураження нирок (присвячена Всесвітньому дню нирки)	15 березня, Київ	НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 440-30-56
◊ Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні	18–19 березня, Київ	Національний медичний університет. 04114, Київ, вул. Автозаводська, 68. Тел./факс (044) 430-42-46
◊ Терапія-2013: досягнення та перспективи	19–20 березня, Вінниця	Вінницький медичний університет. 21029, Вінниця, Хмельницьке шосе, 96. Тел. (0432) 52-32-86, 46-11-27, 43-72-12
◊ Телемедицина – досвід та перспективи	19–20 березня, Донецьк	Донецький медичний університет. 83003, Донецьк, пр.-т Ілліча, 16. Тел. (062) 335-14-61, (050) 755-67-94
◊ Сучасні новітні технології в комплексному санаторно-курортному лікуванні та медичній реабілітації	20–21 березня, Київ	НДІ дитячої курортології та фізіотерапії. 97412, Євпаторія, вул. Маяковського, 6. Тел.(06569) 6-16-74.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
◊ Інноваційні технології в сучасній стоматології	21–22 березня, Івано-Франківськ	Івано-Франківський медичний університет. 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел./факс (0342) 55-25-29
◊ Методичні основи викладання української мови за професійним спрямуванням та інших гуманітарних наук у вищих навчальних закладах України	21–22 березня, Львів	Львівський медичний університет. 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (0322) 78-64-46
◊ Людина та ліки – Україна: мультидисциплінарний підхід при наданні медичної допомоги	21–22 березня, Київ	Укр. центр наукової медичної інформації. 04655, Київ, пр.-т Московський, 19. Тел. (044) 428-37-22, факс (044) 428-36-76
◊ Інноваційні підходи до діагностики та лікування інфекційних хвороб	21–22 березня, Київ	Національний медичний університет. 04080, Київ, вул. Фрунзе, 107. Тел. (044) 417-21-96
◊ Концепція комунікативного вивчання іноземних мов у немовних вищих навчальних закладах	25 березня, Харків	Національний фармацевтичний університет. 61140, Харків, вул. О. Невського, 18. Тел. (057) 771-81-61, 737-32-37
◊ Від клінічних до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології	26–27 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 249-46-56
◊ Науково-практична медико-фармацевтична конференція	27–28 березня, Чернівці	Буковинський медичний університет. 58002, Чернівці, Театральна пл.., 2. Тел. (050) 581-12-26
◊ Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин	28 березня, Київ	Національний інститут раку МОЗ України. 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43. Тел./факс (044) 259-01-86
Конгреси		
◊ Конгрес Української асоціації спеціалістів конвенційної рентгенодіагностики, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії	20–22 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 483-05-06
◊ Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні»	21–22 березня, Харків	Національний фармацевтичний університет. 61057, Харків, вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-59, 706-30-72, 706-30-76
◊ Конгрес з міжнародною участю «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи»	28–29 березня, Київ	Українська асоціація боротьби з інсультом. 02222, Київ, а/с 77. Тел. (044) 530-54-89, (067) 465-56-61.
◊ І всеукраїнській конгрес «Молекулярної алергології та імунології»	28–29 березня, Одеса	Одеський медичний університет. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Тел. (048) 717-35-10, 716-56-36
Симпозіуми		
◊ Коморбідні стани в кардіології та функціональна діагностика серцево-судинних захворювань	1 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 291-61-30, 291-61-03
◊ Актуальні питання клінічної педіатрії	14–15 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 412-16-07, 412-04-87, 483-17-21
◊ Нетрадиційні методи лікування з позицій доказової медицини	15 березня, Київ	Комітет з питань народної медицини. 01601, Київ, вул. М. Грушевського, 7. Тел. (044) 253-60-24

ЗМІСТ

Проблемна стаття

Чекман І. С. (Київ). Природні нанотехнології у живій клітині: погляд на проблему ... 3

Огляд літератури

Лизогуб В. Г., Долинна О. В., Завальська Т. В. (Київ). Вікові особливості нейрогуморального впливу дофамінергічної системи на діяльність серцево-судинної системи в осіб похилого віку 13

Екологічні проблеми та здоров'я нації

Габулавічене Ж. М. (Київ). Порівняльний аналіз ефективності комбінованого антигіпертензивного лікування учасників ліквідації наслідків чорнобильської аварії, хворих на гіпертонічну хворобу 21

Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Кузнєцова О. Є., Цвєткова Н. М., Гончар Л. О., Яцемирський С. М., Самсон Ю. М., Пушкарьова Т. І. (Київ). Роль радіаційних та нерадіаційних факторів у розвитку та перебігу гострої лейкемії у дітей..... 29

Оригінальні дослідження

Воронков Л. Г., Горовенко Н. Г., Мазур І. Д., Ляшенко А. В. (Київ). Поліморфізм I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту: морфофункціональні зміни міокарда та прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю 36

Плескач Г. В., Чумак А. А., Зелінська А. В., Шеденко Л. І. (Київ). Асоціація поліморфізму rs966221 гена фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда.. 42

Свінціцький А. С., Соловйова Г. А. (Київ). Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка в патогенезі ерозій шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів 47

Зрячкин Н. И., Чудакова Т. К., Бучкова Т. Н. (Киев). Клинико-лабораторная характеристика ацетонемического синдрома у детей с тяжёлой формой острой кишечной инфекции 53

Песоцкая Л. А., Евстигнеев И. В., Боброва Е. А., Малый В. П., Капшученко О. Н., Вязовская В. Н. (Днепропетровск). Кирлианография при железодефицитной анемии у больных с гастроэнтерологической патологией 58

На допомогу практичному лікареві

Буряк В. Н., Бессараб П. А. (Донецк). Особенности клинических проявлений у детей с синдромом раздражённого кишечника 62

Абу Шамсия Р. Н. (Киев). Лапароскопические вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии..... 66

CONTENTS

Problematic article

Chekman I. S. (Kiev). Natural Nanotechnology in Living Cell: View on the Problem 3

Surveys of literature

Lyzogub V. H., Dolynna O. V., Zavalskaya T. V. (Kiev). Age-related features of neurohumoral effects of dopamine activity on the cardiovascular system in elderly people 13

Ecoligical problemsand nation helth

Gabulaviciene Zh. M. (Kiev). Comparative analysis of the efficiency of combined treatment antihypertensive clean-up workers of chernobyl accident with essential hypertension 21

Bebeshko V. G., Bruslova E. M., Kuznetsova E. E., Tsvetkova N. M., Gonchar L. A., Yatsemirsky S. M., Samson Ju. N., Pushkareva T. I. (Kiev). The role of radiation and non-radiation factors in development of during acute leukemia in children 29

Original intestigations

Voronkov L. G., Gorovenko N. G., Mazur I. D., Lyashenko A.V. (Kiev, Ukraine). I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: structural changes in the myocardium and predictive value in chronic heart failure 36

Pleskach G. V., Chumak A. A., Zelinskaya A. V., Shedenko L. I. (Kiev). Association of rs966221 phosphodiesterase 4d gene's polymorphism with risk of myocardial infarction 42

Svinthicky A. S., Solovyova G. A. (Kiev). Disturbances of motor functction of the stomach in patients with chronic gastric erosions and biliary tract disease 47

Zryachkin N. I., Chudakov T. K., Buchkova T. N. (Saratov, Russia). Clinical and laboratory characteristics of the acetonemical syndrome in children with severe acute intestinal infection 53

Pesotskaya L. A., Evstigneev I. V., Bobrova E. A., Malyj V. P., Kapshuchenko O. N., Vyazovskaya V. N. (Dnipropetrovsk). Kirlianography used to treat patients who are suffering from iron-deficiency anemia with gastroenterological pathology 58

Guide lines for thepractitioner

Buryak V. N., Bessarab P. A. (Donetsk). Peculiarities of clinical manifestation among children with irritated bowels syndrome 62

Abu Shamsieh R. N. (Kiev, Ukraine). Laparoscopic interventions in emergency abdominal surgery 66

Орос М. М. (Ужгород). Фармакогенетичні критерії фармакорезистентності епілепсії 71

Рыткис И. С. (Киев). Прогнозирование риска формирования никотиновой зависимости у студенческой молодёжи 74

Самохін А. В., Мельник І. В. (Київ). Наш досвід оперативного лікування переломів виростків великогомілкової кістки..... 81

Дмитренко М. І., Куроєдова В. Д., Дворник В. М. (Полтава). Функціональний стан скроневих та жувальних м'язів у пацієнтів із зубощелепними аномаліями, ускладненими скупченістю фронтальних зубів..... 84

Камалов Р. Х., Павловская Т. В. (Киев). Клиническая эффективность препарата Мажезик® при лечении постпломбировочной боли в терапевтической стоматологии 90

Тутченко Л. П., Знаменська М. А., Джулай М. В., Джулай І. М. (Київ). Дослідження впливу внутрішньокамерного введення вітчизняного лідокаїну на товщину рогівки при факоемульсифікації катаракти 92

Випадок з практики

Зюганов В. В., Бойко А. Г., Фомченков С. В. (Одесса, Москва). Случай успешного лечения инфицированной раны стопы в фазе некроза, вызванного аллергическим дерматитом, препаратом БАД «Леюрус Арктика+» 97

Корпоративна медицина

Корж А. Н., Краснокутский С. В., Майборода О. Ф. (Харьков). Рациональная фармакотерапия больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожными расстройствами..... 101

Фролов В. М., Соцкая Я. А., Пересадин Н. А., Круглова О. В. (Луганск). Эффективность энтеросорбента Белый Уголь® в лечении больных циррозом печени..... 108

Киселёва И. А., Тёплая Е. В., Каминский А. В. (Киев). Применение растительного препарата Альба® в лечении больных с патологией щитовидной железы..... 116

Попов С. В., Мелеховець О. К., Деміхова Н. В., Винниченко Л. Б., Хілько Є. С., Тичина Д. О., Мурга І. В. (Суми). Застосування «Рейтоілу» в профілактиці атеросклерозу у хворих на цукровий діабет ... 119

Організація охорони здоров'я

Дячук Д. Д., Зюков О. Л. (Київ, Дніпропетровськ). Удосконалення діяльності лікувально-профілактичної установи – шлях до підвищення задоволеності пацієнтів якістю медичної допомоги..... 126

Сівкович С. О., Зінченко В. Н., Зубрицька Т. Б. (Київ). Стан медичної допомоги хворим з онкогематологічними захворюваннями у Києві..... 134

Покажчик статей 141

Іменій покажчик 146

Інформація 148

Oros M. M. (Uzhgorod). harmacogenetic criteria drugresistence epilepsy

Ritkis I. S. (Kyiv). Predicting the risk of nicotine dependence in youth

Samokhin A. V., Melnik I. V. (Kyiv). Our experience operative treatment of fractures of the tibial condyles

Dmitrenko M. I., Kuroyedowa V. D., Dvornik V. N. (Poltava). Functional condition of temporal and masticatory muscules in patients with malocclusion, complicated by crowding of frontal teeth

Kamalov R. H., Pavlovskaya T. V. (Kyiv). Clinical effectiveness Mazhezyk® treatment of pain after endodontic treatment in dentistry

Tutchenko L. P., Znamenska M. A., Dzhulay M. V., Dzhulay I. M. (Kiev). Investigation of the influence of intracameral injection of domestic lidocine on the corneal thickness during phacoemulsification of cataract

The case from practice

Ziuganov V. V., Boyko O. G., Fomchenkov S. V. (Odessa, Moscow). A case of successful treatment of foot infection wound in necrotic phase which caused by allergic dermatitis by way therapy with using dietary supplement of "Leiurus Arctica +"

Corporate medicine

Korzh A. N., Krasnokutskiy S. V., Maiboroda O. F. (Kharkov). Rational pharmacotherapy of patients with coronory heart disease combined with anxiety disorders

Frolov V. M., Sotskaya Ya. A., Peresadin N. A., Kruglova O. V. (Lugansk). Efficiency of enterosorbent White Coal® in the treatment of the patients with hepatic cirrhosis

Kiselova I. O., Tepla O. V., Kaminskyi O. V. (Kiev, Ukraine). Application of herbal Medicine Alba® in treatment of patients with the pathology of thyroid

Popov S. V., Melekhovets O. K., Demikhova N. V., Vinnichenko L. B., Khilko E. S., Tichina D. A., Murga I. V. (Sumy). Application of «Reytoil» in prevention of atherosclerosis in diabetes patients

Public health service organization

Dyachuk D. D., Zyukov O. L. (Kyiv, Dnipropetrovsk). Improvement of health care setting – a way to improve patients' satisfaction with quality of care

Sivkovych S. O., Zinchenko V. N., Zubrytska T. B. (Kyiv). State of medicare Patient with oncogematological diseases in Kyiv

Index of paper published in the journal

Name index

Information

Соболь В. О., *1–2*, 63.
Соболь В. О., *3–4*, 41.
Соловйова Г. А., *5*, 97; *8*, 47.
Солярик С. О., *1–2*, 89.
Сорока І. М., *7*, 204.
Соцкая Я. А., *1–2*, 102; *5*, 119; *8*, 108.
Стахурська Л. А., *5*, 63.
Стець М. М., *1–2*, 107.
Студеникіна О. М., *3–4*, 14.
Сулик Р. В., *6*, 16; *6*, 59; *7*, 23; *7*, 44; *7*, 126; *7*, 180.
Сухоручкин Ю. А., *7*, 170.
Сыкало Н. В., *1–2*, 116.

Тёплая Е. В., *8*, 116.
Терентьева Н. В., *7*, 187.
Терлюк О. Г., *1–2*, 128.
Тиравська Ю. В., *5*, 27.
Титенко Ю. И., *6*, 90; *7*, 170.
Тихоновская И. В., *5*, 35.
Тичина Д. О., *8*, 119.
Ткач Н. А., *5*, 93.
Ткаченко В. В., *6*, 90; *7*, 170.
Траілін А. В., *3–4*, 53.
Трінус К. Ф., *7*, 84.
Тутченко Л. П., *8*, 92.

Устінова Л. А., *1–2*, 138.

Федорець В. Г., *7*, 192.
Фёдоров С. Н., *5*, 3.
Фомченков С. В., *8*, 97.
Фролов В. М., *1–2*, 102; *5*, 119; *8*, 108.
Хайкова Е. А., *3–4*, 35.
Хижняк М. І., *1–2*, 138.
Хілько Є. С., *8*, 119.
Хлызова И. А, *6*, 74.
Хоменко Т. В., *7*, 80.

Царик В. В., *1–2*, 28.
Цвєткова Н. М., *8*, 29.
Циганок А. М., *1–2*, 89.
Цимбал В. М., *1–2*, 95.

Чайченко Т. В., *1–2*, 95.
Чекман І. С., *1–2*, 3; *3–4*, 34; *8*, 3.
Чередниченко Т. В., *7*, 80; *7*, 194.
Черненко В. М., *1–2*, 107.
Чернишов П. В., *5*, 139.
Чудакова Т. К., *8*, 52.
Чумак А. А., *8*, 42.
Чуприна Г. М., *6*, 48; *6*, 129; *7*, 30; *7*, 101; *7*, 163; *7*, 198.

Шаповал В. Н., *7*, 108.
Шаповал Л. Г., *1–2*, 3.
Шаповал О. В., *1–2*, 3.
Шатохина И. В., *1–2*, 68.
Шеденко Л. І., *8*, 42.
Шеремет А. Е., *7*, 170.
Шкляєва О. П., *6*, 114; *6*, 127; *6*, 128; *6*, 135; *6*, 141.
Шлыкова О. А., *3–4*, 82.
Шульга Н. М., *5*, 106.

Ырысов К. Б., *6*, 68.

Яворський В. В., *7*, 174.
Яцемирський С. М., *8*, 29.

ІНФОРМАЦІЯ

Р Е Є С Т Р
з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що будуть проводитися у I кварталі 2013 р.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практичні конференції		
◊ Інтегральна фізіотерапія	24–25 січня, Київ	Укр. медичний центр реабілітації дітей. 04209, Київ, вул. Богатирська, 30. Тел. (044)412-10-68
◊ Сучасні технології дерматокосметології в різні вікові періоди	1 березня, Донецьк	Донецький медичний університет 83003, Донецьк, пр.-т Ілліча, 16. Тел./факс (062) 334-02-26
◊Неврологічні читання пам'яті Д. І. Панченка	1 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 275-67-69
◊ Актуальні питання сучасної кардіології	5–6 березня, Київ	Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска 03680, Київ-151, вул. Народн. ополчення, 5. Тел. (044) 249-70-03

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
◊ Сучасні підходи до виходжування глибоконедоношених дітей	5–6 березня, Київ	НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 238-08-58
◊ Практичні аспекти оцінки технологій охорони здоров'я в Україні	5–6 березня, Харків	Укр. центр наукової медичної інформації. 04655, Київ, пр.-т Московський, 19. Тел. (044) 428-37-22, факс (044) 428-36-76
◊ Розбудова системи контролю якості клінічних лабораторних досліджень в країні	12–13 березня, Київ	НДСЛ «Охматдит». 01601, Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-69-42, 238-00-06
◊ Інтегративні підходи в діагностиці та лікуванні психічних та психосоматичних хвороб	14 березня, Вінниця	Вінницький медичний університет. 21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел./факс (0432) 55-07-47
◊ Попередження, діагностика і лікування гострого пошкодження нирок	14 березня, Київ	Інститут нефрології НАМИ України». 04050, Київ, вул. Дегтярівська, 17-В. Тел. (044) 455-93-77, факс (044) 455-93-87
◊ Отохірургія: погляд у майбутнє	14–15 березня, Івано-Франківськ	Івано-Франківський медичний університет. 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (0342) 52-80-86
◊ Коморбідність і системність уражень органів при ревматичних хворобах	14–15 березня, Київ	Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска. 03680, Київ-151, вул. Народного ополч., 5. Тел. (044) 275-52-63
◊ Нейродегенеративні захворювання (діагностика, лікування)	14–15 березня, Харків	Інститут неврології, психіатрії та наркології. 61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46. Тел. (057) 738-06-24, 738-33-94, 738-40-83
◊ Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології	14–15 березня, Харків	Інститут проблем ендокринної патології. 61002, Харків, вул. Артема, 10. Тел./факс (057) 700-45-39, 700-45-38
◊ Актуальні питання травматології та остеосинтезу	14–15 березня, Вінниця	Укр. асоц. травматології та остеосинтезу. 01054, Київ, вул. Воровського, 27. Тел. (044) 486-79-44, 234-73-33
◊ Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини	14–15 березня, Одеса	Одеський медичний університет. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Тел. (048) 728-54-22, 728-50-30, 712-31-43
◊ Інтернаціоналізація вищої медичної освіти: науково-методичні засади освіти іноземних громадян у вищих медичних навчальних закладах України	14–15 березня, Полтава	Укр. медична стоматологічна академія. 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23. Тел. (0532) 22-25-66, 27-17-56
◊ Гостре ураження нирок (присвячена Всесвітньому дню нирки)	15 березня, Київ	НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 440-30-56
◊ Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні	18–19 березня, Київ	Національний медичний університет. 04114, Київ, вул. Автозаводська, 68. Тел./факс (044) 430-42-46
◊ Терапія-2013: досягнення та перспективи	19–20 березня, Вінниця	Вінницький медичний університет. 21029, Вінниця, Хмельницьке шосе, 96. Тел. (0432) 52-32-86, 46-11-27, 43-72-12
◊ Телемедицина – досвід та перспективи	19–20 березня, Донецьк	Донецький медичний університет. 83003, Донецьк, пр.-т Ілліча, 16. Тел. (062) 335-14-61, (050) 755-67-94
◊ Сучасні новітні технології в комплексному санаторно-курортному лікуванні та медичній реабілітації	20–21 березня, Київ	НДІ дитячої курортології та фізіотерапії. 97412, Євпаторія, вул. Маяковського, 6. Тел.(06569) 6-16-74.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
◊ Інноваційні технології в сучасній стоматології	21–22 березня, Івано-Франківськ	Івано-Франківський медичний університет. 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел./факс (0342) 55-25-29
◊ Методичні основи викладання української мови за професійним спрямуванням та інших гуманітарних наук у вищих навчальних закладах України	21–22 березня, Львів	Львівський медичний університет. 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (0322) 78-64-46
◊ Людина та ліки – Україна: мультидисциплінарний підхід при наданні медичної допомоги	21–22 березня, Київ	Укр. центр наукової медичної інформації. 04655, Київ, пр.-т Московський, 19. Тел. (044) 428-37-22, факс (044) 428-36-76
◊ Інноваційні підходи до діагностики та лікування інфекційних хвороб	21–22 березня, Київ	Національний медичний університет. 04080, Київ, вул. Фрунзе, 107. Тел. (044) 417-21-96
◊ Концепція комунікативного вивчання іноземних мов у немовних вищих навчальних закладах	25 березня, Харків	Національний фармацевтичний університет. 61140, Харків, вул. О. Невського, 18. Тел. (057) 771-81-61, 737-32-37
◊ Від клінічних до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології	26–27 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 249-46-56
◊ Науково-практична медико-фармацевтична конференція	27–28 березня, Чернівці	Буковинський медичний університет. 58002, Чернівці, Театральна пл.., 2. Тел. (050) 581-12-26
◊ Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин	28 березня, Київ	Національний інститут раку МОЗ України. 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43. Тел./факс (044) 259-01-86
Конгреси		
◊ Конгрес Української асоціації спеціалістів конвенційної рентгенодіагностики, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії	20–22 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 483-05-06
◊ Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні»	21–22 березня, Харків	Національний фармацевтичний університет. 61057, Харків, вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-59, 706-30-72, 706-30-76
◊ Конгрес з міжнародною участю «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи»	28–29 березня, Київ	Українська асоціація боротьби з інсультом. 02222, Київ, а/с 77. Тел. (044) 530-54-89, (067) 465-56-61.
◊ І всеукраїнській конгрес «Молекулярної алергології та імунології»	28–29 березня, Одеса	Одеський медичний університет. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Тел. (048) 717-35-10, 716-56-36
Симпозіуми		
◊ Коморбідні стани в кардіології та функціональна діагностика серцево-судинних захворювань	1 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 291-61-30, 291-61-03
◊ Актуальні питання клінічної педіатрії	14–15 березня, Київ	НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 412-16-07, 412-04-87, 483-17-21
◊ Нетрадиційні методи лікування з позицій доказової медицини	15 березня, Київ	Комітет з питань народної медицини. 01601, Київ, вул. М. Грушевського, 7. Тел. (044) 253-60-24